

CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-GENÉTICA Y SOCIODEMOGRÁFICA DE UN
GRUPO DE PACIENTES MENORES DE 6 AÑOS CON CARDIOPATÍA
CONGÉNITA EN LA CIUDAD DE CALI, COLOMBIA

JULIÁN ANDRÉS
RAMÍREZ CHEYNE



UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGÍA
Santiago de Cali, abril de 2016

CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-GENÉTICA Y SOCIODEMOGRÁFICA DE UN
GRUPO DE PACIENTES MENORES DE 6 AÑOS CON CARDIOPATÍA
CONGÉNITA EN LA CIUDAD DE CALI, COLOMBIA

JULIÁN ANDRÉS
RAMÍREZ CHEYNE

Trabajo de Investigación para optar por el título de
Magíster en Ciencias
Biomédicas

Director
CAROLINA ISAZA, MSc.

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGÍA
Santiago de Cali, abril de 2016

Nota de aceptación:

Aprobado por el Comité de grado en cumplimiento de los requisitos exigidos por la Universidad del Valle para el optar por el título de Magíster en Ciencias Biomédicas.

Presidente del Jurado

Jurado No. 1

Jurado No. 2

Jurado No. 3

Fecha de sustentación
(Ciudad, día, mes y año)

DEDICATORIA

A mi hija Juana Valentina. Cada día que pasa nos das más alegría.

AGRADECIMIENTOS

A Doña Melba y a Don Ramón, por los alelos y la crianza que determinó su expresión; por el pensamiento matemático, por el gran esfuerzo que implicó, a partir de cero, darnos techo y educación; por enseñarnos, con los ejemplos palpables de los maestros, lo que se debe y lo que no se debe hacer.

A la profesora Carolina Isaza, porque desde salones de clase, auditorios, consultorios y laboratorios, ha sido para mí, el modelo a seguir; y en el día a día, ha sido esa estructura inquebrantable, que siempre da soporte en los momentos más duros.

A Wilmar Saldarriaga y Javier Torres, por compartirme todo lo que saben y extenderme la mano cuando lo he requerido.

A Johana, por tu sencillez, entrega incondicional y nobleza. No pude haber encontrado mejor compañera de viaje.

A mi hija Juana Valentina, por esa sonrisa de cuatro dientes que me hace olvidar todo. Le diste más sentido a mi vida.

A la Universidad del Valle y al Hospital Universitario del Valle. La mitad de mi vida ha transcurrido entre sus paredes y sus personas. Deseo que siga siendo así.

A los estudiantes, nuestra razón de ser como docentes.

A los pacientes, nuestra razón de ser como médicos.

TABLA DE CONTENIDO

CONTENIDO

PÁGINA

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
TABLA DE CONTENIDO	6
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABLAS	10
LISTA DE ANEXOS	12
RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	13
SUMMARY AND KEY WORDS	13
INTRODUCCIÓN	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: Pregunta de investigación y Justificación	15
1. MARCO TEÓRICO	16
1.1 Epidemiología de las anomalías congénitas y las cardiopatías congénitas	16
1.2 Etiología y abordaje clínico de las cardiopatías congénitas	19
1.3 Síndrome de delección 22q11.2	29
1.3.1 Aspectos clínicos del síndrome de delección de la banda 22q11.2	32
1.3.2 Fenotipos de alta probabilidad de síndrome de delección de la banda 22q11.2 e indicaciones para buscar la delección	35
1.3.3 Genética y bases embriológicas del síndrome de delección de la banda 22q11	37
1.3.4 Diagnóstico y manejo del síndrome de delección de la banda 22q11.2	41
1.4 Anomalías congénitas, cardiopatías congénitas y ambiente	41
2. OBJETIVOS	43
2.1 Objetivo General	43
2.2 Objetivos específicos	43
3. MATERIALES Y MÉTODOS	44
3.1 Tipo de estudio	44
3.2 Población de estudio	44
3.2.1 Criterios de inclusión	44
3.2.2 Criterios de exclusión	44
3.3 Muestra	45
3.4 Consideraciones éticas	45
3.5 Trabajo de campo	45
3.6 Mediciones y variables	46
3.6.1 Recolección de datos para la evaluación de etiologías genéticas	47
3.6.1.1 Recolección de la muestra de sangre	47
3.6.1.2 Realización del cariotipo	47

3.6.1.3 Realización de FISH para 22q11	47
3.6.2 Recolección de datos para la evaluación sociodemográfica y de la exposición ambiental	47
3.6.3 Análisis clínico de los casos	48
3.6.4 Análisis estadístico	48
4. RESULTADOS	48
4.1 Caracterización sociodemográfica	48
4.2 Caracterización exposicional	59
4.3 Caracterización clínico-genética	71
4.4 Estandarización de la prueba de FISH para 22q11	77
5. DISCUSIÓN	77
5.1 Aspectos sociodemográficos	77
5.1.1 Características sociodemográficas generales	77
5.1.2 Orígenes de las madres y los padres	77
5.1.3 Ubicación de las viviendas en el periodo periconcepcional	78
5.2 Aspectos exposicionales	78
5.2.1 Relacionados con el control prenatal, las enfermedades maternas y las exposiciones materna terapéuticas	79
5.2.1.1 Calidad del control prenatal	79
5.2.1.2 Diabetes materna	80
5.2.1.3 Hipertensión materna	81
5.2.1.4 Otras enfermedades maternas	82
5.2.1.5 Índice de masa corporal materno	82
5.2.1.6 Exposición a rayos X	82
5.2.1.7 Consumo de micronutrientes	83
5.2.1.8 Otras exposiciones relacionadas con el estado de salud materno	84
5.2.2 Relacionados con exposiciones maternas no terapéuticas	84
5.2.2.1 Exposición a cigarrillo	84
5.2.2.2 Exposición a alcohol	85
5.2.2.3 Exposición a marihuana	85
5.2.2.4 Exposición a misoprostol	86
5.2.2.5 Exposición a solventes orgánicos	86

5.3 Aspectos clínico-genéticos	86
5.3.1 Etiología	86
5.3.1.1 Cromosómicas	87
5.3.1.2 Síndrome de delección de la banda 22q11.2	88
5.3.1.3 Monogénicas	89
5.3.1.4 Teratogénicas	90
5.3.1.5 Multifactoriales	90
5.3.1.6 Capacidad diagnóstica del abordaje empleado	91
6. CONCLUSIONES	92
7. RECOMENDACIONES	93
8. REFERENCIAS	94

LISTA DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
1. Características fenotípicas craneofaciales en el síndrome de delección de la banda 22q11.2	31
2. Clasificación de las características fenotípicas del síndrome de delección de la banda 22q11.2	32
3. Clasificación del fenotipo inmunológico en el síndrome de delección de la banda 22q11.2	34
4. Distribución de los pacientes según sexo	49
5. Etnia de las madres	50
6. Régimen de salud de las madres	51
7. Institución de nacimiento de los pacientes	52
8. Ciudad de nacimiento de los pacientes	53
9. Departamento de nacimiento de los pacientes	54
10. Ciudad de nacimiento de las madres	55
11. Departamento de nacimiento de las madres	56
12. Ciudad de nacimiento de los padres	57
13. Departamento de nacimiento de los padres	58
14. Ubicación geográfica de las residencias de las madres durante el periodo periconcepcional	58

LISTA DE TABLAS

TABLA	PÁGINA
1. Etiología de las anomalías y las cardiopatías congénitas	20
2. Puntos clave para la aproximación clínica a las cardiopatías congénitas	21
3. Riesgos de recurrencia para cardiopatías congénitas multifactoriales no sindrómicas	22
4. Síndromes específicos más frecuentes asociados a cardiopatía congénita	23
5. Características fenotípicas craneofaciales en el síndrome de delección de la banda 22q11.2	29
6. Características fenotípicas no craneofaciales en el síndrome de delección de la banda 22q11.2	31
7. Fenotipos de alta probabilidad para síndrome de delección de la banda 22q11.2	36
8. Riesgo de delección de 22q11 en situaciones clínicas específicas	37
9. Clasificación de los defectos relacionados con la cresta neural cardíaca	39
10. Fenotipo por ablación de la cresta neural cardíaca versus fenotipo del síndrome de delección de la banda 22q11.2	40
11. Distribución de los pacientes según sexo	48
12. Etnia de las madres	49
13. Estado civil de las madres	50
14. Convivencia de las parejas	50
15. Escolaridad de las madres y los padres	51
16. Régimen de salud de las madres	51
17. Institución de nacimiento de los pacientes	52
18. Ciudad de nacimiento de los pacientes	53
19. Departamento de nacimiento de los pacientes	53
20. Ciudad de nacimiento de las madres	54
21. Departamento de nacimiento de las madres	55
22. Ciudad de nacimiento de los padres	56
23. Departamento de nacimiento de los padres	57
24. Intención de embarazo y controles prenatales	59
25. Casos de diabetes materna	60
26. Enfermedades maternas diferentes a diabetes	61
27. Peso e índice de masa corporal materno	62
28. Cariotipo, FISH y exposición a rayos X	62
29. Consumo materno de micronutrientes	63
30. Exposición materna a alcohol y/o cigarrillo	66
31. Exposiciones periconcepcionales en este estudio	67
32. Otras exposiciones maternas en este estudio	68

33. Agua de consumo materno	69
34. Oficios maternos y paternos	69
35. Consumo materno y paterno de drogas	70
36. Clasificación de los casos según anomalías asociadas y antecedentes familiares	71
37. Fenotipo, antecedentes familiares y resultado de pruebas genéticas	71
38. Defectos del tracto de salida encontrados en el estudio	75
39. Etiología de las cardiopatías congénitas del estudio	76
40. Enfermedades maternas y exposiciones maternas terapéuticas	79
41. Exposiciones maternas no terapéuticas	79
42. Calidad del control prenatal	80
43. Suplementación con ácido fólico y efecto protector contra defectos del tubo neural y cardiopatías congénitas	84
44. Etiología de las cardiopatías del estudio en comparación con la literatura	87
45. Subgrupo de pacientes diagnosticados con cromosomopatía	88
46. Prevalencia de síndrome de delección de la banda 22q11.2	89
47. Subgrupo de pacientes diagnosticados con enfermedades monogénicas	89
48. Pacientes diagnosticados con embriopatía por teratógenos	90
49. Subgrupo de pacientes diagnosticados con cardiopatía multifactorial	91

LISTA DE ANEXOS

ANEXO	PÁGINA
Anexo 1: Protocolo FISH	111
Anexo 2: FISH del caso 4 y cariotipos de los casos 7 y 20	118
Anexo 3: Formatos de evaluación clínica de cada uno de los casos	122
Anexo 4: Cuestionario de variables sociodemográficas y exposicionales	153

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-GENÉTICA Y SOCIODEMOGRÁFICA DE UN GRUPO DE PACIENTES MENORES DE 6 AÑOS CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA EN LA CIUDAD DE CALI, COLOMBIA

Las cardiopatías congénitas se encuentran entre las anomalías congénitas más frecuentes y tienen un gran impacto en la morbilidad y la mortalidad pediátricas. Se estima que su prevalencia mundial oscila entre 4 y 9 por 1.000 nacimientos, dependiendo de factores genéticos y ambientales, entre otros, de cada región. Muchas de ellas son difíciles de identificar prenatalmente y/o no se manifiestan clínicamente durante las primeras horas de vida.

Con el objetivo de obtener datos confiables sobre las variables clínico-genéticas y sociodemográficas locales, se propuso realizar, a un grupo de pacientes con cardiopatía congénita, cariotipo, FISH para 22q11, valoración clínica por genetista, y cuestionario para evaluar variables sociodemográficas y exposiciones ambientales de interés.

El abordaje empleado permitió el diagnóstico en el 30% de todos los casos, y en el 42,1% de las cardiopatías sindrómicas, encontrándose una prevalencia de cromosomopatías detectables por cariotipo de 13,33%, y una prevalencia de delección 22q11 de 3,33%. Además, se evidenciaron múltiples factores que potencialmente pueden estar asociados a anomalías congénitas, y por tanto sería conveniente evaluar en estudios de casos y controles locales: uso inadecuado de la suplementación con ácido fólico (90%), consumo de vitamina A durante el embarazo (3,33%), uso de rayos X sin protección alguna (13,33%), IMC alterado al momento de la concepción (36,66%), consumo de alcohol durante el embarazo (30%), exposición pasiva a cigarrillo (36,66%).

Palabras clave: cardiopatías congénitas, malformaciones congénitas, cromosomopatías, síndrome velocardiofacial, variables sociodemográficas, exposiciones ambientales, etiología, Colombia.

SUMMARY AND KEY WORDS

CLINICAL AND SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERIZATION OF A GROUP OF PATIENTS LESSER THAN 6 YEARS WITH CONGENITAL HEART DEFECT IN THE CITY OF CALI, COLOMBIA

Congenital heart defects have the greatest frequency and pediatric morbimortality. It is estimated a prevalence of 4 to 9 per 1000 births, depending of local genetic and environmental factors, among others. Many of them are not detected because

they are of difficult prenatal diagnosis and/or do not have clinical manifestations during the first hours of life.

With the objective of to obtain reliable information about the local clinical-genetic and sociodemographic variables, it was proposed to perform, to a group of patients with congenital heart disease, karyotype, FISH for 22q11, a clinical evaluation by geneticist, and a questionnaire evaluating sociodemographic variables and environmental exposures.

The used approach allowed diagnosis in 30% of all cases and 42,1% of the syndromic cases. Prevalence of chromosomal anomalies detectable by karyotype was of 13,33% . Prevalence of 22q11 deletion was of 3,33%. In addition, multiple factors that can potentially be associated with birth defects were evident, and would be appropriate to asses them with local case-control studies: inappropriate use of folic acid supplementation (90%), vitamin A intake during pregnancy (3,3%), use of X rays without protection (13,33%), altered BMI at the moment of conception (36,66%), alcohol consumption during pregnancy (30%), passive exposure to cigarette during pregnancy (36,66%).

Key words: congenital heart defects, congenital abnormalities, chromosomopathies, DiGeorge syndrome, sociodemographic variables, environmental exposures, etiology, Colombia.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas incluyen una gran variedad de patologías que afectan 2 – 3% de todos los recién nacidos, porcentaje que incrementa a 7% al primer año de vida. Proyecciones del incremento de nacimientos en Colombia, muestran que se producirán, aproximadamente, 56.000 nuevos casos de enfermedad genética y 80.000 a 180.000 de anomalías congénitas cada quinquenio, para un promedio total de 136.000 a 236.000 casos. Si se tiene en cuenta que el 20% de las muertes sucedidas en el primer año de vida son debidas a anomalías congénitas, y que cuando estas no causan la muerte entonces los sobrevivientes requieren, a corto, mediano y largo plazo, una multitud de especialistas para su diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, se confirma que estas constituyen un problema de salud pública de primer orden, siendo las principales en nuestro país, las alteraciones de las extremidades, los defectos del sistema nervioso central y las cardiopatías congénitas. (1)

El gran impacto de las cardiopatías congénitas en la morbimortalidad infantil llevó a que en septiembre de 2010 la Secretaría del Comité de Consejería en Enfermedades Hereditarias en Recién Nacidos y Niños de Estados Unidos, basándose en hallazgos de evidencia revisada, recomendara incluir la realización de pulsoximetría en el tamizaje ordinario, con el objetivo de detectar

específicamente defectos cardiacos asociados a hipoxia en el periodo neonatal.
(2)

En Colombia, en los últimos años se ha venido implementando la Vigilancia Epidemiológica de anomalías congénitas con la metodología ECLAMC. (3) (4,5) Sin embargo, esta metodología se basa en la evaluación de los recién nacidos por examen físico, y no permite la detección de la mayoría de cardiopatías debido a que muchas son difíciles de identificar prenatalmente y/o no se manifiestan clínicamente durante las primeras horas de vida, por lo tanto no se tienen datos sobre este tipo de anomalías en particular.

Con el objetivo de obtener datos confiables sobre las variables clínico-genéticas y sociodemográficas locales asociadas a cardiopatías congénitas, se propuso realizar a un grupo de pacientes con cardiopatía congénita, cariotipo, FISH para 22q11, valoración clínica por genetista, cuestionario para evaluar variables sociodemográficas y exposiciones ambientales de interés.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de Investigación

Cuáles son las características clínico-genéticas y sociodemográficas de un grupo de pacientes menores de 6 años con cardiopatía congénita?

Justificación

La segunda causa de mortalidad en niños reportada por el DANE en 1994 en nuestro país, la constituyeron las anomalías congénitas con el 11%. Datos del Instituto Nacional de Salud del 2002 muestran en el segundo lugar entre las causas de mortalidad en menores de 1 año en 1999, a las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, en hombres con un total de 1.158 muertes, correspondiendo al 14% de las muertes en este grupo y con una tasa de 217,2 / 100.000, y en mujeres con un total de 964 muertes, correspondientes al 15,2% de causas de mortalidad en este grupo y con una tasa de 187,9 / 100.000. Actualmente los datos estadísticos que se tienen sobre la incidencia de anomalías congénitas en Colombia son escasos y no están discriminados por lo que se hace casi imposible su análisis. Para valorar sus causas y factores de riesgo asociados, es imperioso para Colombia, según sugiere la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los últimos documentos sobre el tema, generar un sistema de evaluación de la real incidencia de las anomalías congénitas para evaluar el verdadero impacto sobre la salud pública y generar propuestas viables para su prevención. (1)

La causa de las anomalías congénitas se desconoce en 50% de los casos. Del 50% restante, las cromosomopatías explican 7%, las mutaciones 8%, el ambiente 10% y la herencia multifactorial 25% (6). Específicamente sobre las cardiopatías

congénitas, se sabe que son etiológicamente heterogéneas y que pueden observarse como eventos aislados o bien ocurrir en conjunción con otras anomalías formando parte de síndromes, que a su vez pueden ser causados por anomalías cromosómicas, defectos monogénicos o teratógenos. Estudios realizados en recién nacidos vivos revelan que aproximadamente el 25% de las cardiopatías congénitas son una manifestación de una alteración cromosómica microscópica o submicroscópica, 15% se transmiten según las leyes de Mendel, y 1 a 2% se debe al daño producido por un teratógeno. Resta casi un 60% cuya etiología se asume multifactorial, causada por la interacción de genes y ambiente. (7) Es precisamente comprender tal multifactorialidad y caracterizar la interacción genes-ambiente en cada población lo que permite desarrollar estrategias de prevención efectivas y tener mayor exactitud de cálculo de riesgo. (8)

Este proyecto constituye un paso inicial hacia el mejoramiento de la comprensión de la multifactorialidad local de las cardiopatías congénitas mediante la obtención de datos confiables sobre las características clínico-genéticas y sociodemográficas de pacientes con cardiopatías congénitas.

1. MARCO TEÓRICO:

1.1 Epidemiología de las anomalías congénitas y las cardiopatías congénitas

La OMS define las anomalías congénitas como: toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular, presente al nacer (aunque pueda manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple. Tan amplia definición hace que las anomalías congénitas abarquen una amplia variedad de patologías que afectan un 2-3% de todos los recién nacidos.

En las últimas décadas las anomalías congénitas han sido la primera causa de mortalidad infantil en países desarrollados. (9–13) Un 20 – 30% de todas las muertes infantiles, y un 25% de las muertes en la primera semana de vida, son atribuidas a anomalías congénitas y este porcentaje ha venido incrementando en el tiempo. De los afectados que no sobreviven, más del 70% mueren en el primer mes de vida. Adicionalmente, las anomalías congénitas son la quinta causa más importante de años de vida potencialmente perdidos y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a lo largo de toda la niñez. (9,10,14,15)

La mortalidad infantil debida a anomalías congénitas ha disminuido más lentamente que la mortalidad asociada a prematuridad o bajo peso al nacer. (16) Se ha reportado que para los niños de 1 a 9 años de edad las anomalías congénitas llegan a ser la cuarta causa más importante de mortalidad después de los accidentes, el síndrome de inmunodeficiencia adquirido y las neoplasias, (17) y

también se ha encontrado que entre los pacientes afectados con anomalías congénitas mayores el riesgo de morir aumenta 9 veces en los infantes negros y 17,8 veces en los infantes blancos. (18)

Aproximadamente el 12% de las hospitalizaciones pediátricas son debidas a anomalías congénitas, y las hospitalizaciones por este motivo son más largas y costosas, (19) por ejemplo en Wisconsin, el costo estimado a lo largo de toda la vida, de solamente 12 defectos congénitos seleccionados entre los niños nacidos en un año determinado, es 141 millones de dólares. Si además de lo anterior se tiene en cuenta que las anomalías congénitas requieren una multitud de especialistas, a corto, mediano y largo plazo, implicados en su diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, se confirma que estamos frente a un problema de salud pública de primer orden.

Al revisar las estadísticas de mortalidad se verifica la tendencia que indica que las anomalías congénitas tienen un peso cada vez más determinante en Colombia, constituyendo la segunda causa de mortalidad infantil reportada por el DANE desde 1994, y por el Instituto Nacional de Salud desde 2002. (20) (21)

Se sabe que las patologías mendelianas son el principal factor determinante de la carga genética de la enfermedad, sin embargo los elementos que permiten su comprensión son ajenos al desarrollo del razonamiento clínico cotidiano. Se sabe también que las anormalidades cromosómicas representan las principales causas de retardo mental, anomalías congénitas multisistémicas, pérdidas recurrentes del embarazo y síndromes relacionados con cardiopatía congénita, y que el diagnóstico citogenético es fundamental para establecer un diagnóstico definitivo, para lo cual se requiere tecnología que incluya la citogenética molecular (hibridación *in situ* con fluorescencia, FISH; hibridación genómica comparativa, CGH). A pesar de lo anterior, en Colombia hay una carencia de laboratorios que de manera rutinaria ofrezcan servicios de este tipo, lo cual tiene origen en la poca demanda de servicios moleculares citogenéticos, secundario a la casi ausencia de conocimientos clínicos de las patologías genéticas.

El manejo de las patologías genéticas depende de un conocimiento adecuado de la enfermedad, incluyendo la correlación genotipo-fenotipo y cariotipo-fenotipo, de acuerdo con lo cual, ciertos patrones de anormalidades cromosómicas y moleculares implican acciones específicas y corresponden a patrones conocidos de pronóstico y expectativa de vida. (22,23) Debido a que la carga de la enfermedad genética en Colombia es un elemento cada vez más importante dentro de la dinámica de la salud, el país debe prepararse para la atención adecuada de estos enfermos. Sin embargo, el registro de las enfermedades de origen genético es prácticamente ausente y una vigilancia epidemiológica juiciosa de anomalías congénitas es ejercida por grupos de investigación que tienen limitados radio de acción. (24)

Los datos que en Colombia y en los países en desarrollo existen sobre patología genética y su impacto en la salud pública son muy inexactos. Las dinámicas demográficas de un país pueden variar enormemente y los supuestos parámetros estadísticos no son necesariamente una fiel copia de la realidad. Es así como el sistema de vigilancia epidemiológica en anomalías congénitas y enfermedades genéticas debe mejorar en calidad y cubrimiento. Las estimaciones del impacto que estas patologías pueden tener en el país en los próximos años, no sólo desde el punto de vista de su número, sino también en cuanto al impacto en años de vida impedida, años de vida potencialmente perdidos y años de vida saludable perdidos, indican la necesidad de llevar registros adecuados y programas de vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas y la enfermedad genética en Colombia, para poder trazar políticas que se adecúen a las necesidades de la población a este respecto.

La escasa vigilancia que en Colombia se ha realizado sobre anomalías congénitas, se ha hecho bajo los parámetros del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), un programa de investigación clínica y epidemiológica de las anomalías del desarrollo, basado en los nacimientos hospitalarios en países latinoamericanos. El ECLAMC comenzó a funcionar el 1° de julio de 1967 y en más de 40 años de funcionamiento ha conservado su diseño original, atravesando una evolución funcional impuesta por los adelantos en el conocimiento en la materia y por la propia experiencia acumulada. Fue concebido como una investigación de factores de riesgo implicados en la causalidad de las anomalías, con metodología de estudio de casos y controles, y con una complejidad operativa que ha aumentado al pasar los años. El ECLAMC, conceptualmente es un acuerdo voluntario entre profesionales dedicados al estudio de las anomalías congénitas en recién nacidos de salas de maternidad latinoamericanas. El espíritu colaborativo que los integra garantiza el cumplimiento de las normas operacionales, base de la uniformidad de criterios necesaria para la comparabilidad de los datos registrados en los diferentes hospitales. Su carácter voluntario y colaborativo igualmente garantiza la calidad de la información obtenida, exigida para un programa de amplia cobertura y gran nivel de complejidad, dos características de difícil compatibilidad. Se trata entonces de un programa con la calidad y complejidad de una investigación clínica, fácilmente realizable en un único hospital, pero multiplicada en tamaño muestral por muchos hospitales encuadrados en un marco operacional único, que colocan sus datos a disposición del programa, dentro de los plazos previstos. Así como el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas, existen otros estudios como el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) y el EUROCAT. Estos estudios tienen metodología caso-control y cohorte y se constituyen en los homólogos a nivel europeo de nuestro estudio latinoamericano. (25)

En los últimos años se ha venido implementando la Vigilancia Epidemiológica de Defectos y Malformaciones Congénitas en algunas maternidades de Colombia

principalmente en Bogotá, donde en sus reportes se describe una prevalencia de 3.12% recién nacidos con algún tipo de defecto congénito en 52.744 nacimientos en cuatro ciudades, entre 2001 y 2008. (3) En Cali, el grupo MACOS de la Universidad del Valle, ha aplicado la metodología ECLAMC en el Hospital Universitario del Valle (HUV) con resultados muy importantes, como la detección de clusters de sirenomelia y ciclopia, (4,5) el desarrollo de un estudio sobre diagnóstico de gastrosquisis en el HUV entre marzo de 2004 y febrero de 2006, en el que Pachajoa y cols., mostraron una prevalencia de 11.1 casos por cada 10.000 recién nacidos vivos, siendo una de las más altas reportadas en la literatura. (26) Además se han encontrado y reportado otros casos de muy baja prevalencia. (27–29)

Las principales anomalías congénitas en nuestro país, según los datos disponibles actualmente y las proyecciones que con ellos se han realizado, son las alteraciones de las extremidades, los defectos del sistema nervioso central y las cardiopatías congénitas. Las cardiopatías congénitas, además de su alta frecuencia, tienen un gran impacto en la morbilidad y la mortalidad pediátricas, ocupando los primeros puestos como causa de mortalidad infantil en países que han logrado disminuir la mortalidad por causas infecciosas y perinatales. (30–39) Se estima que su prevalencia mundial oscila entre 4 y 9 por 1.000 nacimientos, dependiendo de la capacidad y la agudeza diagnósticas y del proceso de notificación de cada registro, así como de factores genéticos y ambientales de cada región (31–36,40–47)

Si bien el ECLAMC, la metodología de vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas más aplicada en Colombia, es la más idónea para la mayoría de anomalías congénitas, no lo es para las cardiopatías congénitas, debido a que se basa en la evaluación de los recién nacidos por examen físico, y no permite la detección de muchas de ellas debido a que son difíciles de identificar prenatalmente y/o no se manifiestan clínicamente durante las primeras horas de vida. Por lo anterior, los datos sobre cardiopatías congénitas en Colombia, son aún más escasos que los relacionados con otras anomalías.

1.2 Etiología y abordaje clínico de las cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas constituyen un grupo heterogéneo, con defectos ocasionados en unos casos por exposición a teratógenos (alcohol, antoconvulsivantes, litio), infecciones maternas (rubéola), enfermedades maternas (diabetes, fenilcetonuria, lupus eritematoso sistémico), cromosopatías (microscópicas, submicroscópicas) o defectos de genes específicos. Sin embargo, se considera que la mayoría de cardiopatías congénitas tienen un origen multifactorial. (48) La Tabla 1 muestra una comparación entre la etiología de las anomalías congénitas en general y la etiología de las cardiopatías congénitas.

Tabla 1: Etiología de las anomalías y las cardiopatías congénitas

Causas	Anomalías congénitas (%)	Cardiopatías congénitas (%)
Cromosómicas	7	Microscópicas:10 Submicroscópicas: 15
Monogénicas	8	Sindrómicas: 5 No sindrómicas: 5 - 10
Teratogénicas	10	1 a 2
Multifactoriales/ Desconocidas	75	60 a 65

Referencias (49)(50)(51)

Existen muchos tipos de cardiopatías congénitas, con diferentes incidencias poblacionales y riesgos empíricos. Se sabe que cuando las cardiopatías congénitas recurren en una familia, los afectados no tienen necesariamente el mismo defecto anatómico, aunque las lesiones que recurren suelen poseer un mecanismo embrionario similar. (48)

Se observa una pauta familiar sobre todo en el grupo de las lesiones que afectan al flujo, las cuales representan el 50% de las cardiopatías congénitas, e incluyen: síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, coartación de la aorta, defectos del septo interatrial tipo ostium secundum, estenosis valvular pulmonar, defecto del septo interventricular, ductus arterioso persistente, estenosis aórtica. Hasta el 25% de todos los pacientes con lesiones que afectan al flujo, sobre todo los que presentan tetralogía de Fallot, pueden tener una delección en la región cromosómica 22q11. En general, las tasas de riesgo relativo en hermanos, respaldan una agregación familiar. Hasta el momento estas tasas pueden utilizarse como estimaciones de los riesgos de recurrencia de lesiones que afectan el flujo en parientes de primer grado. Se produce un rápido descenso del riesgo, hasta niveles no muy superiores a los de la población general, en los parientes de segundo y tercer grado. De forma análoga, podemos asegurar a los parientes de pacientes con cardiopatía congénita diferentes a los defectos que afectan el flujo que su riesgo no es superior al de la población general. (48)

Las cardiopatías congénitas suelen ocurrir como hallazgos aislados en individuos por lo demás normales. Sin embargo, pueden ocurrir como parte de un enorme número de alteraciones cromosómicas o síndromes específicos, o como consecuencia de la exposición a teratógenos. Cuando una segunda anomalía es identificada, la probabilidad de hacer un diagnóstico específico se incrementa. La tarea fundamental para el genetista ante una cardiopatía congénita es determinar si esta es sindrómica o no sindrómica; familiar o no familiar; monogénica, cromosómica, teratogénica o multifactorial. (52)

La aproximación clínica implica para el genetista tener en cuenta ciertos puntos clave en la anamnesis y el examen físico. (Ver tabla 2)

Tabla 2: Puntos clave para la aproximación clínica a las cardiopatías congénitas

Puntos clave de la anamnesis	Puntos clave del examen físico
<p>-Árbol genealógico de tres generaciones con atención especial en cardiopatías congénitas y muertes neonatales o infantiles</p> <p>-Historia de gemelaridad: los gemelos monocigóticos tienen un riesgo 3 veces mayor para cardiopatía congénita comparados con individuos no gemelares. Los gemelos dicigóticos tienen un riesgo 1,3 veces mayor que los individuos no gemelares</p> <p>-Historia de exposición a teratógenos en el embarazo: alcohol, anticonvulsivantes, litio</p> <p>-Historia de enfermedad materna crónica: diabetes materna, fenilcetonuria materna, lupus eritematoso sistémico materno</p> <p>-Historia de infección materna durante el embarazo: rubéola</p> <p>-Historia de prematuridad: puede explicar un ductus arterioso persistente</p> <p>-Desarrollo psicomotor</p>	<p>-Parámetros de crecimiento: talla, peso, perímetro cefálico.</p> <p>-Voz nasal y/o paladar hendido submucoso (característico de la delección 22q11)</p> <p>-Anomalías de las extremidades: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar (Holt-Oram) ○ Defectos óseos radiales (VACTERL, Fanconi) ○ Polidactilia (Ellis van Creveld) </p> <p>-Identificación de otras características dismórficas sugestivas de síndromes específicos</p>

Referencias: (52)

Los diagnósticos específicos a considerar ante una cardiopatía congénita son múltiples, lo que exige al genetista clínico una evaluación detallada del fenotipo y los antecedentes del paciente. Existen tantas pruebas de genes específicos como posibilidades diagnósticas monogénicas, que podrían requerirse en algún momento en el abordaje clínico de algún paciente con cardiopatía congénita. Además, en los últimos años, se ha encontrado que las variantes de número de copia (CNV) constituyen un factor etiológico importante de cardiopatías congénitas. Estas variantes consisten en microdelecciones o microduplicaciones submicroscópicas, no detectables con cariotipo, sino a través de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o hibridación genómica comparativa (CGH). (53) El FISH implica tener una alta sospecha del lugar específico del genoma que está afectado, mientras que el CGH no, ya que evalúa todo el genoma. Se ha demostrado que el CGH tiene una utilidad clínica significativa en pacientes con cardiopatía congénita, con el inconveniente de que acarrea una alta probabilidad de hallazgos incidentales y resultados de significado incierto, además de un alto costo. (54)

Tradicionalmente, las dos pruebas genéticas más empleadas en el diagnóstico etiológico de pacientes con cardiopatía congénita han sido el cariotipo y el FISH para 22q11. El cariotipo se realiza ante toda cardiopatía compleja, o ante cualquier cardiopatía acompañada ya sea de otra anomalía congénita, discapacidad del aprendizaje o retraso del desarrollo, y el FISH para 22q11 se realiza ante toda

cardiopatía que afecte el tracto de salida del corazón, por ejemplo: tetralogía de Fallot, tronco arterioso, arco aórtico interrumpido, estenosis/atresia pulmonar, atresia tricuspídea, trasposición de grandes arterias, anillos vasculares, vasos principales aberrantes. (52)

Al brindar la consejería genética, debe considerarse que algunas cardiopatías congénitas no sindrómicas pueden heredarse de forma mendeliana, lo cual puede evidenciarse en el árbol genealógico, y en estos casos los riesgos de recurrencia se determinan según el tipo específico de herencia mendeliana identificada y con ayuda de referencias como el catálogo de genes humanos y trastornos genéticos “Online Mendelian Inheritance in Man” (OMIM). Sin embargo, la mayoría de cardiopatías congénitas no sindrómicas son usualmente esporádicas y de herencia multifactorial, y para estas existen riesgos recurrencia empíricos específicos por cardiopatía y por tipo de familiar (ver Tabla 3), y la consejería se da con base en dichos riesgos. En general, para cardiopatías congénitas no sindrómicas y no mendelianas se ha encontrado que los riesgos son mayores en la descendencia de madres afectadas (6,5%) que en la descendencia de padres afectados (2,2%).(52)(55)

Tabla 3: Riesgos de recurrencia para cardiopatías congénitas multifactoriales no sindrómicas

Cardiopatía congénita aislada	Riesgo poblacional (%)	Riesgo en hermanos (%) / λ
Situs inversus	0,01	3/300
Atresia tricuspídea	0,08	1 / 12,5
Atresia mitral		2
Trasposición de grandes arterias	0,03	2/ 66,6
Tronco arterioso	0,34	1/ 4,7
Atresia pulmonar	0,03	1/33
Comunicación interauricular	0,06	3 a 3,2 / 48
Defecto septal atrioventricular	0,2	2/10
Anomalía de Ebstein	0,005	1/200
Comunicación interventricular	0,17	3 a 4,3 / 25
Estenosis pulmonar	0,08	2/25
Tetralogía de Fallot	0,03	2/67
Estenosis aórtica	0,044	2,6 a 3 / 68
Coartación de la aorta	0,02	2/100
Ductus arterioso persistente	0,083	2,5 – 3,2 / 38
Corazón izquierdo hipoplásico	0,02	1,3/65

Referencias: (52)(48)(56)(57)(58)(59)(60)(61)(62)(63)(64)(65)(66)

En los casos de madres con exposición a teratógenos durante el embarazo y casos de madres con enfermedades que incrementan el riesgo de cardiopatía fetal, los riesgos de cardiopatía congénita también se han establecido empíricamente y son específicos para cada situación. Para las cardiopatías sindrómicas, la consejería genética es específica en cada diagnóstico, y depende

de la etiología, tipo de herencia y/o riesgos empíricos establecidos en cada síndrome. (ver Tabla 4)

En familias con antecedente de cardiopatía congénita, además de explicar los riesgos de recurrencia según el diagnóstico, se debe advertir que el riesgo de aborto está incrementado, siendo 20% si la madre es la afectada, y 10% si el padre es el afectado, y se debe ofrecer diagnóstico prenatal con ecocardiografía fetal que debe hacerse en las semanas 14, 19 y 22 de gestación. (52)

Tabla 4: Síndromes específicos más frecuentes asociados a cardiopatía congénita

Síndrome	Etiología	Frecuencia de cardiopatía (%)	Cardiopatías comunes	Otras características fenotípicas
De alcohol fetal	Exposición prenatal a etanol	25 a 30	25-50% defectos septales auriculares, 1-25% comunicación interventricular, anomalías de grandes vasos incluida tetralogía de Fallot.	Deficiencia del crecimiento de inicio prenatal, coeficiente intelectual variable (20 a 120), disfunción motora fina, alteraciones del comportamiento, microcefalia, fisuras palpebrales cortas, hipoplasia maxilar, nariz corta, filtrum plano, labio superior delgado, anomalías articulares, dermatoglifos anormales, falanges distales, pequeñas, uña del quinto dedo hipoplásica
Embriopatía por anticonvulsivos antes (ácido valproico)	Exposición a ácido valproico	1,8	Comunicación interventricular, coartación de la aorta, interrupción del arco aórtico, comunicación interauricular.	Retraso del desarrollo, diámetro bifrontal estrecho, frente alta, epicanto que se conecta con un pliegue infraorbitario, telecanto, puente nasal ancho y deprimido, nariz corta, narinas antevertidas, hipoplasia mediofacial, filtrum largo, bermellón delgado, boca pequeña, micrognatia, dedos y artejos largos y delgados, contracturas de articulaciones pequeñas, uñas de las manos hiperconvexas, espina bífida, miopía
Embriopatía por litio	Exposición prenatal a litio	Baja	Anomalía de Ebstein	Malformaciones cardiovasculares
Embriopatía por ácido retinoico	Exposición a isotretinoína	10 a 20	Comunicación interventricular, malformaciones conotruncales, hipoplasia ventrículo derecho	Asimetría facial leve, microtia, fosetas en la parte posterior del helix, parálisis facial ipsilateral a la oreja malformada, suturas parietales accesorias, frente estrecha e inclinada, micrognatia, patrón del cabello anormal, puente nasal deprimido, hipertelorismo, moteado dental anormal, hidrocefalia, microcefalia, defectos de la migración neuronal cortical y cerebelar, inteligencia subnormal, anomalías tímicas y paratiroides
Embriopatía por rubéola	Infección materna por rubéola durante el embarazo (sobre todo hasta la semana 16)	35	Ductus arterioso persistente, estenosis periférica de la arteria pulmonar	Retraso del crecimiento, retraso mental, catarata, retinopatía pigmentaria, sordera neurosensorial, lesiones inflamatorias de cerebro, hígado, pulmones y médula ósea
Embriopatía por diabetes materna	Diabetes materna preconcepcional o diabetes gestacional	3 a 5	Transposición de grandes arterias, tronco arterioso, atresia tricuspídea	Regresión caudal, situs inversus, artrogriposis, anomalías vertebrales, anomalías renales y urinarias, genitales ambiguos, anomalías esqueléticas, defectos del tubo neural
Embriopatía por fenilcetonuria	Fenilcetonuria materna no controlada durante el embarazo	15	Tetralogía de Fallot, coartación de la aorta	Microcefalia, retraso mental, retraso del crecimiento intrauterino, dismorfismo facial: epicanto, hipoplasia maxilar, puente nasal aplanado, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior delgado, micrognatia
Embriopatía por lupus eritematoso sistémico	Lupus eritematoso sistémico materno	5,2 a 40	Bloqueo atrioventricular, defectos septales	
Down	Trisomía 21	40 a 50	Comunicación interventricular,	Hipotonía, diastasis de los rectos, hiperlaxitud, talla baja, retraso mental, braquicefalia,

			ductus arterioso, persistente, comunicación interauricular	microcefalia, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, cierre tardío de fontanelas, paladar duro corto, nariz pequeña, puente nasal deprimido, epicanto, orejas pequeñas, hélix sobreplegado, hipoacusia, manchas de Brushfield, defectos de la refracción, dientes hipoplásicos e irregulares, cuello corto, manos pequeñas con clinodactilia del quinto dedo, pliegue palmar único, pies pequeños con espacio amplio entre los arcos 1 y 2, cutis marmorata, hiperqueratosis, cabello fino y esparcido, hipogonadismo
Edwards	Trisomía 18	90	Comunicación interventricular con o sin displasia valvular	Llanto débil, parto pre o postérmino, polihidramnios, placenta pequeña, arteria umbilical única, crecimiento deficiente, hipoplasia de músculos esqueléticos, tejidos subcutáneo y adiposo escasos, retraso mental, hipertonia, respuesta disminuida al sonido, occipucio prominente, diámetro bifrontal estrecho, orejas malformadas, fisuras palpebrales cortas, microstomía, micrognatia, mano trisómica, ausencia del pliegue distal del quinto dedo, uñas hipoplásicas, hallux en dorsiflexión, esternón corto, pezones pequeños, hernias, pelvis pequeña, criptorquidia, piel redundante, hirsutismo
Patau	Trisomía 13	80	Comunicación interventricular, comunicación interauricular	Holoprosencefalia, convulsiones motoras menores, retraso mental severo, sordera, microcefalia moderada, frente inclinada, fontanelas y suturas amplias, microftalmia, coloboma del iris, displasia retinal, labio y paladar hendido, hélices anormales, hemangioma capilar, defectos del escapo, uñas hiperconvexas, camptodactilia, polidactilia, talón prominente, costillas posteriores delgadas, pelvis hipoplásica, criptorquidia, escroto anormal, útero bicorne, arteria umbilical única, hernia
Turner	Monosomía X	17 a 45	Coartación de la aorta, válvula aórtica bicuspidada u otra anomalía valvular aórtica	Talla baja, coeficiente intelectual 90, pobre coordinación motora, déficit en la cognición social, disgenesia ovárica con hipoplasia o ausencia de elementos germinales, linfedema congénito, hipertelorismo mamario, pezones invertidos, pectus excavatum leve, orejas prominentes, maxila estrecha, mandíbula pequeña, cuello alado, cúbito valgo u otras anomalías del codo, anomalías de la rodilla, cuarto metacarpiano y cuarto metatarsiano cortos, uñas estrechas e hiperconvexas, anomalías renales.
DiGeorge	Del(22q11)	74-80	Comunicación interventricular, anomalías del arco aórtico, tetralogía de Fallot	Coeficiente intelectual variable entre 70 y 90, desórdenes psiquiátricos, tono motor disminuido, inestabilidad axial, retraso en los hitos motores del desarrollo, talla baja postnatal, hipoacusia conductiva, anomalías auriculares menores, paladar secundario hendido, incompetencia velofaríngea, adenoides pequeñas o ausentes, nariz prominente, fisuras palpebrales estrechas,

				cabello abundante, cara alargada, retrognatia, microcefalia, extremidades hipotónicas manos y dedos hiperlaxos
Wolf-Hirschorn	Del(4p)	50	Comunicación interventricular, estenosis pulmonar, comunicación interauricular, ductus arterioso	Crecimiento deficiente de inicio prenatal, hipotonía, retraso mental severo, convulsiones, microcefalia, facies de casco de guerrero griego, glabella prominente, cejas arqueadas, estrabismo, defectos oculares o del nervio óptico, coloboma (párpado superior/iris/coriorretinal), hipertelorismo ocular, epicanto, labio y paladar hendido, comisuras labiales hacia abajo, filtrum corto, micrognatia, defectos del escalpo, asimetría craneal, apéndices o fosetas preauriculares, talipes, uñas hiperconvexas, cutis marmorata, piel seca con hoyuelos, hipospadias, criptorquidia, clítoris hipoplásico, hoyuelo sacro escoliosis
Cri-Du-Chat	Del(5p)	30	Comunicación interauricular, comunicación interventricular, ductus arterioso	Déficit de crecimiento pre y postnatal respecto a longitud, peso y perímetro cefálico, discapacidad intelectual, maullido de gato, timbre de voz anormal (agudo y algunas veces ronco) en la mayoría de los adolescentes, hipotonía en la infancia con posterior hipertonia, hiperactividad, cara redonda, cresta metópica, hipertelorismo ocular, pliegues epicánticos, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, estrabismo, comisuras labiales hacia abajo, filtrum corto, micrognatia, orejas pobremente formadas de baja implantación, asimetría facial, pliegue palmar único, tri-radius axial distal, metacarpianos ligeramente cortos.
Del(1p36)	Del(1p36)	71	Anomalía de Ebstein y otros defectos de la válvula tricúspide, válvula aórtica bicúspide, cardiomiopatía	Retraso del desarrollo, convulsiones, hipotonía en infancia, problemas para la alimentación, descoordinación orofaríngea, ojos hundidos, cejas rectas, algunos casos de hendiduras orofaciales, déficit de crecimiento postnatal, obesidad, discapacidad intelectual, discurso más afectado que el desarrollo motor, lenguaje expresivo ausente en la mayoría de pacientes, autoagresión, interacción social reducida, comportamiento estereotipado, hiperfagia, microcefalia, braquicefalia, fontanela anterior grande de cierre tardío, pliegues epicánticos, frente prominente, puente y base de la nariz anchos, hipoplasia del tercio medio facial, orejas rotadas posteriormente y de baja implantación, hélix de las orejas engrosados, filtrum largo, mentón puntiaguda, braquidactilia, camptodactilia, pies cortos, costillas bífidas / fusionadas / faltantes, escoliosis, retraso en edad ósea, espasmos infantiles, hipermetropía, pérdida de audición, anomalías renales, criptorquidia, hipospadias, hipoplasia escrotal, micropene, hipoplasia de labios menores, hipertofia del clítoris anomalías en el electroencefalograma,

				defectos del sistema nervioso central que incluyen ventrículos laterales ensanchados, atrofia cortical, espacio subaracnoideo ensanchado, atrofia cerebral difusa, paquigiria focal.
Williams	Del(7q11)	80	Estenosis aórtica supravalvular, estenosis pulmonar supravalvular, estenosis pulmonar periférica, comunicación interventricular, comunicación interauricular, estenosis de arteria renal con hipertensión, hipoplasia de la aorta	Plenitud periorbitaria de tejido subcutáneo, punta nasal bulbosa, filtrum largo, boca amplia, labios gruesos, mejillas prominentes, dientes pequeños y espaciados, anodoncia parcial, microdoncia, hipoplasia del esmalte dental, maloclusión, retraso del desarrollo, retraso mental leve en la mayoría de los casos, pobres habilidades visuoespaciales, personalidad muy amigable, intervalo de atención acortado, ansiedad, hipercalcemia, dificultad para la alimentación, déficit de crecimiento prenatal leve, crecimiento postnatal a una tasa del 75% de lo normal, microcefalia leve, coeficiente intelectual 41-80, personalidad locuaz, voz ronca, hipersensibilidad al sonido, disfunción neurológica leve, espasticidad primaria leve, hipotonía, función motora y perceptual más reducida que función verbal y de memoria, sinofris, fisuras palpebrales cortas, puente nasal deprimido, pliegues epicánticos, ojos azules, patrón estrellado en el iris, narinas antevertidas, uñas hipoplásicas, hallux valgus, hiperlaxitud articular, contracturas, lordosis, escoliosis, cifosis, nefrocalcinosis, asimetría en tamaño de riñón, riñón pequeño solitario o pélvico, divertículos vesicales, estenosis uretral, reflujo vesicoureteral, piel suave y laxa, cabello gris prematuro.
Noonan	PTPN11 (40%)	50 a 80	Estenosis de la válvula pulmonar, estenosis periférica de la arteria pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica, comunicación interventricular, tetralogía de Fallot, coartación de la aorta, anomalías de la válvula mitral, canal atrioventricular	Frente alta, hipertelorismo, orejas rotadas posteriormente y de baja implantación con hélices engrosada, nariz corta y hacia arriba, filtrum profundo, barbilla pequeña puntiaguda, ptosis, pliegues epicánticos, iris pálido, línea de cabello posterior baja, cuello corto, pezones ampliamente espaciados, prominencia superior del esternón y depresión inferior, criptorquidia, hipotonía, hiperlaxitud, talla baja, coeficiente intelectual promedio 48-103, puente nasal deprimido, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, miopía, queratocono, estrabismo, nistagmo, orejas de baja implantación y/o anormales, maloclusión dental, amplitud de la boca aumentada, labio superior prominente, retrognatía moderada, pectus excavatum y/o pectus carinatum, cubitus valgus, escoliosis con lordosis torácica
Smith-Lemli-Opitz	AR. Mutaciones en DHCR7: 11q12-13.	40	Comunicación interauricular, comunicación interventricular, drenaje venoso pulmonar anómalo total,	Hipospadias y/o criptorquidia, micropene, escroto hipoplásico, escroto bífido, microuretra, testículos no descendidos, genitales ambiguos en hombres, sindactilia en forma de Y entre los artejos 2 y 3, microcefalia, paladar hendido, enfermedad cardíaca congénita, retraso del desarrollo,

			corazón izquierdo hipoplásico, ductus arterioso persistente	hipoplasia cerebelar, polidactilia postaxial, deficiencia del crecimiento pre y postnatal, microcefalia con diámetro bifrontal disminuido, ptosis, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, nariz corta, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, discapacidad intelectual de moderada a severa, orejas de baja implantación, estrabismo, micrognatia, pliegue palmar único
Alagille	Haploinsuficiencia de JAGGED1 ubicado en 20p11.2-20p12.	90	Áreas múltiples o únicas de estenosis periférica de la arteria pulmonar, tetralogía de Fallot.	Hipoplasia de los ductos biliares intrahepáticos, vértebras en mariposa, hemivértebra, espina bífida oculta, anomalías en costillas, embriotoxón posterior, frente prominente, ojos hundidos, nariz larga, mentón prominente, retraso del crecimiento, orejas pequeñas de implantación baja o malformadas, anomalía de Axenfeld, colestasis crónica, hipercolesterolemia
Holt-Oram	AD. Mutaciones en TBX5.	95	Comunicación interauricular, comunicación interventricular, prolapso de válvula mitral, cambios en el electrocardiograma, defectos de conducción, hipoplasia de vasos sanguíneos distales	Deformidad del pectus, clinodactilia, supinación limitada, hombros estrechos y lisos, pulgar trifalángico o hipoplásico, pulgar ausente o bífido, deformidades severas del brazo, focomelia, braquidactilia, hipoplasia o ausencia del primer metacarpiano y del radio, defectos de la ulna, húmero, clavícula, escápula y esternón, anomalías de huesos del carpo (escafoides)
Kabuki	Mutaciones en MLL2	42 a 50	Coartación de la aorta, comunicación interauricular, comunicación interventricular, válvula aórtica bicúspide, prolapso de la válvula mitral, tetralogía de Fallot, ventrículo único con atrio común, transposición de grandes arterias, ventrículo derecho con doble salida.	Dismorfismo facial con fisuras palpebrales largas y eversión del tercio lateral del párpado inferior, ptosis, estrabismo, pliegues epicánticos, esclerótica azul, columela corta, orejas protuberantes, retraso del crecimiento postnatal, anomalías esqueléticas, retraso mental, almohadillas digitales fetales persistentes, hiperlaxitud articular, paladar arqueado o hendido, anomalías dentales, otitis media recurrente, desarrollo mamario en niñas pequeñas, hipotonía, anomalías renales y/o anomalías del tracto urinario, pérdida de audición.
VACTERL	---	53	Comunicación interventricular, tetralogía de Fallot, trasposición de grandes arterias, ductus arterioso persistente	Anomalías vertebrales, atresia anal con o sin fístula, anomalías cardíacas, arteria umbilical única, fístulas traqueo-esofágicas, atresia esofágica, displasia radial, hipoplasia del pulgar o hipoplasia radial, polidactilia preaxial, sindactilia, anomalías renales y de las extremidades.

CHARGE	Mutaciones heterocigotas del gen CDH7 ubicado en 8q12.N.	50	Comunicación interauricular, comunicación interventricular, tetralogía de Fallot, ductus arterioso persistente, ventrículo derecho con doble salida, canal atrioventricular, arco aórtico derecho.	Coloboma, atresia de coanas, retraso del crecimiento y/o del desarrollo, discapacidad intelectual de leve a profunda, defectos de los genitales, defecto de los oídos y/o sordera, asimetría facial y parálisis facial unilateral.
--------	--	----	--	--

Referencias: (52)(67)(68)(69)(70)(64)(65)(71)

1.3 Síndrome de delección de la banda 22q11.2

Inicialmente se describieron varios síndromes que, aunque se consideraban entidades independientes, tenían un evidente sobrelapamiento fenotípico. (69,72) Sin embargo, con los avances en las técnicas de diagnóstico molecular, se estableció que los pacientes con estos síndromes presentaban una microdelección en 22q11.2, denominada región crítica del síndrome de DiGeorge (SDG). Actualmente esta enfermedad se denomina Síndrome de delección de la banda 22q11.2 (SD22q11.2). (69,72)

Los pacientes con SD22q11.2 presentan múltiples características fenotípicas, entre las cuales las craneofaciales son muy orientadoras, (ver tabla 5, tabla 6 y figura 1), sin embargo estas pueden estar ausentes o ser muy sutiles en afectados no caucásicos e infantes caucásicos menores de 10 años (73). Así que la probabilidad de hacer un diagnóstico temprano dependerá del conocimiento que el clínico tenga sobre las características fenotípicas no craneofaciales, cognitivas, psiquiátricas y comportamentales (ver tabla 6). (72)

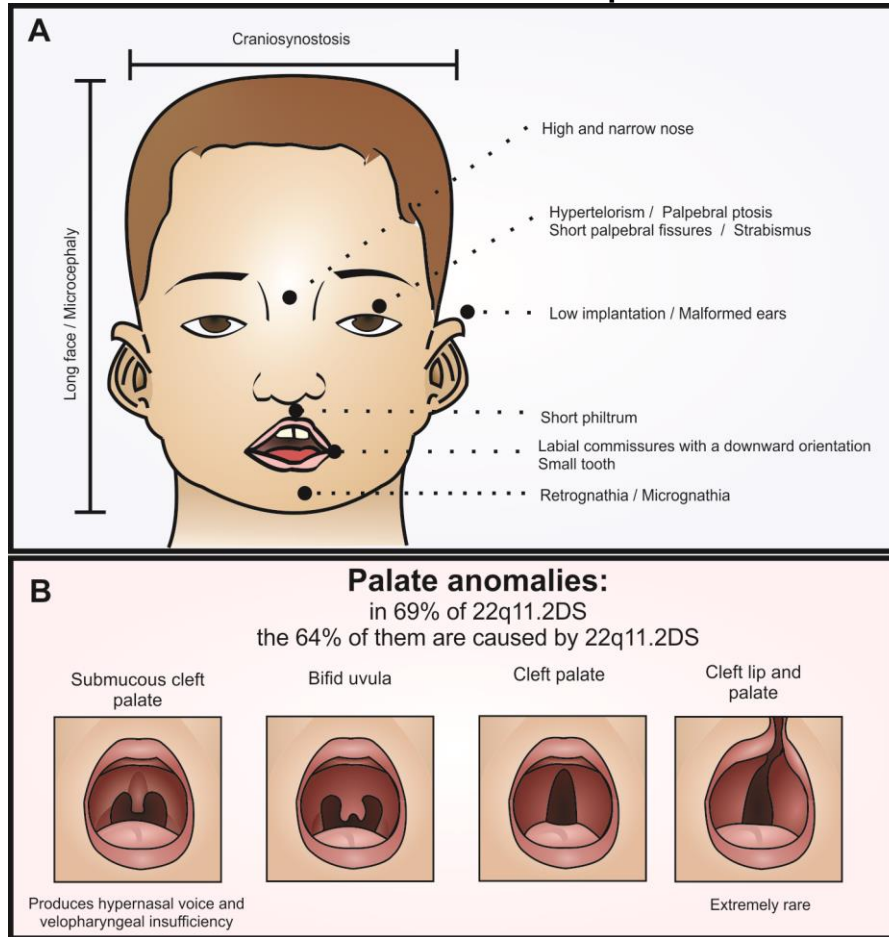
Tabla 5: Características fenotípicas craneofaciales en el síndrome de delección de la banda 22q11.2

Categoría	Características
Craneales	Microcefalia Craneosinostosis Retrognatia o micrognatia
Facies	Cara alargada Asimetría facial con el llanto
Oculares	Hipertelorismo Fisuras palpebrales cortas Ptosis palpebral Estrabismo

	<p>Ambliopía Embriotoxon posterior Vasos retinales tortuosos Vitreorretinopatía exudativa familiar Esclerocórnea</p>
Nasales	Puente nasal alto y ancho
Orales	<p>Filtrum corto Comisuras labiales inclinadas hacia abajo Dientes pequeños Hipodesarrollo de la cúspide lingual en los primeros premolares mandibulares Opacidad del esmalte</p>
Oídos	<p>Orejas de baja implantación y malformadas Otitis media recurrente Hipoacusia conductiva o neurosensorial</p>
Anomalías palatinas	<p>Paladar hendido Úvula bífida Paladar hendido submucoso que produce voz hipernasal e incompetencia velofaríngea Labio y paladar hendidos (Extremadamente raro)</p>
Dificultades en la alimentación	<p>Pobre succión Regurgitación nasal Alteración de la deglución</p>
Cerebrales estructurales	<p>Polimicrogiria Fisura de Silvio agrandada</p>

Referencias: (69,73–79)

Figura 1: Características fenotípicas craneofaciales en el síndrome de delección de la banda 22q11.2



En el panel **A** se señala la fascies característica del síndrome relacionadas también en la Tabla 1. En el panel **B** se diagraman las variantes de las anomalías palatinas en orden de compromiso de los componentes mucoso y óseo. Como grupo, las alteraciones palatinas están muy relacionadas con el síndrome, 64% de las personas con anomalías palatinas tienen síndrome de delección de la banda 22q11.2 (SD22q11.2) y el 69% de los pacientes con SD22q11.2 tienen anomalías palatinas. Es muy raro que se presente, en este síndrome, el labio y paladar hendido.

Tabla 6: Características fenotípicas no craneofaciales en el síndrome de delección de la banda 22q11.2

Categoría	Anomalías específicas
Cardiopatías	Tetralogía de Fallot, coartación de la aorta, tronco arterioso, comunicación interauricular, arco aórtico interrumpido, estenosis pulmonar, comunicación interventricular (CIV), corazón izquierdo hipoplásico, CIV + atresia pulmonar, ductus arterioso persistente, otros defectos conotruncales
Endocrinológicas	Hipoparatiroidismo que causa tetanías neonatales, convulsiones y nefrocalcinosis; deficiencia de la hormona de crecimiento con consecuente talla baja
Inmunológicas	Disfunción de Linfocitos T, disfunción de Linfocitos B, enfermedades autoinmunes
Respiratorias	Fístula traqueo-esofágica, tráquea corta con disminución de anillos, cartílago tiroideo anormal, laringomalacia, traqueomalacia, broncomalacia, membrana glótica anterior congénita

Gastrointestinales	Atresia esofágica, estenosis/atresia anal, malrotación intestinal
Renales y genitourinarias	Duplicación ureteral, displasia renal multiquística, hidronefrosis, agenesia renal, criptorquidia, hipospadias
Esqueléticas	Escoliosis, polidactilia, ectrodactilia, aracnodactilia, dedos ahusados
Dermatológicas	Rash cutáneo
Malignidades	Hepatoblastoma, tumor de Wilms, carcinoma de células renales
Cognitivas, psiquiátricas y comportamentales	Retraso del desarrollo psicomotor, déficit de atención e hiperactividad, trastorno de ansiedad, desórdenes afectivos, desórdenes del espectro autista, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo

Referencias: (69,79–84)

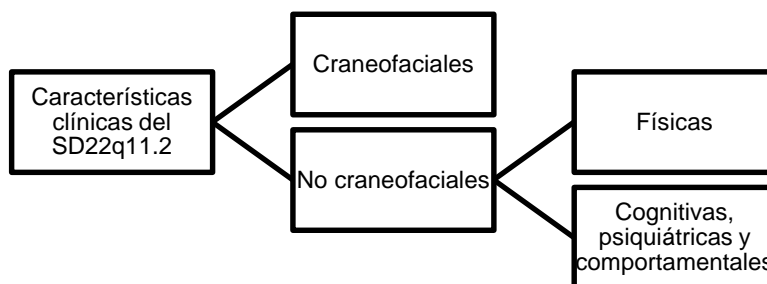
Sin embargo el fenotipo causado por SD22q11.2 se puede dar por mutaciones en genes específicos como *TBX1* (T-box 1) o *CHD7* (Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 7), o en pacientes con exposición prenatal a isotretinoína o glicemia elevada (72).

La prevalencia de SD22q11.2 se ha calculado de 1 en 5950 en la población general; 1 en 6000 en caucásicos, afrodescendientes y asiáticos; y hasta 1 en 3800 en hispanos. Además, 1 de cada 8 tetralogías de Fallot corresponden a esta delección (85). Sin embargo, la prevalencia de esta alteración difiere en gran medida entre diferentes estudios poblacionales (72), razón por la cual se debe hacer un estudio independiente en cada región o entidad de salud.

1.3.1 Aspectos clínicos del síndrome de delección de la banda 22q11.2

Las características fenotípicas que se han descrito en pacientes con SD22q11.2 son muchas. Se plantea aquí una clasificación en 2 grandes grupos: uno de las características craneofaciales y otro de las características no craneofaciales, estando este último subdividido en 2 subgrupos: el de las características físicas, y el de las características cognitivas, psiquiátricas y comportamentales (ver tabla 5, tabla 6 y figura 2).

Figura 2: Clasificación de las características fenotípicas del síndrome de delección de la banda 22q11.2



Las características fenotípicas del síndrome de delección de la banda 22q11.2 pueden dividirse en 2 grandes grupos: craneofaciales y no craneofaciales. Las no craneofaciales a su vez pueden subdividirse en el grupo de las físicas y el de las cognitivas, psiquiátricas y comportamentales

Características fenotípicas craneofaciales (ver figura 1): este grupo comprende anomalías craneales, de la facies, oculares, nasales, del sistema estomatognático, de los oídos, de la alimentación y cerebrales estructurales (69,73–79). Se incluyen entre otros:

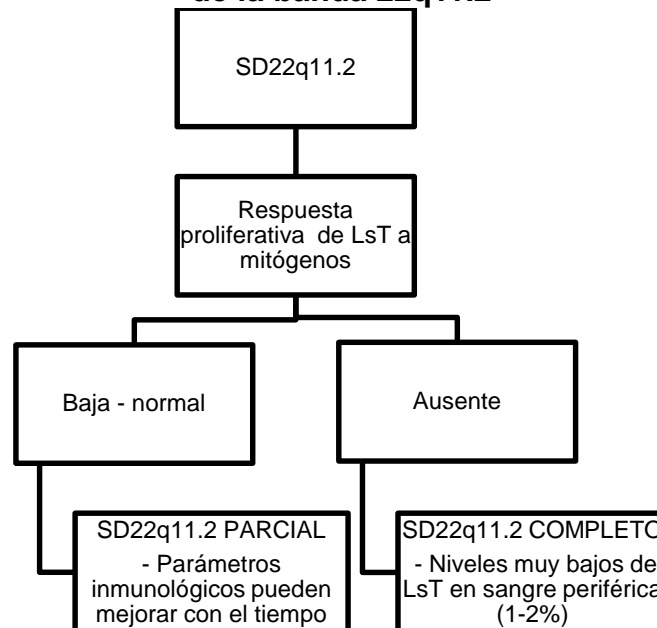
- Anomalías palatinas: se encuentran en el 69% de los pacientes con SD22q11.2 y hay una gran variabilidad clínica entre los afectados, quienes pueden presentar desde un paladar hendido, pasando por una úvula bífida, un paladar hendido submucoso que produce incompetencia velofaríngea y voz hipernasal, y, aunque es raro, incluso se puede presentar labio y paladar hendido. (73,77)
- Dificultades en la alimentación: se encuentran en el 36% de los pacientes con SD22q11.2. Los afectados pueden presentar pobre succión, regurgitación nasal secundaria a incompetencia velofaríngea, que suele mejorar al año de vida; y/o alteración de la deglución, con defectos en las fases orofaríngea y cricofaríngea. (69)

Características fenotípicas no craneofaciales físicas (69,79–83,86). Se incluyen, entre otras:

- Cardiopatías: se encuentran en el 74-80% de los pacientes con SD22q11.2. Entre las descritas, algunas suelen diagnosticarse en la infancia: tetralogía de Fallot, tronco arterioso, arco aórtico interrumpido; otras suelen diagnosticarse después de los 2 años: comunicación interventricular (CIV), atresia pulmonar con CIV, otros defectos conotruncales; y otras se han reportado solo ocasionalmente: anillo vascular, trasposición de grandes arterias con CIV, coartación de la aorta (CoA), comunicación interauricular (CIA), estenosis pulmonar, corazón izquierdo hipoplásico, ductus arterioso persistente (DAP) (69)
- Alteraciones inmunológicas: se encuentran en el 77% de los pacientes con SD22q11.2 y son debidas a hipoplasia/aplasia del timo (86). Este hallazgo tiene su mayor relevancia entre los 3 y los 6 meses de edad, cuando los pacientes empiezan a presentar infecciones por microorganismos típicamente asociados a deficiencia de linfocitos T (LsT) como hongos, *Pneumocystis jiroveci*, e infecciones virales diseminadas (87,88). Teniendo como criterio la respuesta proliferativa de los linfocitos T a mitógenos, se ha sugerido una clasificación del fenotipo inmunológico (ver figura 3). Así, si la respuesta es baja o normal, los afectados pueden clasificarse como pacientes con SD22q11.2 parcial y sus parámetros inmunológicos pueden mejorar con el tiempo; si la respuesta es nula, los afectados pueden clasificarse como pacientes con SD22q11.2 completo con niveles muy bajos de LsT en sangre periférica. (69)

Las alteraciones inmunológicas del SD22q11.2 consisten principalmente en disfunción de LsT, sin embargo también se han descrito pacientes con hallazgos que reflejan disfunción de linfocitos B (LsB), como hipogamaglobulinemia o deficiencia selectiva de anticuerpos (Acs), específicamente IgA, secundaria probablemente a deficiencia de LsT ayudadores (69,89). Además, se ha encontrado una prevalencia aumentada de enfermedades autoinmunes (AI) como la artritis reumatoidea (AR) juvenil, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica AI, (90,91) enfermedad de Graves (92,93), citopenias (94), poliartritis similar a AR juvenil (95), uveítis AI (96), eczema severo (97), asma (98). En un grupo de 130 pacientes con SD22q11.2, Tison y sus colaboradores encontraron una frecuencia de autoinmunidad de 8,5%, siendo las citopenias y el hipotiroidismo los trastornos AI más frecuentes. Ellos asociaron las enfermedades AI a un conteo normal o alto de LsT CD4 vírgenes en la niñez (99).

Figura 3: Clasificación del fenotipo inmunológico en el síndrome de delección de la banda 22q11.2



El fenotipo inmunológico del síndrome de delección de la banda de 22q11.2 (SD22q11.2) puede clasificarse, según la respuesta proliferativa de los linfocitos T (LsT) a mitógenos, en 2 categorías: Baja-normal y ausente. Esta clasificación tiene implicaciones en el pronóstico.

- **Hipoparatiroidismo:** cuya consecuencia más notable es la hipocalcemia, con tetanías y convulsiones neonatales, y la nefrocalcinosis (79). La hipocalcemia se presenta en 17-60% de los pacientes con SD22q11.2, sin embargo, el 50% de los afectados no requieren suplementación al año de edad. Se sabe que aunque tengan niveles de calcio y hormona paratiroidea

normales, en los pacientes con SD22q11.2 usualmente la reserva secretora de esta hormona está disminuida (69).

Características fenotípicas no craneofaciales y no físicas. (69,79,84) Se incluyen, entre otras:

- Dificultad del aprendizaje / retraso del desarrollo: se encuentran en el 70-90% de los pacientes con SD22q11.2. Puede ser muy leve y reflejarse únicamente en una demora para alcanzar los hitos, lo cual hace que en muchos casos no sea notable sino hasta la edad escolar. (86) Un patrón frecuente del desempeño de los pacientes con SD22q11.2 en las pruebas, es que el coeficiente intelectual (CI) global es menor de lo esperado con respecto al CI verbal, indicando que estos pacientes tienen problemas con el aprendizaje no verbal, el razonamiento abstracto y las matemáticas. En las evaluaciones de CI global de pacientes con SD22q11.2 en edad escolar se encuentra una gran variabilidad, algunos pacientes tienen CI promedio, otros tienen CI por debajo del promedio y el 30% tiene retardo mental leve. (100)

1.3.2 Fenotipos de alta probabilidad de síndrome de delección de la banda 22q11.2 e indicaciones para buscar la delección

El diagnóstico diferencial del SD22q11.2 incluye varias entidades con etiologías bien diferenciadas, como síndrome de Opitz-G/BBB, síndrome CHARGE (mutaciones en CHD7), inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de Allagille, asociación VACTERL, síndrome Smith-Lemli-Opitz, mutaciones específicas de TBX1, otras microdelecciones (4q, 10p, 17p), exposición prenatal a isotretinoína y embriopatía diabética. (69)

El fenotipo de alta probabilidad varía ligeramente a medida que el paciente avanza en su ciclo vital (ver tabla 7). Se han establecido fenotipos muy puntuales como indicaciones para buscar la delección, definidos mediante la facilidad de su hallazgo en cada etapa del ciclo vital (69):

- En la etapa neonatal:
 - Cardiopatía conotruncal y paladar hendido o
 - Hipocalcemia y paladar hendido
- En la niñez temprana:
 - Deficiencia inmune severa
- A cualquier edad la presencia de 2 o más de las siguientes:
 - Cardiopatías conotruncales
 - Defectos palatinos

- Voz hipernasal
- Reflujo nasofaríngeo
- Discapacidad del aprendizaje/retraso del desarrollo psicomotor (RDSM)
- Problemas psiquiátricos/comportamentales
- Inmunodeficiencia
- Hipocalcemia
- Facies típica

Tabla 7: Fenotipos de alta probabilidad para síndrome de delección de la banda 22q11.2

Característica clínica	Frecuencia en pacientes con SD22q11.2 (%)	Importancia en etapa neonatal	Importancia en el 1º año de vida	Importancia en el 2º y 3º años de vida	Importancia en la etapa escolar
Dificultad del aprendizaje/retraso del desarrollo	70-90				
Cardiopatía	74-80				
Inmunodeficiencia	77				
Anomalía palatina	69				
Hipocalcemia	17-60				
Dificultad para la alimentación	36				

*El tamaño de la barra verde denota la magnitud de la importancia de la característica clínica. Referencia: (69)

Igualmente se ha calculado qué proporción de pacientes con ciertas anomalías específicas tienen delección en 22q, haciéndose recomendaciones sobre si se debe o no buscar la delección ante la presencia de dichas anomalías (ver Tabla 8). (69)

Tabla 8: Riesgo de delección de 22q11 en situaciones clínicas específicas

Anomalia	Qué proporción tienen SD22q11.2? (%)
Cardiopatía conotruncal no sindrómica	20-30%
Hipocalcemia neonatal	74%
Arco aórtico interrumpido	50-60%
Insuficiencia velofaríngea	64%
Cualquier cardiopatía detectada tardíamente	1%
Esquizofrenia	0-6%

Referencia: (69)

1.3.3 Genética y bases embriológicas del síndrome de delección de la banda 22q11.2

La cresta neural (CN) es una población celular multipotente originada en el tubo neural dorsal. Las células de la cresta neural (CCN) sufren una delaminación y migran para formar una larga lista de derivados. Se ha evidenciado que algunas se convierten en células de Schwann en el sistema nervioso periférico, otras en melanocitos, y las más craneales forman un ectomesénquima precursor de tejidos duros y blandos de la cabeza y el cuello (hueso, dientes, parénquima y estroma de timo, paratiroides y tiroides). (101) Sin embargo, mientras se realizaba la ablación de una porción de la CN para el estudio de la innervación parasimpática del corazón, se obtuvieron embriones sin septación aórticopulmonar, lo cual condujo a postular la existencia de una porción de la CN cuyas células tenían como destino final el tracto de salida del corazón, y se denominó a esta porción “Cresta Neural Cardíaca” (CNC). (102) La evidencia del papel de la CNC en el desarrollo cardiovascular provino primero de estudios en codorniz y pollo, debido al fácil acceso a las CCN en estas especies. Posteriormente, se realizaron estudios en ratón, usando métodos transgénicos para marcaje genético de las CCN. (103–105)

Los arcos faríngeos 3, 4 y 6, que son los más caudales, contienen arterias que forman los arcos aórticos 3, 4 y 6, los cuales al remodelarse forman las grandes arterias, la arteria carótida común, el arco aórtico definitivo y el ductus arterioso. (103–105) La CNC se ha ubicado desde el nivel de las placodas óticas hasta el nivel del somita 3, y se ha establecido que las CCN se desplazan ventralmente para hacer una pausa en la cresta circunfaríngea, y luego se abren camino entre

el ectodermo y el endodermo de los arcos faríngeos 3, 4 y 6, hasta llegar al tracto de salida del corazón. (106) Específicamente, las CNC llegan a los cojines endocárdicos del tracto de salida del corazón, que son los que realizan la septación aórticopulmonar y por tanto la formación de la aorta y el tronco pulmonar. Estos cojines han sido descritos como crestas llenas de gel, dispuestas en espiral, que protruyen por miocardialización (invasión por miocardiocitos), y que están formadas a partir de tres poblaciones celulares mesenquimáticas diferentes. (107,108)

La porción conal proximal de los cojines endocárdicos, que al protruir da origen a la masa de las valvas semilunares, se forma a partir de células endocárdicas locales que, inducidas por el miocardio conal, sufren una transformación epitelio-mesenquimática. Mientras esta masa va protruyendo, van sufriendo un remodelamiento, para dar origen a las válvulas semilunares (3 cúspides). Se han encontrado CCN en los ápices de las cúspides de válvulas en estadios tempranos de su desarrollo en ratón y pollo, (108,109) pero no en válvulas maduras de ratón, (104) por lo cual se plantea que en esta especie las células de la CNC son reemplazadas por células mesenquimáticas (que antes eran endocárdicas). (106) Se considera que en el ratón, las células de la CNC tienen un papel en el establecimiento de la arquitectura valvular adecuada, posibilitando el remodelamiento valvular tardío y la apoptosis mesenquimática. (110)

La porción conal distal de los cojines, que al protruir ayuda a formar la parte proximal del septo aórticopulmonar, se forma a partir de células mesenquimáticas provenientes de los arcos faríngeos y por células de la CNC (sobre todo en ratones).

La porción truncal de los cojines endocárdicos, que es la más distal, tiene forma de U invertida; ayuda a formar la parte distal del septo aórtico pulmonar en un sentido de distal a proximal, ya que sus prolongaciones protruyen de distal a proximal; y se forma a partir de células de la CNC. (107,111,112)

La septación aórtico pulmonar definitiva implica que haya una desaparición del endocardio que reviste los cojines endocárdicos, que permita una mezcla de mesénquima y miocardio entre los cojines opuestos, y por tanto su afrontamiento. Se ha propuesto un papel activo de las células de la CNC en este proceso de fusión, pues se ha encontrado la presencia de estas células en el subendocardio de la porción proximal del septo, formando una especie de costura en el septo post-fusión. (107,108)

Se ha observado que no todas las células de la CNC llegan hasta el tracto de salida del corazón, sino que algunas se quedan en la región de los arcos aórticos, ya que si bien no son necesarias para la formación de estos arcos, sí lo son para su remodelación; (113) otras se quedan a ese nivel para formar el músculo liso de las arterias de los arcos; (114) y otras contribuyen a la formación del tracto de

entrada del corazón (cerca al sistema conducente). Se sabe que las CCN proveen la totalidad de la inervación parasimpática cardíaca, (102) y que son miocardiocitos los que se especializan para formar el sistema conducente cardíaco (115).

Hay discusión sobre si algunas de las CCN ayudan a conformar estructuralmente el sistema conducente cardíaco (116,117) (118) (109) (115). En lo que sí hay acuerdo es en que las CCN tienen un papel en el desarrollo adecuado del sistema conducente, pues en pollos con ablación de la CNC se produce un retardo en la maduración de la función del sistema conducente; (109,116,117),(119) y la delección de Hf1b en CCN produce disfunción del receptor de neurotropina trKC y consecuentemente disfunción de la conducción atrial y atrioventricular. (120)

De acuerdo a los hallazgos de todos estos estudios en modelos animales, los defectos relacionados con la CNC podrían clasificarse en dos grandes grupos: el de los causados por ausencia de la contribución estructural directa de las células de la CNC, y el de los causados por alteración de la señalización y/o interacción tisular secundaria a la ausencia de las células de la CNC (ver tabla 9)

Tabla 9: Clasificación de los defectos relacionados con la cresta neural cardíaca

Defectos relacionados con la cresta neural cardíaca (CNC)	
Causados por ausencia de la contribución estructural directa de las células de la CNC	Causados por alteración de la señalización y/o interacción tisular secundaria a la ausencia de las células de la CNC
Defectos del septo del conontronco	Defectos de la arquitectura de las válvulas semilunares
Defectos del músculo liso de las arterias persistentes de los arcos aórticos (que formarán grandes arterias)	Defectos del sistema conducente cardíaco
Defectos del parénquima y estroma de timo, paratiroides y tiroides	Defectos del patrón adecuado de los derivados de los arcos aórtico 3, 4 y 6
Defectos de la inervación parasimpática cardíaca	Defectos del alineamiento ventrículo-arterial

Referencias: (102,109–112,114,116,120–122)

Existe una población celular que contribuye a la formación del tracto de entrada y del tracto de salida cardíacos, ubicada en la faringe caudal ventral justo detrás de la unión del tracto de salida a la faringe, a la cual se le ha denominado “segundo campo cardíaco” (123). La disfunción de estas células se asocia a defectos de mal alineamiento Ventrículo-Arterial (VA), como ventrículo derecho de doble salida o aorta cabalgada, lo cual ha llevado a plantear que la proliferación adecuada de estas células permite un alargamiento del tracto de salida y secundariamente un correcto alineamiento VA. Para el desarrollo normal de campo cardíaco secundario se necesita la presencia de células de la CNC, (124) pues estas ejercen una regulación de la actividad secretora en la faringe, modulando la expresión de FGF8 y por tanto la acción sobre su receptor, y esto a su vez permite mayor diferenciación y supervivencia celular. Efectivamente se ha observado que cuando

hay deficiencia de las CCN, ocurre lo contrario (proliferación celular aumentada y menor diferenciación), presentándose defectos causados por la ausencia estructural de las células de la CNC como tronco arterioso; pero también defectos causados por alteración de la señalización, secundaria a la ausencia de las células de la CNC como mal alineamiento VA y disfunción miocárdica (125–127). El manejo de estos modelos con un bloqueador del receptor FGFR1 (SU5402) y Ac anti-FGF8 lleva a un rescate del plegamiento, alineamiento del tracto de salida y la función miocárdica; pero no del tronco arterioso (106,128). Es decir persiste la anomalía producida por falta estructural de CCN y se rescata la señalización.

El fenotipo de los embriones con ablación de la CNC incluye septación defectuosa del tracto de salida, patrón anormal de las arterias de los arcos aórticos y las grandes arterias, plegamiento anormal del tubo cardiaco, defectos septales, disfunción miocárdica, estenosis infundibular y de la válvula pulmonar, y alteraciones de las glándulas del cuello (102,113,122,129,130). Como se ve, varias de las características fenotípicas de los embriones con ablación de la CNC se traslapan con las de los pacientes con SD22q11.2 (ver tabla 10).

Tabla 10: Fenotipo por ablación de la cresta neural cardiaca versus fenotipo del síndrome de delección de la banda 22q11.2

Hallazgos fenotípicos en la ablación de la CNC		Presencia en el síndrome de delección de 22q11.2
Anomalía	Frecuencia (%)	
Septación defectuosa del tracto de salida: Tronco arterioso persistente.	90%	Sí
Patrón anormal de las arterias de los arcos aórticos y las grandes arterias: Aorta interrumpida, arco aórtico doble.	100%	Sí
Plegamiento anormal del tubo cardiaco y malalineamiento del polo arterial: Ventrículo derecho de doble salida.	10%	Sí
Comunicación interventricular	---	Sí
Disfunción miocárdica: reducción de acoplamiento excitación-contracción, contractilidad y corriente tipo L de Ca +2	100%	---
Estenosis infundibular y de la válvula pulmonar (visto en el modelo murino PuDTK:Wnt1-Cre, pero no en pollo)	¿?	---
Alteraciones de las glándulas del cuello: Hipoplasia/aplasia de timo tiroides paratiroides	100%	Sí

Referencias: (69,102,106,122,129–131)

Se sabe que la región cromosómica 22q11 está flanqueada por secuencias de ADN repetitivo, las cuales pueden llevar a entrecruzamiento no alélico durante la meiosis (espermatogénesis u ovogénesis), y por tanto a microdelecciones. La delección más común, encontrada en el 85% de los pacientes con SD22q11.2, tiene un tamaño de 3 millones de pares de bases y comprende aproximadamente 40 genes entre los cuales se encuentran el TBX1 (aparentemente el más correlacionado con el fenotipo), el HIRA y el UFD1L. (69)

1.3.4 Diagnóstico y manejo del síndrome de delección de la banda 22q11.2

Ante la variabilidad genética de un fenotipo sugestivo de SD22q11.2, el CGH (Comparative Genomic Hybridization array) es la prueba más apropiada, pues además de detectar deleciones en 22q11.2, es capaz de detectar otras deleciones/duplicaciones, tanto grandes como submicroscópicas, y además, aunque por el momento no se ha demostrado ninguna correlación clínica de acuerdo al tamaño de la delección, el CGH provee información detallada sobre los puntos de corte. (131)

Si el CGH no es costeable, o no está disponible, la primera opción es solicitar un FISH para 22q11.2 con un cariotipo, (69) una segunda opción es solicitar cariotipo y MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification), pues parece que esta última prueba es equivalente al FISH, y puede realizarse en ADN extraído de gotas de sangre de papel filtro (132).

Los pacientes con SD22q11.2 requieren un manejo integral que solo se puede lograr a través del enfoque anticipatorio de un equipo multidisciplinario coordinado, que incluye: genetista, cardiólogo, cirujano cardiotorácico, cirujano plástico, otorrinolaringólogo, fonoaudiólogo, inmunólogo, infectólogo, oftalmólogo, endocrinólogo, psiquiatra, psicólogo, y otros. Las prioridades del paciente tienden a cambiar con la edad, desde dificultades en la alimentación, infecciones y cirugías para las anomalías congénitas particularmente cardíacas y velofaríngeas en la infancia y la niñez temprana, hasta dificultades comunicativas, del aprendizaje, comportamentales y psiquiátricas, que se deben evaluar periódicamente para decidir la necesidad de tratamiento. Se requiere de un monitoreo regular del crecimiento y las funciones endocrina, hematológica e inmunológica, que permitan intervenciones tempranas para el mantenimiento de la salud. Existen guías internacionales de buenas prácticas en el manejo y seguimiento de los pacientes con SD22q11.2 (133) (134).

1.4 Anomalías congénitas, cardiopatías congénitas y ambiente

Los defectos congénitos son un problema global, pero su impacto es particularmente severo en países de mediano y bajo ingreso, donde ocurren más del 94% de los nacimientos mundiales con defectos congénitos serios, y 95% de las muertes mundiales debidas a defectos congénitos. La proporción de nacimientos con defectos congénitos, así como el número absoluto de nacimientos, es mucho más alta en estos países a causa de alteraciones en la salud materna y otros factores de riesgo significativos, incluyendo pobreza, una alto porcentaje de edad materna tardía, una mayor frecuencia de emparejamientos consanguíneos y la ventaja de supervivencia contra malaria para los portadores de anemia falciforme, talasemia y deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. (135)

Cinco serios defectos congénitos de origen genético o parcialmente genético en 2001 fueron las cardiopatías (1,040,835 nacimientos); los defectos del tubo neural (323,904 nacimientos); desórdenes de la hemoglobina, talasemia y anemia falciforme (307,897 nacimientos); síndrome de Down (217,293 nacimientos); y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (177,032 nacimientos). Estos cinco defectos combinados representan un 25% de todos los defectos congénitos de origen genético o parcialmente genético. Son insuficientes los datos sobre defectos congénitos debidos a exposición materna a teratógenos como alcohol, drogas, algunas infecciones y un número de agentes ambientales tóxicos, sin embargo, lo que sugieren los limitados datos existentes es que los defectos congénitos postconcepcionales también son más comunes en países de mediano y bajo ingreso, donde el potencial para exposición a agentes teratógenos es mayor y menos medidas preventivas están implementadas. (135)

Para efectos del estudio de la relación entre el medio ambiente y la salud humana, se ha adoptado una definición de ambiente que además de incluir el medio natural (aire, agua, suelos) tiene en cuenta los escenarios laborales. La contaminación ambiental es el fenómeno de acumulación o concentración de contaminantes en el aire y en el agua, este proceso se inicia cuando se emiten compuestos químicos como subproductos de procesos antropogénicos, en concentraciones superiores a las existentes en condiciones ambientales naturales. (136) Los efectos de la contaminación sobre la salud humana dependen principalmente de la concentración y del tipo de contaminante, del tiempo de exposición y de las fluctuaciones temporales en las concentraciones, e igualmente de la sensibilidad de los receptores y los sinergismos entre contaminantes. (137)

Al investigar teratógenos ambientales se ha asumido que hay un nivel umbral bajo el cual la exposición es insuficiente para vencer el sistema de reparación celular fetal y por lo tanto no ocurre la malformación. Además, en los compuestos con evidencia de teratogenicidad por exposición aguda es incierto si la exposición crónica a bajos niveles podría alcanzar el nivel umbral y lograr el efecto. Los estudios epidemiológicos buscan determinar si la exposición ambiental es suficiente para que se exceda el nivel umbral en una proporción significativa de la población. Por esta razón no se debe promediar la exposición sino tener en cuenta la dosis y la duración de la exposición a nivel individual. De otra parte, aunque se considera que los teratógenos tienen tejidos blanco específicos en el proceso de desarrollo, que producen un solo tipo de malformaciones en un determinado momento, la exposición ambiental crónica a dichos teratógenos haría posible que el mismo agente pueda afectar diferentes estados de desarrollo, llevando a que un solo teratógeno produzca más de un tipo de anomalía congénita. (138,139)

Dentro de la identificación de peligros con relación al riesgo de malformaciones congénitas las investigaciones han identificado compuestos inorgánicos en agua para consumo que incluyen metales pesados (plomo, cadmio, arsénico, bario, cromo, selenio, mercurio y plata) y otros elementos como nitritos, nitratos y flúor.

Recientemente se han estudiado los productos derivados del cloro utilizado para la desinfección del agua. En el aire, los contaminantes más estudiados son los metales pesados, dioxinas, furanos(compuestos orgánicos volátiles-COVs), bifenil policlorados (PCBs), e hidrocarburos policíclicos aromáticos(PAHs) (138,139).

La polución ambiental puede causar malformaciones congénitas a través de acción mutagénica pre-concepcional o teratogénica pos-concepcional. Los efectos pre-concepcionales incluyen malformaciones cromosómicas y síndromes. Los efectos de la acción pos-concepcional dependen del tiempo del desarrollo embriológico y fetal. Por otra parte, algunas exposiciones pre-concepcionales pueden tener efecto pos-concepcional, bien porque los efectos son indirectos (disruptores endocrinos) o porque los químicos tienen larga vida en el organismo materno como los bifenil policlorinados (PCBs). (138,139)

La experiencia de los países de altos ingresos muestra que hasta un 70% de los defectos congénitos pueden prevenirse, o que es posible ofrecer cuidados que pueden salvar la vida o reducir la discapacidad de los niños afectados. Las recomendaciones internacionales para países de mediano y bajo ingreso incluyen, entre otras, establecer vigilancia y monitoreo de defectos congénitos comunes para informar a las autoridades competentes y permitir una evaluación robusta de las intervenciones nacionales; abogar por una mayor financiación para investigaciones sobre las causas de los defectos congénitos; y entrenar profesionales de la salud en genética médica y reconocimiento de defectos congénitos. (135)

Se han realizado diferentes estudios tanto de cohorte como de casos y controles, para identificar factores de riesgo asociados a la ocurrencia de cardiopatías congénitas, encontrando que varias exposiciones maternas están potencialmente relacionadas con este tipo de defectos: cigarrillo (activa y pasivamente), alcohol, índice de masa corporal materno pregestacional alterado, solventes orgánicos, marihuana. (67) (140) (141)(142) (143) (144) Sin embargo, a nivel local no se ha indagado al respecto.

2. OBJETIVOS:

2.1 Objetivo General:

Caracterizar clínico-genética y sociodemográficamente un grupo de pacientes con cardiopatía congénita.

2.2 Objetivos Específicos:

- Describir las características sociodemográficas de un grupo de pacientes con cardiopatía congénita.

- Indagar factores preconceptionales, prenatales, obstétricos, familiares y ambientales en un grupo de paciente con cardiopatía congénita.
- Describir las características fenotípicas de un grupo de pacientes con cardiopatía congénita.
- Determinar la frecuencia de cromosomopatía en un grupo de pacientes con cardiopatía congénita.
- Determinar la frecuencia de delección de 22q11 en un grupo de pacientes con cardiopatía congénita.
- Estandarizar la técnica de FISH para delección 22q11 en el Laboratorio de Bioquímica de la Escuela de Ciencias Básicas - Facultad de Salud – Universidad del Valle

3 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio

Serie de casos.

3.2 Población de estudio

Pacientes con cardiopatía congénita, menores de 6 años, atendidos en las clínicas Versalles y DIME de la ciudad de Cali.

3.2.1 Criterios de inclusión

- Cardiopatía congénita diagnosticada por ecocardiografía postnatal.
- Edad igual o menor a 5 años.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Ductus arterioso persistente aislado.
- Evaluación incompleta, es decir, cuando no se realizó alguno de los siguientes ítems: historia clínica genética, examen físico dismorfológico, cariotipo, FISH para 22q11, encuesta de variables sociodemográficas y exposición ambiental.

3.3 Muestra

La muestra de esta investigación estuvo constituida por 30 pacientes: 6 captados en la Clínica Versalles y 24 captados en DIME-Clínica neurocardiovascular

De acuerdo al Teorema del Límite Central, una muestra de 30 es considerada significativa, dado que *“sin tener en cuenta la forma funcional de la población de donde se extrae la muestra, la distribución de las medias muestrales, calculadas con muestras de tamaño n extraídas de una población con media m y varianza finita s^2 , se aproxima a una distribución normal con media m y error estándar s^2/n , cuando n aumenta. Si n es grande, $n \geq 30$, la distribución de medias muestrales puede aproximarse mucho a una distribución normal”* (145) (146)

3.4 Consideraciones éticas

El diseño y desarrollo de este estudio cumplió con lo estipulado por la Declaración de Helsinki para la investigación en humanos (147), de la misma forma que cumplió con lo estipulado en la Resolución 008430 (148).

Dada la naturaleza de la muestra y de acuerdo al artículo 11 de la misma Resolución 008430, este estudio fue considerado de riesgo mínimo. Fue presentado y aprobado por los Comités Institucionales de Revisión de Ética Humana de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle (acta de aprobación 04-013), DIME Clínica Neurocardiovascular y la Clínica Versalles.

Se incluyeron padres de cualquier edad, raza o estrato socioeconómico. Se informó a los participantes en qué consistía su participación en el estudio y que este no implicaba riesgo más allá del que pudiese generar la toma de la muestra de sangre.

3.5 Trabajo de campo

Se captaron pacientes en las dos instituciones del estudio, entre Septiembre de 2014 y Noviembre 2015.

Para la captación de pacientes en DIME Clínica Neurocardiovascular, se revisó la base de datos de las ecocardiografías realizadas en la institución y se contactó telefónicamente a las madres de los pacientes con cardiopatía congénita nacidos en los últimos 5 años para invitarles a participar del estudio, las llamadas se hicieron en orden desde el más recientemente atendido hacia atrás. Cuando la respuesta de la madre fue positiva se acordó una cita con ella y el paciente en el Laboratorio de Citogenética de la Universidad del Valle en donde se realizó formalmente el proceso de consentimiento informado, una encuesta sociodemográfica a la madre (realizada por personal del estudio entrenado para

ello), toma de muestra del paciente para cariotipo y FISH (realizada por el personal del laboratorio de Citogenética de la Universidad del Valle), historia clínica y examen físico del niño (realizado por el investigador y médico Julián Ramírez Cheyne, bajo la supervisión de la Genetista Carolina Isaza MD., MSc).

Para la captación de pacientes en la Clínica Versalles, se informó del estudio a todo el personal asistencial del Servicio de Obstetricia y de la Unidad de Cuidados Intensivos de Recién Nacidos, de modo que cuando hubo casos de recién nacidos con cardiopatía congénita confirmados por ecocardiograma, informaron al personal del estudio que preguntó diariamente por casos de cardiopatía, así que se hizo una búsqueda activa de casos. Cuando se presentaron casos en la Clínica Versalles, el investigador y médico Julián Ramírez Cheyne se desplazó hasta allá, realizó formalmente el proceso de consentimiento informado, historia clínica y examen físico del niño. También se realizó la encuesta sociodemográfica a la madre (por parte del personal del estudio entrenado para ello) y toma de muestra del recién nacido para cariotipo y FISH (por parte del personal de la sala de hospitalización donde se encontraba el paciente).

3.6 Mediciones y variables

Cada participante se evaluó por separado, realizándosele:

- Proceso de consentimiento informado (por parte del investigador y médico Julián Ramírez Cheyne).
- Recolección de datos para la evaluación de etiologías genéticas a través de historia clínica y examen físico (por parte del investigador y médico Julián Ramírez Cheyne).
- Toma de muestra para cariotipo y FISH (por parte del personal de la sala de hospitalización donde se encontraba el paciente o del personal del Laboratorio de Citogenética).
- Cariotipo (por parte del personal de Laboratorio de Citogenética de la Universidad del Valle y el investigador y médico Julián Ramírez Cheyne).
- FISH para delección 22q11 (por parte del investigador y médico Julián Ramírez Cheyne).
- Encuesta de variables sociodemográficas y exposicionales (por parte del personal entrenado para ello).

3.6.1 Recolección de datos para la evaluación de etiologías genéticas

En todos los pacientes se realizó historia clínica genética y examen físico dismorfológico (ver anexo 3), y se tomó una muestra de 2 centímetros cúbicos (cc) de sangre periférica para cariotipo bandeado G y FISH para 22q11.

3.6.1.1 Recolección de la muestra de sangre

Personal de la sala de hospitalización donde se encontraba el paciente o personal del Laboratorio de Citogenética, tomó una muestra de 2 cc de sangre periférica usando jeringas estériles y precargadas con heparina sódica.

3.6.1.2 Realización del cariotipo

El personal del Laboratorio de Citogenética de la Universidad del Valle realizó los cariotipos con resolución de 650 bandas G de la manera convencional y reportó los resultados oportunamente a los investigadores, quienes confirmaron dichos resultados. La muestra restante se almacenó para posterior realización de FISH para 22q11.

3.6.1.3 Realización de FISH para 22q11

Previamente al inicio de la recolección de datos, el investigador y médico Julián Ramírez Cheyne recibió entrenamiento en la técnica de FISH para 22q11 en la Fundación Cardiovascular de Colombia en Bucaramanga, posteriormente estandarizó dicha técnica en el Laboratorio de Bioquímica de la Universidad del Valle. El protocolo se encuentra disponible en los anexos (ver anexo 1).

Una vez fueron recolectadas las 30 muestras, el investigador entrenado realizó las 30 pruebas de FISH del estudio y la lectura de las placas. Luego estas placas se enviaron a una bacterióloga experta, quien confirmó la lectura hecha por el investigador, encontrándose una concordancia del 100%.

3.6.2 Recolección de datos para la evaluación sociodemográfica y de la exposición ambiental

A las madres de los pacientes se les realizó un cuestionario para evaluar variables sociodemográficas y exposiciones ambientales de interés.

Se utilizó un cuestionario validado en un estudio previo, construido a partir de la revisión del cuestionario empleado por el ECLAMC y del estado del arte. Este cuestionario permitió determinar la ocurrencia de exposiciones de interés durante la ventana de exposición relevante, que corresponde a los seis meses peri-concepcionales (i.e.; tres meses antes y tres meses después a la fecha de concepción). Para el aseguramiento de la calidad de los datos obtenidos a través

de este cuestionario el investigador y médico Julián Ramírez Cheyne realizó un entrenamiento al personal que realizó las encuestas. Además, realizó el control de calidad de los datos recolectados, verificando el diligenciamiento de los formatos y depurando la base de datos.

3.6.3 Análisis clínico de los casos

Con los datos de la historia clínica, examen físico, cariotipo y FISH para 22q11 de todos los pacientes. El médico Julián Ramírez Cheyne realizó un análisis individual de cada caso, realizó búsquedas en la literatura y en bases de datos, planteó posibilidades diagnósticas y conductas.

3.6.4 Análisis estadístico

Los datos recolectados fueron digitalizados en una base de datos en Excel y se realizó un análisis estadístico descriptivo univariado y bivariado mediante distribuciones de frecuencias relativas (%) representadas en tablas y gráficos para describir las características clínicas, sociodemográficas y exposicionales encontradas.

4 RESULTADOS

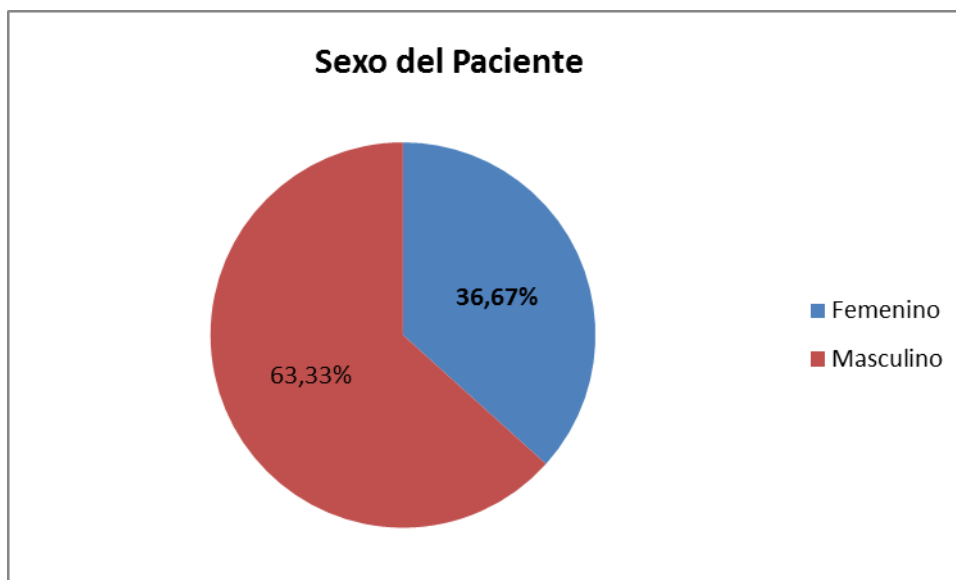
4.1 Caracterización sociodemográfica

La muestra estudiada estuvo compuesta por 19 hombres (63,33%) y 11 mujeres (36,67%) (ver tabla 11 y figura 4).

Tabla 11: Distribución de los pacientes según sexo

Sexo del paciente	N° Pacientes	% Pacientes
Femenino	11	36,67%
Masculino	19	63,33%
Total general	30	100,00%

Figura 4: Distribución de los pacientes según sexo



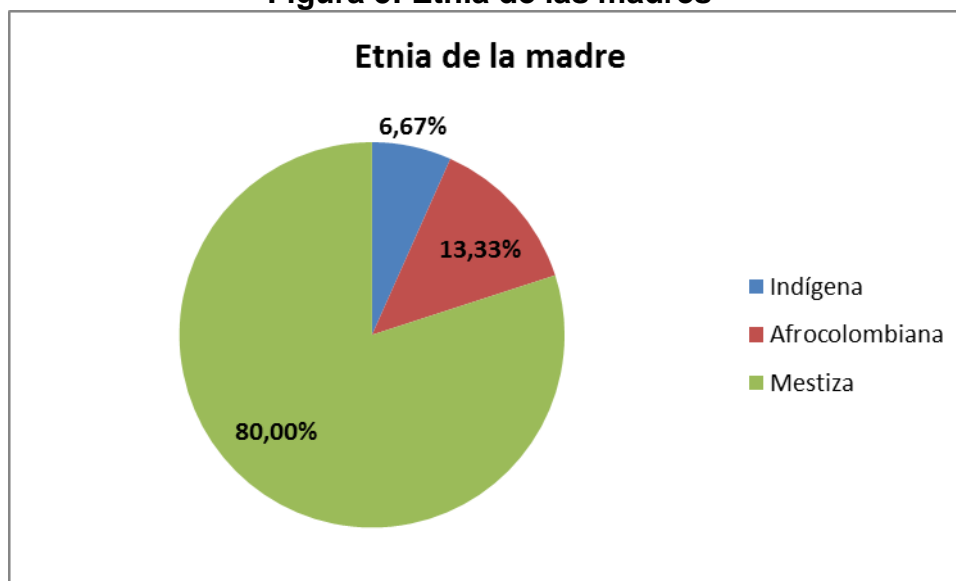
La muestra del estudio estuvo compuesta por 63,33% (19/30) hombres y 36,67% (11/30) mujeres

El 80% (24/30) de las madres se autorreconocieron como metizas, 13,3% (4/30) como afrocolombianas y 6,6% (2/30) como indígenas (ver tabla 12 y figura 5).

Tabla 12: Etnia de las madres

Etnia	N° Madres	% Madres
Indígena	2	6,66%
Afrocolombiana	4	13,33%
Mestiza	24	80,00%
Total general	30	100,00%

Figura 5: Etnia de las madres



El 80% (24/30) de las madres de este estudio se autorreconocieron como mestizas, 13,3% (4/30) como afrocolombianas y 6,6% (2/30) como indígenas

En cuanto al estado civil, el 60% (18/30) de las madres afirmaron estar en unión libre, 26,6% (8/30) solteras y 13,33% (4/30) casadas. A la pregunta sobre si convivían con la pareja, 70% (21/30) respondieron que sí y 30% (9/30) que no (ver tablas 13 y 14).

Tabla 13: Estado civil de las madres

Estado civil madre	N° Madres	% Madres
Casada	4	13,33%
Soltera	8	26,66%
Unión Libre	18	60,00%
Total general	30	100,00%

Tabla 14: Convivencia de las parejas

Madre vive con la pareja	N° Madres	% Madres
No	9	30,00%
Si	21	70,00%
Total general	30	100,00%

En lo que se refiere a la escolaridad, tenían primaria completa el 16,66% (5/30) de las madres y 16,66% (5/30) de los padres, secundaria completa el 66,66% (20/30) de las madres y el 56,66% (17/30) de los padres, carrera técnica o tecnológica completa el 3,33% (1/30) de las madres y el 6,66% (2/30) de los padres, estudios universitarios completos de pregrado el 3,33% (1/30) de las madres y el 6,66% (2/30) de los padres, y estudios universitarios completos de postgrado el 3,33% (1/30) de las madres y ninguno de los padres (ver tabla 15).

Tabla 15: Escolaridad de las madres y los padres

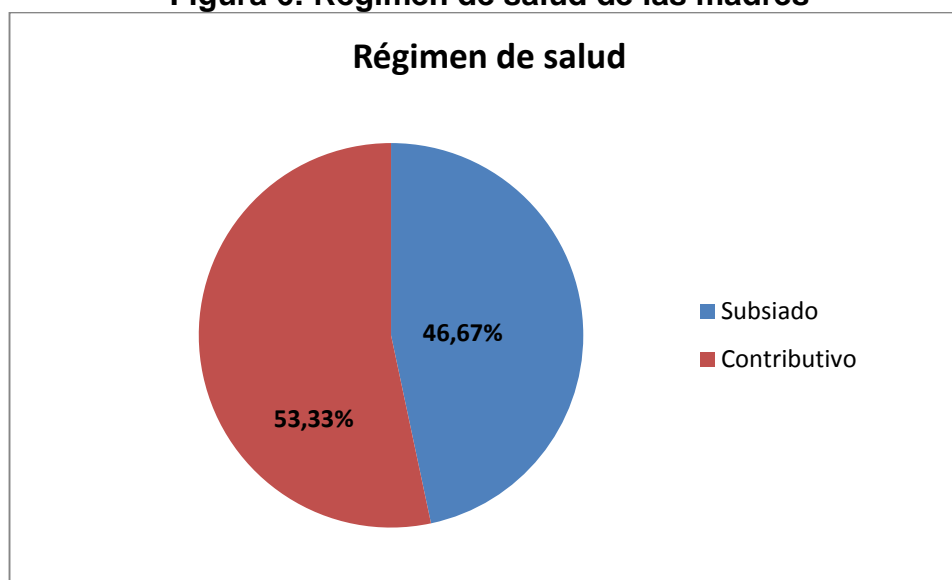
Nivel de escolaridad	Madres (%)	Padres (%)
Primaria incompleta	6,66% (2/30)	13,33% (4/30)
Primaria	16,66% (5/30)	16,66% (5/30)
Secundaria	66,66% (20/30)	56,66% (17/30)
Carrera técnica o tecnológica	3,33% (1/30)	6,66% (2/30)
Pregrado	3,33% (1/30)	6,66% (2/30)
Postgrado	3,33% (1/30)	0% (0/30)
Total	100% (30)	100% (30)

El 46,66% (14/30) de las madres pertenecía al régimen subsidiado y el 53,33% (16/30) al contributivo (ver tabla 16 y figura 6).

Tabla 16: Régimen de salud de las madres

Régimen salud	N° Madres	% Madres
Subsiado	14	46,66%
Contributivo	16	53,33%
Total general	30	100,00%

Figura 6: Régimen de salud de las madres



Se muestra la distribución de las madres de los casos de este estudio según el régimen de salud. El 46,66% (14/30) de las madres de este estudio pertenecía al régimen subsidiado y el 53,33% (16/30) al contributivo.

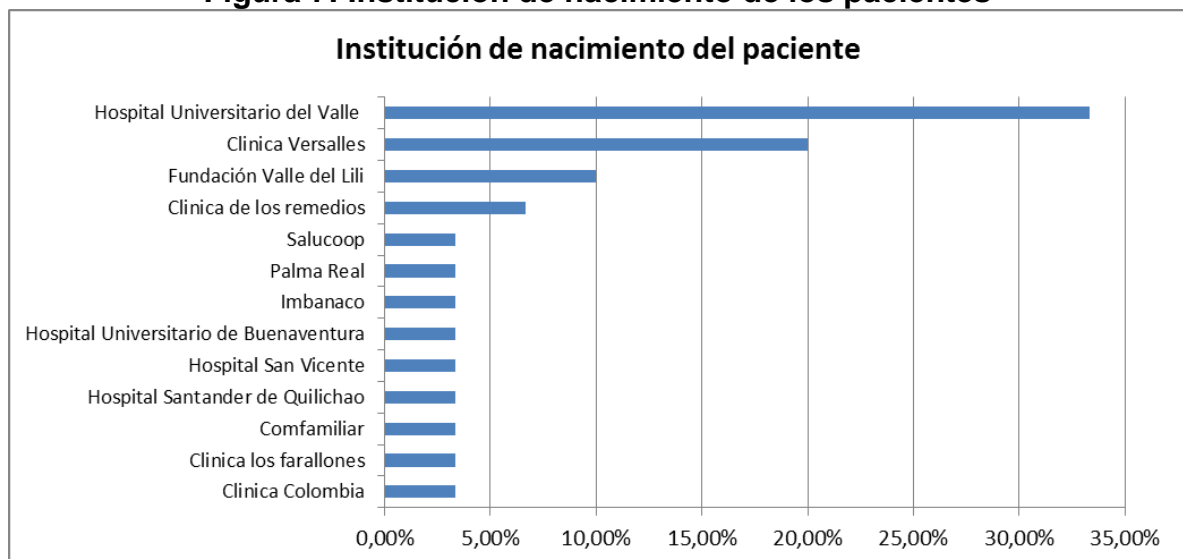
Los pacientes que conformaron la muestra nacieron en 13 instituciones de salud. Aunque estas se ubicaron en 5 municipios y 3 departamentos diferentes, el 86,66%(26/30) de los pacientes nacieron en instituciones ubicadas en Cali y el 93,33%(28/30) instituciones ubicadas en el Valle del Cauca, siendo las principales

aportantes el Hospital Universitario del Valle y la Clínica Versalles, de manera que el 53,33% (16/30) de los pacientes nacieron en alguna de estas 2 instituciones (ver tablas 17, 18, 19 y Figuras 7, 8, 9).

Tabla 17: Institución de nacimiento de los pacientes

Institución de nacimiento	N° Pacientes	% Pacientes
Clínica Colombia	1	3,33%
Clínica los farallones	1	3,33%
Comfamiliar	1	3,33%
Hospital Santander de Quilichao	1	3,33%
Hospital San Vicente	1	3,33%
Hospital Universitario de Buenaventura	1	3,33%
Imbanaco	1	3,33%
Palma Real	1	3,33%
Salucoop	1	3,33%
Clínica de los remedios	2	6,66%
Fundación Valle del Lili	3	10,00%
Clínica Versalles	6	20,00%
Hospital Universitario del Valle	10	33,33%
Total general	30	100,00%

Figura 7: Institución de nacimiento de los pacientes

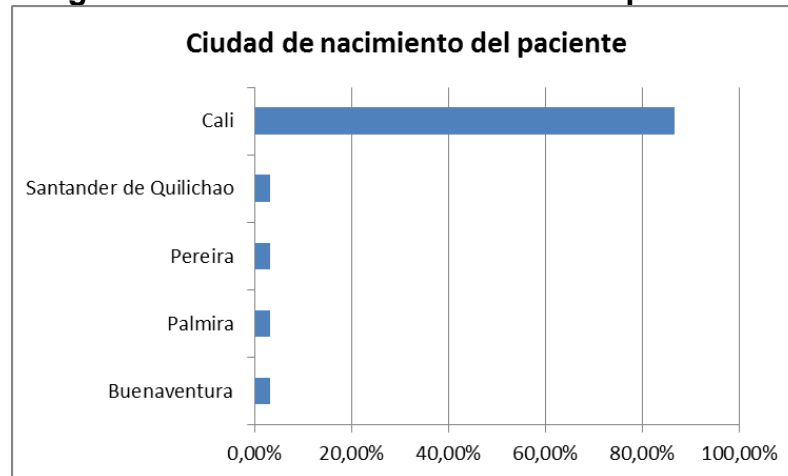


Los pacientes que conformaron la muestra de este estudio nacieron en 13 instituciones de salud, siendo las principales aportantes el Hospital Universitario del Valle y la Clínica Versalles, de manera que el 53,33% (16/30) de los pacientes nacieron en alguna de estas 2 instituciones. Las barras azules muestran la proporción de pacientes nacidos en cada institución.

Tabla 18: Ciudad de nacimiento de los pacientes

Ciudad de nacimiento del paciente	N° Pacientes	% Pacientes
Buenaventura	1	3,33%
Palmira	1	3,33%
Pereira	1	3,33%
Santander de Quilichao	1	3,33%
Cali	26	86,66%
Total general	30	100,00%

Figura 8: Ciudad de nacimiento de los pacientes

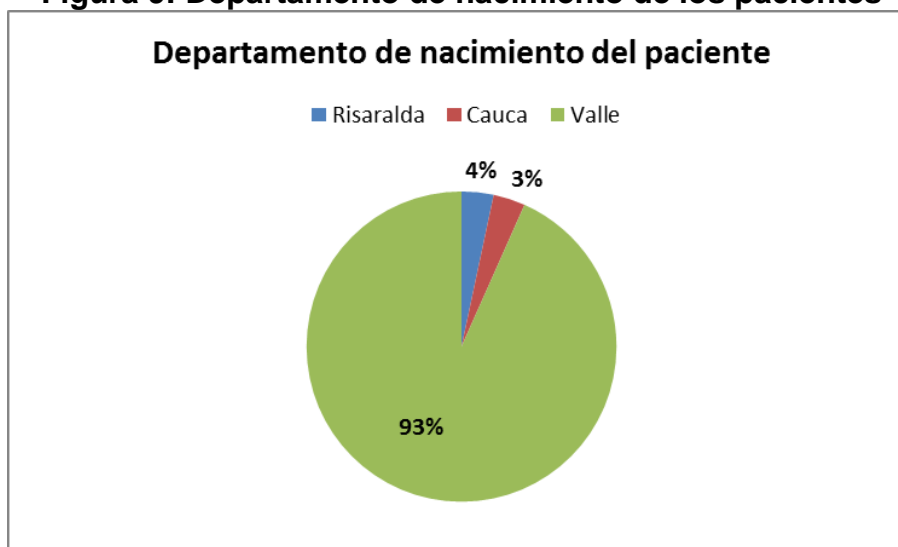


Se muestra la distribución de los casos según la ciudad de nacimiento. Las barras azules indican la proporción de pacientes nacidos en cada ciudad. El 86,66%(26/30) de los pacientes de este estudio nacieron en Cali.

Tabla 19: Departamento de nacimiento de los pacientes

Departamento de nacimiento del paciente	N° Pacientes	% Pacientes
Risaralda	1	3,33%
Cauca	1	3,33%
Valle	28	93,33%
Total general	30	100,00%

Figura 9: Departamento de nacimiento de los pacientes



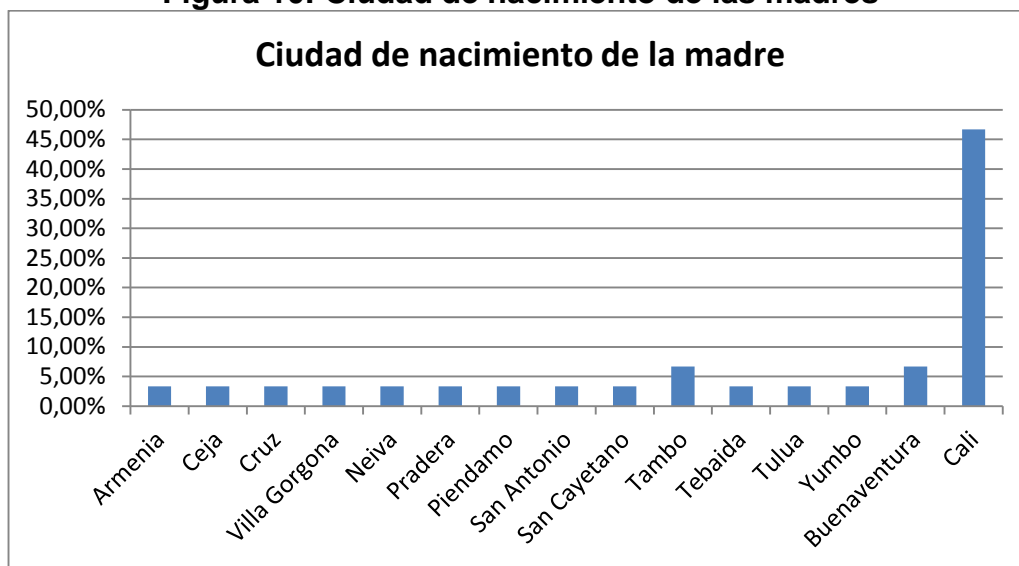
Se muestra la distribución de los casos según el departamento de nacimiento. El 93,33%(28/30) nacieron en el Valle del Cauca.

Al indagar sobre el lugar de nacimiento de las madres y padres de los pacientes, se encontró que eran nacidos en Cali el 46,66% (14/30) de las madres y el 43,33% (13/30) de los padres, y eran nacidos en el Valle del Cauca el 66,66% (20/30) de las madres y el 66,66% (20/30) de los padres. Las 16 madres no nacidas en Cali (53,33%) eran originarias de 14 ciudades diferentes a Cali, y 6 departamentos diferentes al Valle del Cauca. Los 17 padres no nacidos en Cali (56,66%) eran originarios de 12 ciudades diferentes a Cali, y 7 departamentos diferentes al Valle del Cauca (ver tablas 20, 21, 22, 23 y figuras 10, 11, 12, 13).

Tabla 20: Ciudad de nacimiento de las madres

Ciudad nacimiento Madre	N° Madres	% Madres
Armenia	1	3,33%
Ceja	1	3,33%
Cruz	1	3,33%
Villa Gorgona	1	3,33%
Neiva	1	3,33%
Pradera	1	3,33%
Piendamó	1	3,33%
San Antonio	1	3,33%
San Cayetano	1	3,33%
Tambo	2	6,66%
Tebaida	1	3,33%
Tuluá	1	3,33%
Yumbo	1	3,33%
Buenaventura	2	6,66%
Cali	14	46,66%
Total general	30	100,00%

Figura 10: Ciudad de nacimiento de las madres

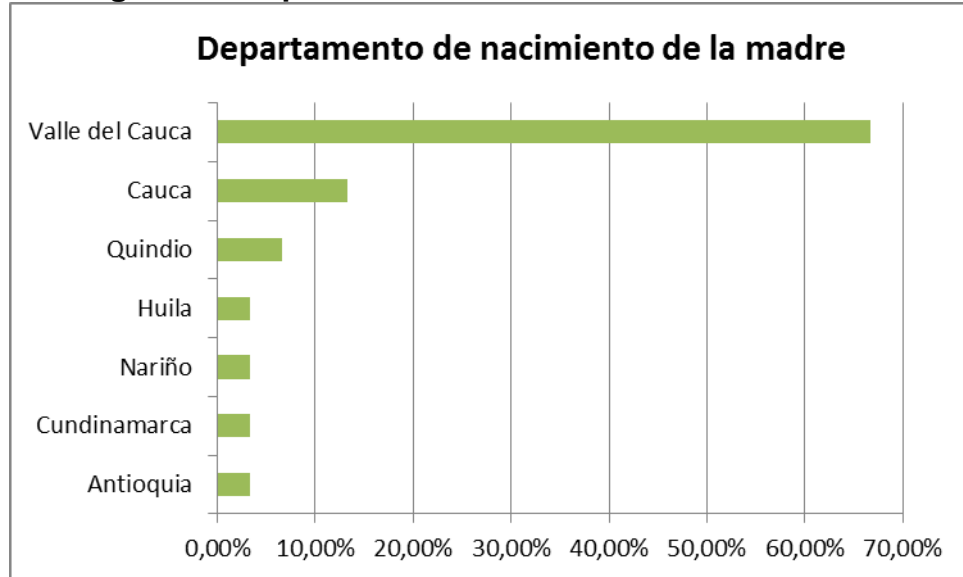


La figura muestra las ciudades de nacimiento de las madres de los pacientes. Las barras azules indican la proporción de madres nacidas en cada ciudad. El 46,66% (14/30) de las madres de este estudio eran nacidas en Cali.

Tabla 21: Departamento de nacimiento de las madres

Departamento nacimiento Madre	N° Madres	% Madres
Antioquia	1	3,33%
Cundinamarca	1	3,33%
Nariño	1	3,33%
Huila	1	3,33%
Quindío	2	6,67%
Cauca	4	13,33%
Valle del Cauca	20	66,67%
Total general	30	100,00%

Figura 11: Departamento de nacimiento de las madres



La figura muestra los departamentos de nacimiento de las madres de los pacientes. Las barras verdes indican la proporción de madres nacidas en cada departamento. El 66,66% (20/30) de las madres de este estudio eran nacidas en el Valle.

Tabla 22: Ciudad de nacimiento de los padres

Ciudad nacimiento Padre	N° Padres	% Padres
Armenia	1	3,33%
Buenaventura	1	3,33%
Florida	1	3,33%
Marquetalia	1	3,33%
Pereira	1	3,33%
Puerto Tejada	1	3,33%
San Antonio	1	3,33%
Sandoná	1	3,33%
Sevilla	1	3,33%
Villa Gorgona	1	3,33%
Neiva	2	6,66%
Palmira	2	6,66%
No responde	3	10,00%
Cali	13	43,33%
Total general	30	100,00%

Figura 12: Ciudad de nacimiento de los padres

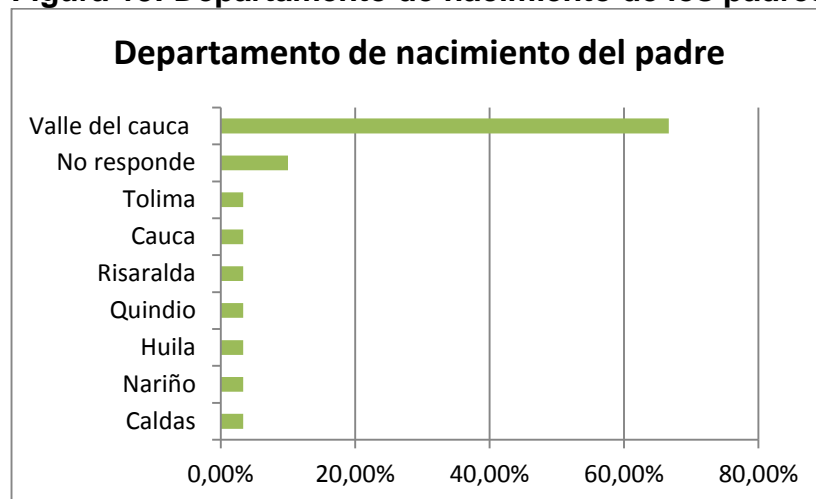


La figura muestra las ciudades de nacimiento de los padres de los pacientes de este estudio. Las barras azules indican la proporción de padres nacidos en cada ciudad. El 43,33%(13/30) eran nacidos en Cali.

Tabla 23: Departamento de nacimiento de los padres

Departamento Nacimiento Padre	N° Padres	% Padres
Caldas	1	3,33%
Nariño	1	3,33%
Huila	1	3,33%
No responde	3	10,00%
Quindío	1	3,33%
Risaralda	1	3,33%
Cauca	1	3,33%
Tolima	1	3,33%
Valle del cauca	20	66,67%
Total general	30	100,00%

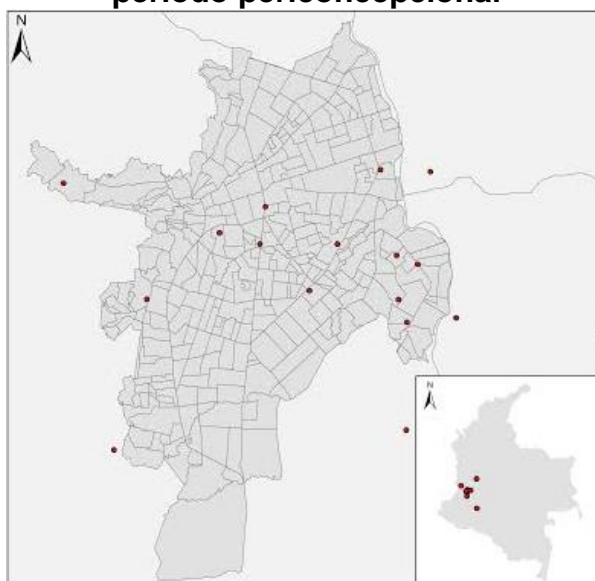
Figura 13: Departamento de nacimiento de los padres



La figura muestra los departamentos de nacimiento de los padres de los pacientes de este estudio. Las barras verdes indican la proporción de padres nacidos en cada departamento. El 66,66%(20/30) eran nacidos en el Valle.

El 56,66% (17/30) de las madres vivieron el periodo periconcepcional en Cali, la mayoría en las zonas central y oriental (distrito de Aguablanca) de Cali. El 23,5% (4/17) de estas madres vivieron su periodo periconcepcional en la comuna 14 y el 17,6% (3/17) en la comuna 9, de modo que estas 2 comunas fueron el área geográfica del 41,1% de las madres que vivieron su periodo periconcepcional en Cali.

Figura 14: Ubicación geográfica de las residencias de las madres durante el periodo periconcepcional



Los puntos rojos indican la ubicación geográfica de las viviendas de las 17 madres que vivieron su periodo periconcepcional en Cali.

4.2 Caracterización exposicional

El 66,66% (20/30) de los embarazos no fueron planeados, la semana promedio en que las madres se enteraron del embarazo fue la séptima, y realizaron en promedio 8 controles prenatales.

La ecografía prenatal detectó alguna anomalía estructural fetal solamente en el 6,66% (2/30) de los casos, en ninguno de los cuales se realizó algún estudio invasivo de diagnóstico prenatal. Hubo un tercer caso en donde la ecografía prenatal reportó una anomalía placentaria. (ver tabla 24).

Tabla 24: Intención de embarazo y controles prenatales

Caso	Tiempo en enterarse del embarazo (ss)	Embarazo planeado	Número de controles prenatales	Anomalías detectadas prenatalmente por ecografía	Amniocentesis, biopsia de vellosidad coriónica, cordocentesis
Caso 1 / Subsidiado	4	No	12	Ninguna	No
Caso 2 / Subsidiado	10	Sí	7	Ninguna	No
Caso 3 / Subsidiado	8	Sí	8	Ninguna	No
Caso 4 / Contributivo	4	No	9	Ninguna	No
Caso 5 / Contributivo	13	Sí	6	Ninguna	No
Caso 6 / Contributivo	8	No	12	Hidronefrosis, cardiopatía	No
Caso 7 / Contributivo	6	No	9	Ninguna	No
Caso 8 / Subsidiado	2	No	7	Ninguna	No
Caso 9 / Contributivo	4	No	9	Ninguna	No
Caso 10 / Subsidiado	12	No	?	Ninguna	No
Caso 11 / Subsidiado	2	No	7	Ninguna	No
Caso 12 / Contributivo	4	No	1	Ninguna	No
Caso 13 / Contributivo	12	No	8	Comunicación interauricular, estenosis pulmonar, alteración válvula tricuspídea	No
Caso 14 / Subsidiado	?	No	9	Ninguna	No
Caso 15 / Contributivo	4	No	9	Ninguna	No
Caso 16 / Subsidiado	4	Sí	9	Ninguna	Amniocentesis 47,XX,+21
Caso 17 /	?	No	9	Ninguna	No

Subsidiado					
Caso 18 / Contributivo	3	No	9	Ninguna	No
Caso 19 / Subsidiado	4	No	9	Ninguna	No
Caso 20 / Subsidiado	?	No	9	Ninguna	No
Caso 21 / Contributivo	8	No	16	Ninguna	No
Caso 22 / Contributivo	16	Sí	8	Anomalía placentaria	No
Caso 23 / Subsidiado	12	No	9	Ninguna	No
Caso 24 / Subsidiado	12	Sí	?	Ninguna	No
Caso 25 / Contributivo	24	Sí	2	Ninguna	No
Caso 26 / Contributivo	4	No	9	Ninguna	No
Caso 27 / Contributivo	6	No	9	Ninguna	No
Caso 28 / Contributivo	4	Sí	9	Ninguna	No
Caso 29 / Subsidiado	4	Sí	6	Ninguna	No
Caso 30 / Contributivo	?	Sí	9	Ninguna	No
Media general	7,45		8,4		
Media Contributivo	7,6		8,3		
Media Subsidiado	6,7		8,4		

En la evaluación de la salud materna se indagó por la presencia de diabetes, encontrando que 2 de las 30 madres (6,66%) presentaron esta enfermedad, una de ellas con diabetes tipo 1 y la otra con diabetes gestacional (ver tabla 25).

Tabla 25: Casos de diabetes materna

Caso	Cardiopatía	Anomalías Asociadas	Cariotipo	FISH 22q11- para	Diabetes en el periodo periconcepcional y/o embarazo
Caso 3	Insuficiencia tricuspídea	Ninguna	46,XY	Negativo	Diabetes tipo 1 desde los 15 años, manejada con insulina.
Caso 29	Anomalía de Ebstein, insuficiencia tricuspídea	Pielectasia izquierda, dos manchas café con leche menores a 1cm en el abdomen	46,XY	Negativo	Diabetes gestacional manejada con dieta

Se indagó por condiciones maternas diferentes a la diabetes mellitus encontrando que el 23,33% (7/30) de las madres tuvo infección del tracto urinario, 13,33% (4/30) tuvo hipertensión (1 caso de hipertensión crónica y 3 casos de hipertensión gestacional), 10% (3/30) tuvo enfermedad respiratoria, 6,66% (2/30) tuvo vaginosis, 3,33% (1/30) tuvo hipotiroidismo, 3,33% (1/30) tuvo hipoglicemia y 3,33% (1/30) tuvo enfermedad diarreica aguda (ver tabla 26).

Tabla 26: Enfermedades maternas diferentes a diabetes

Caso	Hipertensión	Convulsiones	Enfermedad respiratoria	Infección urinaria	Enfermedad pélvica inflamatoria	Otras fiebres	Otra enfermedad
Caso 2	No	No	No	No	No	No	Vaginosis
Caso 3	Hipertensión crónica	No	No	No	No	No	No
Caso 12	No	No	Sí	Sí	No	No	No
Caso 13	No	No	No	Sí	No	No	No
Caso 18	No	No	Sí	Sí	No	No	Hipotiroidismo mal controlado hasta el 2° mes
Caso 21	No	No	No	Sí	No	No	Hipoglicemia
Caso 22	Sí	No	No	No	No	No	Enfermedad diarreica aguda, vaginosis
Caso 25	Sí	No	No	No	No	No	No
Caso 26	No	No	No	Sí	No	No	No
Caso 27	No	No	Sí	Sí	No	No	No
Caso 29	Sí	No	No	Sí	No	No	No

En cuanto al peso e índice de masa corporal (IMC) de las madres, previamente al embarazo el peso promedio fue 58,5 kg, el IMC promedio fue 23,8; al final del embarazo el peso promedio fue 66 kg, el IMC promedio fue 26,8. El aumento de peso en el embarazo en promedio fue 7,9 kg y el aumento del IMC en promedio fue 2,9. Previamente al embarazo, el 33,33% (10/30) de las madres tenía IMC mayor a 24,9, y el 3,33% (1/30) tenía IMC inferior a 18,5, es decir que 36,66% (11/30) iniciaron el embarazo con un IMC alterado. El 70% (21/30) de las madres tuvo un aumento de peso inferior a 11,5 kg durante el embarazo, y el 13,33% (4/30) tuvo un aumento de peso superior a 15,9, es decir que el 83,33% (25/30) tuvo un aumento de peso anormal en el embarazo (ver tabla 27).

Tabla 27: Peso e índice de masa corporal materno

Caso	Talla materna (m)	Peso materno antes del embarazo (Kg)	IMC antes del embarazo (Kg/m ²)	Cambio de peso en el embarazo (kg)	Peso materno al final del embarazo (kg)	IMC al final del embarazo (Kg/m ²)	Cambio de IMC en el embarazo (Kg/m ²)
Caso 1	1,46	59	27,7	0	59	27,7	0,0
Caso 2	1,53	49	20,9	12	61	26,1	5,1
Caso 3	1,37	69	36,8	-11	58	30,9	-5,9
Caso 4	1,5	46	20,4	4	50	22,2	1,8
Caso 5	1,63	54	20,3	8	62	23,3	3,0
Caso 6	1,58	57	22,8	5,7	51,3	20,5	-2,3
Caso 7	1,58	71	28,4	9	80	32,0	3,6
Caso 8	1,56	70	28,8	8,5	78,5	32,3	3,5
Caso 9	1,53	53	22,6	15	68	29,0	6,4
Caso 10	1,67	70,5	25,3	4,5	75	26,9	1,6
Caso 11	1,52	46	19,9	14	60	26,0	6,1
Caso 12	1,5	45	20,0	2	47	20,9	0,9
Caso 13	1,53	80	34,2	6	86	36,7	2,6
Caso 14	1,6	58	22,7	22	80	31,3	8,6
Caso 15	1,58	58	23,2	6	64	25,6	2,4
Caso 16	1,58	52	20,8	16	68	27,2	6,4
Caso 17	1,62	52	19,8	6	58	22,1	2,3
Caso 18	1,59	62	24,5	11	73	28,9	4,4
Caso 19	1,51	51	22,4	10	61	26,8	4,4
Caso 21	1,53	56	23,9	10	66	28,2	4,3
Caso 22	1,73	78	26,1	20	98	32,7	6,7
Caso 23	1,67	70	25,1	5	75	26,9	1,8
Caso 24	1,59	65,9	26,1	0	65,9	26,1	0,0
Caso 25	1,57	63	25,6	15	78	31,6	6,1
Caso 26	1,56	50	20,5	3	53	21,8	1,2
Caso 27	1,7	47	16,3	20	67	23,2	6,9
Caso 28	1,6	57	22,3	5	62	24,2	2,0
Caso 29	1,55	54	22,5	10	64	26,6	4,2
Caso 30	1,58	53	21,2	-7	46	18,4	-2,8
Media	1,6	58,5	23,8	7,9	66,0	26,8	2,9

El 13,33% (4/30) de las madres dijo haber sido sometida a radiografías sin ninguna protección en el periodo periconcepcional o el embarazo (ver tabla 28).

Tabla 28: Cariotipo, FISH y exposición a rayos X

Caso	Cardiopatía	Anomalías Asociadas	Cariotipo	FISH para 22q11-	Exámenes radiográficos en el periodo periconcepcional y/o embarazo
Caso 1	Transposición de grandes arterias	Ninguna	46,XY	Negativo	Rx de cara en el primer mes postconcepción
Caso 2	Doble canal atrioventricular, ventrículo único, transposición de grandes arterias	Situs inversus completo, malrotacion intestinal	46,XY	Negativo	2 Rx de pierna

Caso 3	Insuficiencia tricuspídea	Ninguna	46,XY	Negativo	Rx de abdomen en el segundo trimestre
Caso 9	Ductus arterioso persistente, foramen oval permeable, insuficiencia mitral leve a moderada, insuficiencia tricuspídea leve	Ninguna	46, XY	Negativo	Rx abdomen en tercer mes postconcepción y en el tercer trimestre

Solamente el 10% (3/30) de las madres iniciaron la suplementación con ácido fólico desde 1 mes o más tiempo antes de la concepción, el 30% (9/30) la iniciaron durante el primer mes de embarazo, el 36,66% (11/30) la iniciaron después del primer mes de embarazo, 6,66% (2/30) consumieron un multivitamínico después del primer mes de embarazo, y 16,66% (5/30) no recibió suplementación. Además de lo anterior, se encontró que 3,33% (1/30) de las madres dijo haber consumido vitamina A (ver tabla 29).

Tabla 29: Consumo materno de micronutrientes

Caso	Mn en B3	Mn en B2	Mn en B1	Mn en P1	Mn en P2	Mn en P3	Mn en T2	Mn en T3
Caso 1	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Hierro, calcio	Hierro, calcio	Hierro, calcio	Hierro, calcio	Hierro, calcio
Caso 2	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Hierro, calcio, multivitamínico	Hierro, calcio, multivitamínico	Hierro, calcio, multivitamínico	Hierro, calcio, multivitamínico
Caso 3	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Calcio, Zinc	Ácido fólico, Calcio, Zinc	Ácido fólico, Calcio, Zinc
Caso 4	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Calcio, Hierro	Ácido fólico, Calcio, Hierro
Caso 5	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Calcio, Hierro, multivitamínico	Ácido fólico, Calcio, Hierro, multivitamínico

Caso 6	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio
Caso 7	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Vitamina A, Ácido fólico, Hierro, calcio	Vitamina A, Ácido fólico, Hierro, calcio
Caso 8	Ácido fólico, Hierro	Ácido fólico, Hierro	Ácido fólico, Hierro	Ácido fólico, Hierro	Ácido fólico, Hierro	Ácido fólico, Hierro	Ácido fólico, Hierro	Ácido fólico, Hierro
Caso 9				Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio
Caso 10	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio
Caso 11	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio
Caso 12	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Caso 13	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Caso 14	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio, Vitamina C	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Caso 15	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio
Caso 16	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Caso 17	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Multivitamínico	Multivitamínico	Multivitamínico	Multivitamínico

Caso 18	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio
Caso 19	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio
Caso 20	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Vitamina D, Vitamina E	Ácido fólico, Vitamina D, Vitamina E	Ácido fólico, Vitamina D, Vitamina E	Ácido fólico, Vitamina D, Vitamina E
Caso 21	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio, Zinc	Ácido fólico, Hierro, calcio, Zinc	Ácido fólico, Hierro, calcio, Zinc	Ácido fólico, Hierro, calcio, Zinc	Ácido fólico, Hierro, calcio, Zinc
Caso 22	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Caso 23	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio
Caso 24	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio
Caso 25	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Caso 26	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio, Zinc	Ácido fólico, Hierro, calcio, Zinc	Ácido fólico, Hierro, calcio, Zinc	Ácido fólico, Hierro, calcio, Zinc	Ácido fólico, Hierro, calcio, Zinc
Caso 27	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio

Caso 28	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio
Caso 29	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio
Caso 30	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio	Ácido fólico, Hierro, calcio

(mn: micronutrientes, B3: 3° mes preconcepción, B2: 2° mes preconcepción, B1: 1° mes preconcepción, P1: 1° mes postconcepción, P2: 2° mes postconcepción, P3: 3° mes postconcepción, T2: 2° trimestre, T3: 3° trimestre)

Al preguntar a las 30 madres sobre la exposición a cigarrillo y alcohol durante el periodo periconcepcional, se encontró que ninguna de las madres dijo haber fumado, 11 de ellas (36,66%) fueron fumadoras pasivas, 9 (30%) consumieron alguna cantidad de alcohol, y 5 (16,66%) fueron fumadoras pasivas y consumieron alcohol (ver tabla 30).

Tabla 30: Exposición materna a alcohol y/o cigarrillo

Caso	Cariotipo o FISH positivo	Madre fumó en el periodo periconcepcional	Madre fumadora pasiva en el periodo periconcepcional	Alcohol en el periodo periconcepcional
Caso 1	No	No	No	Sí
Caso 2	No	No	Sí	No
Caso 3	No	No	Sí	No
Caso 4	FISH para 22q11-positivo	No	Sí	No
Caso 6	47,XX,+21	No	No	Sí
Caso 11	No	No	No	Sí
Caso 13	No	No	Sí	Sí
Caso 14	No	No	Sí	Sí
Caso 15	No	No	Sí	No
Caso 17	No	No	Sí	No
Caso 19	No	No	Sí	Sí
Caso 21	No	No	Sí	Sí
Caso 22	No	No	No	Sí
Caso 25	No	No	No	Sí
Caso 28	No	No	Sí	No

Otras exposiciones reportadas fueron warfarina, acetaminofén, insulina, anticonceptivos inyectables, metoclopramida, ácido acetilsalicílico, marihuana, levotiroxina, omeprazol, misoprostol, sulfato de magnesio. Algunas madres reportaron otras exposiciones no bien definidas en tiempo. (ver Tablas 31 y 32)

Tabla 31: Exposiciones periconcepcionales en este estudio

Caso	Exposición en el 3° mes pre concepción	Exposición en el 2° mes pre concepción	Exposición en el 1° mes pre concepción	Exposición en el 1° mes post concepción	Exposición en 2° mes post concepción	Exposición en el 3° mes post concepción
Caso 1	Ninguna	Warfarina	Alcohol (cerveza, ron, aguardiente, whisky)	Acetaminofé, Warfarina, alcohol (cerveza, ron, aguardiente, whisky)	Warfarina, alcohol (cerveza, ron, aguardiente, whisky)	Warfarina, alcohol (cerveza, ron, aguardiente, whisky)
Caso 2	Fumador en casa	Fumador en casa	Fumador en casa	Fumador en casa	Acetaminofen , Fumador en casa	Fumador en casa
Caso 3	Insulina NPH, Asparta, Fumador en casa	Insulina NPH, Asparta, Fumador en casa	Insulina NPH, Asparta, Fumador en casa	Insulina NPH, Asparta, Fumador en casa	Insulina NPH, Asparta, Fumador en casa	Insulina NPH, Asparta, Fumador en casa
Caso 4	anticonceptivo inyectable, Fumador en casa	anticonceptivo inyectable, Fumador en casa	anticonceptivo inyectable, Fumador en casa	anticonceptivo inyectable, metoclopramida, acetaminofen	anticonceptivo inyectable	anticonceptivo inyectable
Caso 6	Ninguna	Acetaminofen	Ninguna	Alcohol (cerveza)	Ninguna	Acetaminofen
Caso 7	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Aspirina, metoclopramida	Aspirina, metoclopramida	Aspirina
Caso 10	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Acetaminofen , metoclopramida
Caso 11	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Acetaminofén	Acetaminofén , alcohol (ron,aguardiente, whisky)	Ninguna
Caso 12	Acetaminofén	Acetaminofén	Acetaminofén	Acetaminofén	Acetaminofén	Acetaminofén
Caso 13	Alcohol (cerveza), marihuana, fumador en casa	Alcohol (cerveza), marihuana, fumador en casa	Alcohol (cerveza), marihuana, fumador en casa	Alcohol (cerveza), marihuana, fumador en casa	Levotiroxina, Alcohol (cerveza), marihuanafumador en casa	Levotiroxina, marihuana, fumador en casa
Caso 14	Fumador en casa, alcohol (cerveza, ron,aguardiente, whisky)	Fumador en casa, alcohol (cerveza, ron,aguardiente, whisky)	Acetaminofén, Fumador en casa, alcohol (cerveza, ron,aguardiente, whisky)	Acetaminofén , omeprazol, Fumador en casa, alcohol (cerveza, ron,aguardiente, whisky)	Acetaminofén , omeprazol, Fumador en casa	Fumador en casa

Caso 15	Fumador en casa	Fumador en casa	Fumador en casa	Fumador en casa	Acetaminofén , Fumador en casa	Fumador en casa
Caso 17	Ninguna	Fumador en casa	Fumador en casa	Fumador en casa	Fumador en casa	Fumador en casa
Caso 18	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Acetaminofén	Acetaminofén	Levotiroxina
Caso 19	Alcohol , fumador en casa	Alcohol , fumador en casa	Alcohol , fumador en casa	Acetaminofen , fumador en casa	Ovulos , Acetaminofen , fumador en casa	Fumador en casa
Caso 20	Acetaminofén	Acetaminofén	Acetaminofén	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Caso 21	Acetaminofén , fumador en casa	Acetaminofén , fumador en casa	Acetaminofén, Fumador en casa, alcohol (cerveza, ron,aguardiente , whisky)	Acetaminofén , metocloprami da, fumador en casa, alcohol (cerveza, ron,aguardiente, whisky)	Fumador en casa, misoprostol	Fumador en casa
Caso 22	Ninguna	Ninguna	Ninguna	crema de whisky	Ninguna	Ninguna
Caso 24	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Acetaminofen
Caso 25	Ninguna	Acetaminofen	Acetaminofen	Acetaminofen , alcohol (cerveza)	Ninguna	Ninguna
Caso 27	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Acetaminofen	Acetaminofen
Caso 28	Fumador en trabajo	Fumador en trabajo	Fumador en trabajo	Acetaminofen , Fumador en trabajo	Acetaminofen , Fumador en trabajo	Acetaminofen , Fumador en trabajo
Caso 29	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Sulfato de magnesio Acetaminofen	Sulfato de magnesio Acetaminofen

Tabla 32: Otras exposiciones maternas en este estudio

Caso	Otras exposiciones en el periodo periconcepcional y/o embarazo
Caso 1	Se manipulaban baterías de moto en la casa, manipuló tiner sin protección, manipuló veneno para zancudos sin protección, se bañó en un río.
Caso 2	Se bañó en piscina
Caso 4	Le gustaba oler removedor de esmalte
Caso 5	Manipuló venenos para hormigas usando tapabocas y guantes.
Caso 7	Se bañó en río y en piscina
Caso 8	Pesticida para zancudos (algunas veces usó tapabocas), se bañó en río
Caso 10	Se bañó en río
Caso 12	Le gustaba oler talco mexicana y polvillo de ladrillo, manipuló raticida sin protección
Caso 15	Se bañó en río y en piscina
Caso 18	Se bañó en río
Caso 19	Manipuló insecticida sin protección
Caso 22	Jarabe de propoleo con leche y miel, se bañó en río
Caso 27	Se bañó en piscina
Caso 28	Agua de manzanilla, manipuló baterías (con guantes y tapabocas), manipuló insecticida sin protección, se bañó en río y en piscina
Caso 29	Manipuló pintura para carros

En 30% (9/30) de las madres el agua de consumo en el hogar y/o el trabajo no fue del acueducto. El 10% (3/10) consumió agua de río sin ningún tratamiento, el 13,33% (4/30) consumió agua de río hervida y el 6,66% (2/30) consumió agua de pozo sin tratamiento (ver tabla 33).

Tabla 33: Agua de consumo materno

Caso	Origen del agua que se consume en casa	Origen del agua que se consume en el trabajo
Caso 1	Acueducto, río sin tratamiento	No aplica
Caso 2	Acueducto.	Río, sin tratamiento
Caso 4	Acueducto hervida en olla de aluminio	Acueducto
Caso 5	Acueducto hervida en olla de teflón.	No aplica
Caso 6	Río hervida	No aplica
Caso 7	Acueducto	Acueducto
Caso 8	Río hervida	No aplica
Caso 9	Acueducto hervida	Botella
Caso 11	Pozo sin tratamiento	Pozo sin tratamiento
Caso 14	Acueducto	No aplica
Caso 15	Acueducto filtrada	No aplica
Caso 16	Pozo sin tratamiento	Pozo sin tratamiento
Caso 21	Botella	Acueducto
Caso 28	Río hervida	Acueducto
Caso 29	Río sin tratamiento	No aplica

Los oficios de las madres y los padres fueron variados. Algunos de los paternos con potencial riesgo exposicional (ver tabla 34).

Tabla 34: Oficios maternos y paternos

Caso	Trabajo de la madre en el periodo perconcepcional y/o embarazo	Trabajo del padre en el periodo perconcepcional y/o embarazo
Caso 1	Ninguno	Saca arena del río
Caso 2	Auxiliar de buses	Ninguno
Caso 3	Vendedora de arepas	Taller de lámina y pintura
Caso 4	Auxiliar de enfermería	Auxiliar locativo
Caso 5	Ninguno	Conductor de camion
Caso 6	Ninguno	Conductor de bus
Caso 7	Auxiliar de enfermería	Conductor en empresa de químicos
Caso 8	Ninguno	Papelería
Caso 9	Ejecutiva de cobranzas	Ninguno
Caso 10	Ninguno	Patrullero policía
Caso 11	Recoger café	Ninguno
Caso 12	Ninguno	Auxiliar de bodega, fábrica de pintura
Caso 13	Vendedora de tienda	Vendedor de tienda
Caso 14	Ninguno	Conductor
Caso 15	Ninguno	Docente
Caso 16	Promotora de revista	Mecánico industrial
Caso 17	Ninguno	Cocinero
Caso 18	Ninguno	Policía

Caso 19	Ninguno	Reciclador
Caso 20	Ninguno	Ninguno
Caso 21	Administradora	Cargo administrativo
Caso 22	Niñera	Administrador de buses
Caso 23	Ninguno	Oficios varios
Caso 24	Ninguno	Patrullero policía
Caso 25	Auxiliar de cocina	Ninguno
Caso 26	Ninguno	Construcción
Caso 27	Ninguno	Asesor de ventas
Caso 28	Seleccionar pollos	Mecánico
Caso 29	Ninguno	Lámina y pintura
Caso 30	Ninguno	Militar

El 13,33% (4/30) de las madres y el 33,33% (10/30) de los padres había consumido drogas en algún momento de la vida (ver tabla 35).

Tabla 35: Consumo materno y paterno de drogas

Caso	Consumo materno de drogas	Consumo paterno de drogas	Consumo paterno de drogas en el periodo periconcepcional y/o embarazo
Caso 1	No	No	No
Caso 2	Marihuana, cocaína, boxer	Marihuana, cocaína, boxer	No
Caso 3	No	Marihuana	No
Caso 4	No	Cocaína	No
Caso 5	No	No	No
Caso 6	No	No	No
Caso 7	No	No	No
Caso 8	No	No	No
Caso 9	No	No	No
Caso 10	No	No	No
Caso 11	No	Marihuana, cocaína	No
Caso 12	No	No	No
Caso 13	Marihuana	Marihuana, cocaína, boxer, basuco, pepas	Sí
Caso 14	No	Marihuana	No
Caso 15	No	No	No
Caso 16	No	Marihuana	No
Caso 17	No	Marihuana, cocaína, poper	No
Caso 18	No	No	No
Caso 19	Marihuana	Marihuana, cocaína, basuco, pepas	Marihuana, cocaína, basuco, pepas
Caso 20	No	Marihuana	No
Caso 21	No	No	No
Caso 22	No	No	No
Caso 23	Marihuana	Marihuana	No
Caso 24	No	No	No
Caso 25	No	No	No
Caso 26	No	No	No
Caso 27	No	No	No

Caso 28	No	No	No
Caso 29	No	No	No
Caso 30	No	No	No

4.3 Caracterización clínico-genética

El 63,33% (19/30) de los pacientes presentaron cardiopatías sindrómicas, es decir acompañadas de otras anomalías, mientras que 36,66% (11/30) presentaron cardiopatías no sindrómicas.

El 30% (9/30) de los pacientes tenía al menos 1 familiar afectado con anomalía congénita (incluyendo cardiopatías congénitas), y el 13,33% (4/30) tenía al menos 1 familiar afectado específicamente con cardiopatía congénita (ver tablas 36 y 37).

Tabla 36: Clasificación de los casos según anomalías asociadas y antecedentes familiares

Clasificación según anomalías asociadas a la cardiopatía		Clasificación de los casos según antecedentes familiares de anomalías congénitas		
Sindrómicas	63,33% (19/30)	Sin familiares afectados por anomalías congénitas		70% (21/30)
No sindrómicas	36,66% (11/30)	Con familiares afectados por anomalías congénitas	Por cardiopatía congénita	13,33% (4/30)
			Por anomalías congénitas diferentes a cardiopatía congénita	16,66% (5/30)

Tabla 37: Fenotipo, antecedentes familiares y resultado de pruebas genéticas

Caso # / edad al momento de la evaluación	Cardiopatía	Anomalías Asociadas	Anomalías congénitas en familiares	Cariotipo	FISH para 22q11
Caso 1 / 1 día	Transposición de grandes arterias	Ninguna	Ninguna	46,XY	Negativo
Caso 2 / 4 meses	Doble canal atrioventricular, ventrículo único, transposición de grandes arterias	Situs inversus completo, malrotación intestinal	Ninguna	46,XY	Negativo
Caso 3 / 2 meses	Insuficiencia tricuspídea	Ninguna	Ninguna	46,XY	Negativo
Caso 4 / 7 días	Tetralogía de Fallot, hipoplasia valvular del tronco y de ramas pulmonares, ductus arterioso persistente, comunicación interauricular	Ninguna	Ninguna	46,XX	Positivo

Caso 5 / 1 día	Comunicación interventricular	Foseta preauricular derecha, dermatoglifos de pies y manos anormales, clinodactilia, hipoplasia falange media 5to dedo mano izquierda	Ninguna	46,XY	Negativo
Caso 6 / 1 día	Comunicación interventricular, foramen oval permeable	Fascies Down	Ninguna	47,XX,+21	Negativo
Caso 7 / 5 días	Estenosis de la vena pulmonar inferior izquierda, comunicación interventricular, ductus arterioso persistente	Orejas de baja implantación, hélices sobreplegados, antihélices prominentes, cruz del hélix hipoplásica, mejillas prominentes, microstomía, mano trisómica, talón prominente	Ninguna	48, XXY, +18	Negativo
Caso 8 / 1 día	Canal atrioventricular completo	Ninguna	Ninguna	46,XX	Negativo
Caso 9 / 20 días	Ductus arterioso persistente, foramen oval permeable, insuficiencia mitral leve a moderada, insuficiencia tricuspídea leve	Ninguna	Ninguna	46, XY	Negativo
Caso 10 / 2 días	Atresia tricuspídea, hipoplasia de ventrículo derecho, atresia pulmonar	Ninguna	Ninguna	46,XY	Negativo
Caso 11 / 2 meses	Tronco arterioso	Hirsutismo (facial, dorso, extremidades), ausencia del lóbulos de las orejas, puente nasal elevado, micrognatia micropene.	Ninguna	46,XY	Negativo
Caso 12 / 22 días	Doble tracto de salida del ventrículo derecho, estenosis pulmonar severa, trasposición de grandes arterias	Ninguna	Ninguna	46, XY	Negativo
Caso 13 / 5 días	Displasia de las válvulas atrioventriculares, insuficiencia tricuspídea moderada, situs inversus	Ninguna	Ninguna	46,XY	Negativo

Caso 14 / 1 mes	Válvula pulmonar displásica con insuficiencia y estenosis	Ninguna	Cardiopatía?, convulsiones, hidrocefalia	46,XX	Negativo
Caso 15 / 6 meses	Comunicación interauricular tipo ostium secundum, ductus arterioso persistente	Epicanto, nariz corta, filtrum plano, narinas antevertidas	Waardenburg	46,XX	Negativo
Caso 16 / 1 año	Comunicación interventricular, foramen oval permeable	Fascies Down, hipotiroidismo	Ninguna	47,XX,+21	Negativo
Caso 17 / 1 mes	Tetralogía de Fallot	Orejas de baja implantación, mielomeningocele, hidrocefalia, acortamiento del segundo matatarsiano izquierdo, dermatoglifos anormales	Ninguna	46,XX	Negativo
Caso 18 / 4 años	Comunicación interauricular	Atresia esofágica, dientes neonatales (dos incisivos), orejas grandes y aladas	Coartación de la aorta, retraso del desarrollo psicomotor	46,XX	Negativo
Caso 19 / 4 años	Doble sistema de vena cava superior, persistencia de vena cava superior izquierda, dilatación del seno coronario	Manchas café con leche (una de 5 cm en el cuadrante inferior derecho del abdomen)	Valvulopatía	46,XX	Negativo
Caso 20 / 2 años	Comunicación interventricular	Retraso del desarrollo psicomotor, hidronefrosis bilateral, frente prominente, cejas arqueadas	Retraso del desarrollo psicomotor	47,XY,+22	Negativo
Caso 21 / 2 años	Membrana subvalvular aórtica con estenosis, válvula aórtica trivalva pero funcionalmente bivalva, anillo vascular aórtico en la aorta torácica descendente sin coartación	Ninguna	Síndrome de Down, retraso mental, convulsiones	46,XY	Negativo

Caso 22 / 1 mes	<p>Conexión atrioventricular tipo única vía de entrada a través de una válvula atrioventricular central, conexión ventriculo arterial tipo doble vía de salida del ventriculo derecho, vasos en mal posición, ventriculo derecho hipoplásico, aorta anterior y derecha y pulmonar posterior izquierda, comunicación interauricular, tipo aurícula única, ausencia de septo interventricular, ventriculo izquierdo dilatado, tronco pulmonar hipoplásico, ductus arterioso persistente, válvula atrioventricular única, arco aórtico derecho, atresia tricuspídea, pulmonar con estenosis infundibular y valvular pulmonar severa</p>	Isomerismo derecho, atresia esofágica	Ninguna	46,XX	Negativo
Caso 23 / 1 día	Comunicación interauricular tipo ostium secundum, insuficiencia mitral moderada	Hemangioma frontal que se extiende al ojo derecho, narinas antevertidas, pezones invertidos, megavegiga hidronefrosis bilateral, gran masa vesical tabicada y de paredes gruesas, anasarca, atresia anal, agenesia del meato uretral, seno urogenital probable, hemivértebras lumbares	Ninguna	46,XX	Negativo
Caso 24 / 2 días	Hipoplasia del ventriculo	Ninguna	Ninguna	46,XY	Negativo

	derecho, atresia pulmonar				
Caso 25 / 2 años	Conexión venosa anómala pulmonar supracardiaca, comunicación interauricular, vena cava superior izquierda persistente.	Mancha café con leche en hombro derecho de 3 cm de diametro, nariz corta, punta nasal poco aparente, narinas antevertidas, filtrum largo, mejillas prominentes, criptorquidia izquierda	Luxación de cadera	46,XY	Negativo
Caso 26 / 5 años	Comunicación interventricular, comunicación interauricular, estenosis pulmonar	Convulsiones, infecciones respiratorias a repetición, estrabismo, vértebras cervicales aplanadas, retraso del desarrollo psicomotor, autoagresión (se muerde la lengua), dolicocefalia, orejas grandes, labios gruesos, pectus excavatum, criptorquidia derecha, hipotonía?	Convulsiones, retraso mental	46,XY	Negativo
Caso 27 / 4 años	Tetralogía de Fallot, estenosis leve del origen de la rama pulmonar derecha	Dermatitis atópica, sindactilia leve en forma de Y entre artejos 2 y 3, pene incluido.	Cardiopatía, hidrocefalia, retraso del desarrollo	46,XY	Negativo
Caso 28 / 2 años	Estenosis pulmonar, foramen oval permeable	Ictericia neonatal, nariz ancha, manchas café con leche pequeñas	Ninguna	46,XY	Negativo
Caso 29 / 2 años	Anomalía de Ebstein, insuficiencia tricuspídea	Pielectasia izquierda, dos manchas café con leche menores a 1cm en el abdomen	Quiistes renales bilaterales	46,XY	Negativo
Caso 30 / 2 años	Coartación de la aorta, comunicación interauricular	Agenesia cuerpo calloso	Ninguna	46,XY	Negativo

El 53,33% (16/30) de los pacientes tuvo algún defecto del tracto de salida del corazón, siendo los más comunes la estenosis pulmonar y la tetralogía de Fallot (ver tabla 38).

Tabla 38: Defectos del tracto de salida encontrados en el estudio

Defecto del tracto de salida	Casos afectados
Trasposición de grandes arterias	1, 2
Tetralogía de Fallot	4, 17, 27
Estenosis pulmonar	7, 14, 26, 28
Atresia pulmonar	10, 24
Tronco arterioso	11

Doble tracto de salida del ventrículo derecho	12, 22
Estenosis aórtica	21
Coartación de la aorta	30

Se encontró alteración en el cariotipo de 4 casos. La prevalencia de cromosomopatía detectable por cariotipo entre todos los casos fue 13,33% (4/30) y entre los casos sindrómicos fue 21,05% (4/19)

Se encontró FISH para 22q11 positivo en 1 caso (3,33% del total). La prevalencia de síndrome de delección de la banda 22q11.2 considerando todos los casos del estudio fue 3,33% (1/30), entre los casos de defectos del tracto de salida fue 6,25% (1/16), y entre los casos de tetralogía de Fallot fue 33,33% (1/3).

Al incluir la delección submicroscópica de la región 22q11 dentro de las alteraciones cromosómicas, se puede decir que en este estudio se logró determinar con certeza la etiología cromosómica de 5 de los 30 casos (16,66%)

En general, se logró el diagnóstico de 9 del total de pacientes (30%), y de 8 de los 19 con cardiopatía sindrómica (42,1%). (ver tabla 39).

Tabla 39: Etiología de las cardiopatías congénitas del estudio

Causas		Encontrado en este estudio	
Cromosómicas	Microscópicas	13,33% (4/30) -todos estos casos confirmados por carioripo	
	Submicroscópicas	Delección 22q11	3,33% (1/30) -caso confirmado por FISH para 22q11
		Diferentes a la delección 22q11	13,33% (4/30) -casos con diagnóstico clínico
Monogénicas		43,33 % (13/30) -casos con diagnóstico clínico	
Teratogénicas		3,33 % (1/30)	
Multifactoriales / desconocidas		23,33 % (7/30)	

4.4 Estandarización de la prueba de FISH para 22q11.2

Se realizó una combinación de varios protocolos preexistentes de Hibridación In Situ con Fluorescencia para procesamiento de muestras en fresco, de manera que se obtuvo un protocolo acorde a la infraestructura y condiciones de nuestro laboratorio (ver anexo 1). Las siguientes fueron algunas características críticas de nuestro protocolo:

- No incluyó pasos para envejecimiento de láminas.
- Para la obtención de una mejor hibridación, se trabajó con láminas extendidas en fresco y sin bandeado cromosómico.
- La denaturación de sondas y muestras se realizó por separado.
- Los lavados de las láminas se realizaron con el reactivo detergente NP-40.

Se realizaron varias pruebas con diferentes tiempos en el proceso de lavado de las láminas hasta obtener los que produjeron las fluorescencias más definidas.

5. DISCUSIÓN

5.1 Aspectos sociodemográficos

5.1.1 Características sociodemográficas generales

La muestra estudiada en general estuvo compuesta en un 63,33% (19/30) por hombres y en 36,66% (11/30) por mujeres, todos con menos de 6 años de vida al momento de la evaluación. El 80% (24/30) de estos eran hijos de madres que se auto-reconocieron como mestizas. El 30% (9/30) de las madres no convivía con el padre al momento de la evaluación, lo cual puede ser resultado del impacto que causa el nacimiento de un niño con anomalía congénita en la dinámica familiar. El 76% (23/30) de las madres y el 70% (21/30) de los padres tenía estudios completos de secundaria o una escolaridad mayor. La representación de madres de los regímenes contributivo (53,33% 16/30) y subsidiado (46,67 14/30) fue equitativa.

5.1.2 Orígenes de las madres y los padres

Aunque el 86,66% (26/30) de los pacientes nacieron en Cali y el 93,33% (28/30) nacieron en el Valle del Cauca, el hecho de que más de la mitad de las madres fueron originarias de 14 ciudades diferentes a Cali, y 6 departamentos diferentes al Valle del Cauca, y más de la mitad de los padres fueron originarios de 12

ciudades diferentes a Cali, y 7 departamentos diferentes al Valle del Cauca, evidencia que la población residente en una ciudad como Cali, que es el principal polo de desarrollo del suroccidente colombiano, es muy dinámica, de manera que los fenómenos migratorios que han ocurrido durante décadas desde zonas afectadas por la violencia, pueden haber generado subgrupos poblacionales, con frecuencias elevadas de ciertos alelos causantes o predisponentes para el desarrollo de patologías específicas, o bien pueden haber cambiado lentamente la frecuencia de ciertos alelos en la población caleña en general a través del denominado flujo génico.

En este estudio, el 56,66% (17/30) de las madres vivieron el periodo periconcepcional en Cali, la mayoría en las zona central y oriental (distrito de Aguablanca) de Cali, siendo esta última un reconocido destino para desplazados del suroccidente colombiano, donde podría estar sucediendo alguno de los fenómenos mencionados.

5.1.3 Ubicación de las viviendas en el periodo periconcepcional

El 41% (7/17) de las madres que vivieron su periodo periconcepcional en Cali, habitaron en las comunas 14 y 9.

La comuna 14 se caracteriza por una cobertura de 83,5% en acueducto y alcantarillado, 81,6% en energía, 67,9% en gas natural y 92,1% en servicios de aseo. El 68,4% de las viviendas son estrato 1 y 31,6% son estrato 2. En ella se concentra el 17,7% de las unidades económicas fabricantes de maquinaria de oficina, el 11,8% de las unidades dedicadas a la fabricación de tipos de transporte y el 10,7% de los proveedores de electricidad, gas y agua de la ciudad. Entre sus problemas principales se han identificado la falta de programas de educación ambiental, adecuación de zonas verdes y disposición inadecuada de residuos sólidos.

Por su parte, la comuna 9 se caracteriza porque 10% de las viviendas son estrato 1, 20% son estrato 2 y 70% son estrato 3. En ella se concentra el 32,69% de las unidades económica recicladoras de desperdicios de la ciudad y el 25% de las unidades económicas dedicadas a curtiembres y preparación de cueros (calzados). (149)

Los hallazgos de este estudio justifican un análisis específico y detallado de factores de riesgo asociados a anomalías congénitas en estas áreas geográficas.

5.2 Aspectos exposicionales

Un embarazo no planeado aumenta las posibilidades de exposiciones de riesgo durante el periodo periconcepcional, pues una mujer que no es consciente de su embarazo sigue teniendo comportamientos que tal vez no tendría si supiera de su

estado. Además, el enterarse tardíamente del embarazo no permite el consumo oportuno de los micronutrientes. En este estudio se encontró que 66,66% (20/30) de los embarazos no fueron planeados y la semana promedio en que las madres se enteraron del embarazo fue la séptima.

Las tablas 40 y 41 resumen las exposiciones maternas más relevantes encontradas en este estudio, las cuales se discutirán una a una en los siguientes apartes.

Tabla 40: Enfermedades maternas y exposiciones maternas terapéuticas

Enfermedad/exposición	Proporción de madres afectadas/expuestas
Diabetes pregestacional	3,33% (1/30)
Diabetes gestacional	3,33% (1/30)
Hipertensión crónica	3,33% (1/30)
Hipertensión gestacional	10% (3/30)
Hipotiroidismo	3,33% (1/30)
Hipoglicemia	3,33% (1/30)
Índice de masa corporal pregestacional mayor a 24,9	33,33% (10/30)
Índice de masa corporal pregestacional menor a 18,5	3,33% (1/30)
Rayos X sin protección	13,33% (4/30)
Suplementación con ácido fólico sin efecto protector contra defectos del tubo neural ni cardiopatías congénitas	60% (18/30)
Vitamina A	3,33% (1/30)
Warfarina	3,33% (1/30)

Tabla 41: Exposiciones maternas no terapéuticas

Exposición	Proporción de madres expuestas
Tabaquismo activo	0
Tabaquismo pasivo	36,66% (11/30)
Alcohol	30% (9/30)
Marihuana	3,33% (1/30)
Misoprostol	3,33% (1/30)

5.2.1 Relacionados con el control prenatal, las enfermedades maternas y las exposiciones maternas terapéuticas

5.2.1.1 Calidad del control prenatal

En este estudio las madres se enteraron de su embarazo a una edad gestacional media de 7 semanas y realizaron en promedio 8 controles prenatales, un número aceptable. En estos aspectos no hubo diferencias importantes entre las pacientes de los regímenes subsidiado y contributivo.

A todas se les realizó al menos una ecografía obstétrica. Sin embargo, este examen detectó alguna anomalía solamente en el 10% (3/30) de los casos, y

teniendo en cuenta que el hallazgo ecográfico en una de las 3 madres fue una anomalía placentaria, entonces realmente solo se detectó alguna anomalía estructural fetal en el 6,66% (2/30) de los casos, en ninguno de los cuales se realizó algún estudio invasivo de diagnóstico prenatal.

Llama la atención que las 2 madres en quienes se detectaron anomalías estructurales fetales prenatalmente pertenecen al régimen contributivo. Es decir que se detectó alguna anomalía estructural fetal en el 12,5% (2/16) de las madres del régimen contributivo y en ninguna de las del régimen subsidiado, lo cual puede constituir un indicador de inequidad (ver tabla 42). Un menor acceso a ecografía oportuna y de calidad para las madres del régimen subsidiado, ya fue reportado previamente por nuestro grupo. (150)

Tabla 42: Calidad del control prenatal

	Madres del régimen contributivo (total: 16)	Madres del régimen subsidiado (total: 14)	Todas las madres (total: 30)
Edad gestacional media de diagnóstico del embarazo (ss)	7,6	6,7	7,45
Embarazos planeados (%)	31,25% (5/16)	35,71% (5/14)	33,33% (10/30)
Realización de al menos 1 ecografía durante el control prenatal (%)	100% (16/16)	100% (14/14)	100% (30/30)
Casos en los que se detectó alguna anomalía en la ecografía prenatal (%)	12,5% (2/16)	7,1% (1/14)	10% (3/30)
Casos en los que se detectó anomalía estructural fetal (%)	12,5% (2/16)	0	6,66% (2/30)

5.2.1.2 Diabetes materna

Es ampliamente conocido que la incidencia de anomalías congénitas, incluidas las cardiopatías, en hijos de madres diabéticas es hasta 9%. Tradicionalmente se había pensado que este riesgo incrementado se limitaba a pacientes diabéticas al momento de la concepción y no se encontraba en la diabetes gestacional. Sin embargo, se ha planteado que la hiperglicemia causada por diabetes gestacional también puede influenciar el desarrollo cardíaco, y específicamente se ha asociado a anomalías como ductus arterioso persistente, estenosis pulmonar e hipertrofia del septo interventricular. (151)

Con un excelente control de la glicemia en madres diabéticas, disminuye el riesgo de aborto espontáneo, pero el riesgo de anomalías congénitas se mantiene elevado. (67)

Se ha propuesto como mecanismo teratogénico de la diabetes materna al estrés oxidativo inducido por la hiperglicemia. (152)

En este estudio se encontró que el 6,66% (2/30) de las madres presentaron diabetes. Una de ellas, madre de un paciente con insuficiencia tricuspídea aislada, tenía diabetes tipo 1 preconcepcional. La diabetes tipo 1 se ha encontrado asociada a cardiopatía congénita (OR, 4.65; 95% CI, 4.13-5.24), (153) específicamente a coartación de la aorta (154). La otra madre tuvo diabetes gestacional, y su hijo presentó anomalía de Ebstein, insuficiencia tricuspídea, pielectasia renal y manchas café con leche, con este fenotipo se dejó como primera posibilidad una rasopatía.

5.2.1.3 Hipertensión materna

La hipertensión crónica materna se ha asociado con cardiopatías congénitas (OR, 1.81; 95% CI, 1.61-2.03), (153) específicamente con defectos septales ventriculares, canal atrioventricular común y tronco arterioso.

También se ha encontrado que las cardiopatías congénitas no críticas tienen prevalencias aumentadas en hijos de mujeres que desarrollan preeclampsia después de la semana 34, y que se aumenta la prevalencia tanto de cardiopatías críticas como no críticas en hijos de mujeres que desarrollan preeclampsia antes de la semana 34. (155)

En este estudio se encontró que el 13,33% (4/30) de las madres presentaron hipertensión. Una de ellas, madre de un paciente con insuficiencia tricuspídea, tuvo hipertensión crónica. Las otras tres madres tuvieron hipertensión gestacional con inicio antes de la semana 34 y sus hijos tuvieron cardiopatías sindrómicas:

- Caso 22 en quien una de las posibilidades diagnósticas fue VACTERL. La cardiopatía de este paciente consistió en canal atrioventricular, ventrículo derecho de doble salida, ventrículo derecho hipoplásico, aurícula única, ausencia de septo interventricular, atresia tricuspídea, estenosis valvular pulmonar severa.
- Caso 25 en quien se sospechó rasopatía. La cardiopatía en este paciente consistió en conexión venosa anómala pulmonar supracardiaca, comunicación interauricular, vena cava superior izquierda persistente.
- Caso 29 en quien también se sospechó rasopatía. La cardiopatía en este paciente consistió en anomalía de Ebstein e insuficiencia tricuspídea.

Llama la atención que en 3 de los 4 casos con hipertensión materna se presentaron alteraciones de la válvula tricúspide.

5.2.1.4 Otras enfermedades maternas

Los desórdenes tiroideos se han asociado a cardiopatía congénita (OR, 1.45; 95% CI, 1.26-1.67) (153) Aquí se encontró que una de las 30 madres (3,33%) tuvo hipotiroidismo, y su hijo (caso 18) presentó comunicación interauricular.

En modelos animales se ha encontrado que la hipoglicemia es potencialmente teratogénica durante la embriogénesis. (67) Aquí se encontró que una de las 30 madres (3,33%) tuvo hipoglicemia, y su hijo (caso 21) presentó membrana subvalvular aórtica con estenosis, válvula aórtica trivalva pero funcionalmente bivalva, anillo vascular aórtico en la aorta descendente torácica sin coartación.

5.2.1.5 Índice de masa corporal materno

Estudios previos han reportado asociación entre el IMC (índice de masa corporal) materno y la ocurrencia de cardiopatías congénitas, observándose un efecto dependiente de la dosis en donde a mayor IMC, aumenta el OR para las cardiopatías congénitas en general. El bajo peso materno, por su parte, parece incrementar el riesgo específicamente para la estenosis aórtica. (156)

En este estudio se encontró que el 33,33% (10/30) de las madres iniciaron el embarazo con un IMC superior al normal (mayor a 24,9), y 3,33% (1/30) inició el embarazo con un IMC inferior al normal (menor a 18,5). Esto puede estar indicando que las alteraciones del IMC son un factor importante para el desarrollo de cardiopatía en la población de estudio.

5.2.1.6 Exposición a rayos X

Se ha encontrado que en el rango de dosis que se usa normalmente en radiología diagnóstica, el riesgo de inducir muerte embrionaria o anomalías congénitas después de irradiar un óvulo recientemente fertilizado, es ciertamente muy bajo comparado con los riesgos espontáneos. Sin embargo, debido en parte a la posibilidad de alteraciones epigenéticas, estos hallazgos no se consideran una razón para no tomar precauciones cuando sea posible, y una forma de hacerlo es la regla de los 10 días, que consiste en restringir, en mujeres con probabilidad de embarazarse, el uso de los exámenes que implican más irradiación a los 10 primeros días del ciclo menstrual, cuando es muy poco probable que ocurra la concepción. (157)

Se ha propuesto que el mecanismo teratogénico de la radiación ionizante es la inducción de estrés oxidativo. (152)

Aquí se encontró que 13,33% (4/30) de las madres fueron sometidas a radiografías durante el periodo periconcepcional o embarazo sin protección alguna, 3 de los hijos de estas madres presentaron cardiopatía no sindrómica, 1

presentó cardiopatía sindrómica y ninguno presentó alteración en el cariotipo o el FISH.

5.2.1.7 Consumo de micronutrientes

El folato es necesario para la síntesis de purinas y pirimidinas, y por lo tanto importante para una adecuada proliferación celular; este micronutriente es necesario también para la síntesis de S-adenosil metionina, principal donante de grupos metilo, y por lo tanto importante para una adecuada regulación epigenética. Además, el folato tiene acción antioxidante. (158) (159)

Es bien conocido que la suplementación con ácido fólico desde 1 mes antes del embarazo reduce más del 70% de los casos de defectos del tubo neural. (67)

Por otro lado, a través de modelos animales extrapolados a humanos, se ha encontrado que el consumo de ácido fólico durante las 3 primeras semanas del embarazo previene cardiopatías por exposiciones teratogénicas. (160) (161)

En este estudio se encontró que solamente el 10% (3/30) de las madres iniciaron la suplementación con ácido fólico desde 1 mes o más tiempo antes de la concepción, el 30% (9/30) la iniciaron durante el primer mes de embarazo, el 36,66% (11/30) la iniciaron después del primer mes de embarazo, el 6,66% (2/30) consumieron un multivitamínico después del primer mes de embarazo, y el 16,66% (5/30) no recibió ácido fólico.

Como se ve, el 60% (18/30) no recibió suplementación con ácido fólico o lo hizo de manera que no obtuvo el efecto protector contra anomalías congénitas. Aunque la suplementación con este micronutriente la recibió el 83,34% (25/30) de las madres, solamente generó el impacto de reducción de riesgo de defectos congénitos en el 40% de las madres, así: se ejerció el efecto protector contra defectos del tubo neural y contra cardiopatías en el 10% (3/30) que la inició desde 1 mes antes de la concepción, y se ejerció únicamente el efecto protector contra cardiopatías congénitas en el 30% (9/30) que la inició durante el primer mes de la concepción (ver tabla 43).

Por otro lado, en modelos animales se ha demostrado el efecto teratogénico que tiene sobre la morfogénesis cardiovascular el ácido retinoico, un derivado de la vitamina A, tanto a dosis superiores a las normales (162) (163) como a dosis insuficientes (164) (165).

Aquí, el 6,66% (2/30) de las madres consumieron algún multivitamínico del que desconocían el contenido de vitamina A, e incluso 3,33% (1/30) afirmó haber consumido específicamente vitamina A. Hace falta generar más conciencia sobre el riesgo de las suplementaciones excesivas y la necesidad de discutir el consumo de micronutrientes con el médico.

Tabla 43: Suplementación con ácido fólico y efecto protector contra defectos del tubo neural y cardiopatías congénitas

Descripción de la suplementación	Proporción de madres que la recibió	Potencial efecto protector contra defectos del tubo neural y cardiopatías
Con ácido fólico iniciado 1 mes o más tiempo antes de la concepción	10% (3/30)	Contra defectos del tubo neural y contra cardiopatías congénitas
Con ácido fólico iniciado durante el 1° mes de embarazo	30% (9/30)	Contra cardiopatías congénitas
Con ácido fólico iniciada después del 1° mes de embarazo	36,66% (11/30)	Ninguno
Con multivitamínico iniciado después del 1° mes de embarazo	6,66% (2/30)	Ninguno
No recibió	16,66% (5/30)	Ninguno

5.2.1.8 Otras exposiciones relacionadas con el estado de salud materno

La exposición a warfarina entre las semanas 6 y 9 del embarazo produce hipoplasia nasal, puente nasal deprimido, depresión profunda entre las alas nasales y la punta nasal, punteado de las epífisis de los huesos del esqueleto axil, el fémur proximal y el calcáneo (desaparece luego del primer año), falanges distales hipoplásicas con aspecto de triángulos invertidos, bajo peso al nacer, y ocasionalmente cardiopatía congénita. La exposición entre las semanas 14 y 20 produce microcefalia, hidrocefalia, malformación de Dandy-Walker, agenesia del cuerpo calloso, atrofia cerebelar, convulsiones, espasticidad, discapacidad intelectual, alteraciones del lenguaje, atrofia óptica, cataratas, microftalmia, anomalía de Peters, restricción del crecimiento intrauterino, escoliosis. (67)

Aquí se encontró una madre expuesta a warfarina desde la semana 9 en adelante (caso 1), cuyo hijo presentó una transposición de grandes arterias no sindrómica, y ninguna de las otras características del síndrome de warfarina fetal. Hace falta educar al personal médico en el tema de teratogénesis por medicamentos, y sobre alternativas farmacológicas para obtener efectos terapéuticos con medicamentos sin potencial teratogénico.

5.2.2 Relacionados con exposiciones maternas no terapéuticas

5.2.2.1 Exposición a cigarrillo

Se ha reportado que las madres que fuman durante el primer trimestre tienen riesgo aumentado de tener hijos con cardiopatía congénita (OR 1.16 [1.08-1.24]), siendo este un factor de riesgo independiente. Se ha observado un efecto dependiente de la dosis y una asociación muy fuerte para algunos defectos específicos como anomalías de la válvula pulmonar, anomalías de la arteria pulmonar y comunicación interauricular aislada. (141) Se ha encontrado también

que la exposición periconcepcional pasiva a tabaco es un factor de riesgo independiente para cardiopatías. (142)

En mecanismo teratogénico del tabaco es la inducción de estrés oxidativo. (152)

En este estudio se encontró que ninguna de las madres fumó durante el embarazo, por lo cual parece haber entre las mujeres una consciencia sobre los potenciales peligros del tabaquismo. Pero no parece ser así con respecto a la exposición pasiva a cigarrillo, pues 36,66% (11/30) se expusieron pasivamente a cigarrillo durante el embarazo.

5.2.2.2 Exposición a alcohol

Se sabe que el consumo materno de alcohol causa todo un espectro de anomalías congénitas que incluye el síndrome de alcohol fetal (FAS). Este último tiene características como fisuras palpebrales cortas, filtrum plano, bermellón delgado, deficiencia del crecimiento, microcefalia, anomalías estructurales del cerebro, alteraciones del comportamiento, y puede causar cardiopatía. Sin embargo, solamente el 10% de los afectados con embriopatía por alcohol cumplen todos los criterios de FAS, mientras que el 90% restante cae en algún otro punto del espectro. El periodo de exposición crítico para el desarrollo de embriopatía por alcohol comprende todo el embarazo y no existe dosis segura. (67)

Múltiples estudios han mostrado que el consumo materno de alcohol aumenta el riesgo de cardiopatías congénitas. (166) (153) (167)

Los mecanismos teratogénicos del alcohol incluyen: interrupción de la expansión de la línea media; (168) (169) apoptosis y alteración de la migración de células de la cresta neural y del mesodermo precordial anterior; (170) (171) (172) interrupción de varias vías de señalización como shh, fgf8, foxa2 y gooseoid; (173) (169) y la inducción de estrés oxidativo. (152) (174)

En este estudio se encontró que 30% (9/30) de las madres consumieron alguna cantidad de alcohol, indicando tal vez que no hay consciencia sobre el hecho de que no existen momento ni dosis seguros para el consumo de alcohol durante el embarazo.

5.2.2.3 Exposición a marihuana

Se ha encontrado riesgo aumentado de comunicación interventricular en hijos de madres que usan marihuana. (175)

Aquí se encontró que 3,33% (1/30) de las madres consumió marihuana durante todo el periodo periconcepcional y el embarazo (caso 13). La cardiopatía

presentada por el hijo fue displasia de las válvulas atrioventriculares e insuficiencia tricuspídea moderada.

5.2.2.4 Exposición a misoprostol

La exposición prenatal a misoprostol en el primer trimestre del embarazo, con fines abortivos, se ha asociado a secuencia de Moebius y defectos de las extremidades, entre otras anomalías congénitas. (176) Nuestro grupo reportó previamente un caso de exposición prenatal a misoprostol y cardiopatía congénita. (177)

En este estudio se encontró una madre expuesta a misoprostol en el segundo mes de embarazo (caso 2), cuyo hijo presentó membrana subvalvular aórtica con estenosis, válvula aórtica trivalva pero funcionalmente bivalva, y anillo vascular aórtico en la aorta descendente torácica.

5.2.2.5 Exposición a solventes orgánicos

Se ha encontrado asociación entre la exposición ocupacional materna a solventes orgánicos y cardiopatías congénitas. (140)

En este estudio se encontró que algunos de los oficios paternos implicaban un potencial riesgo exposicional a solventes orgánicos. Tales oficios comprendían: trabajo en taller de lámina y pintura, conductor en empresa de químicos, auxiliar de bodega en fábrica de pinturas. Sería importante diseñar estudios para indagar si la exposición paterna a solventes orgánicos se asocia a cardiopatías congénitas.

5.3 Aspectos clínico-genéticos

En este trabajo se hizo una evaluación clínico-genética de cada uno de los casos abordándolos a través de un protocolo que incluyó anamnesis, examen físico dismorfológico, cariotipo y FISH para 22q11, y que fue construido con base en la literatura y los recursos disponibles. (Ver anexo 3)

5.3.1 Etiología

La tabla 44 muestra la etiología de los casos de cardiopatía evaluados en este estudio en comparación con lo encontrado en la literatura.

Tabla 44: Etiología de las cardiopatías del estudio en comparación con la literatura

Causas		Encontrado en este estudio	Reportado en la literatura		
			Valor reportado	Referencia	
Cromosómicas	Microscópicas	13,33% (4/30) -todos estos casos confirmados por carioripo	10%	25% (50) (178) (69)	
	Submicroscópicas	Delección 22q11	3,33% (1/30) -caso confirmado por FISH para 22q11		1%
		Diferentes a la delección 22q11	13,33% (4/30) -casos con diagnóstico clínico		---
Monogénicas		43,33 % (13/30) -casos con diagnóstico clínico	15%	(50)	
Teratogénicas		3,33 % (1/30)	2%	(50)	
Multifactoriales / desconocidas		23,33 % (7/30)	58%	(50)	

5.3.1.1 Cromosómicas

Entre los casos evaluados en este estudio, el cariotipo detectó alteraciones en el 13,33% (4/30) de los casos, y el FISH para 22q11 detectó la delección de dicha región en 3,33% (1/30) de los casos.

Es decir que de la muestra evaluada en este estudio se puede afirmar que:

- La prevalencia de cromosomopatías detectables por cariotipo fue 13,33%. Similar a lo reportado previamente en Colombia (10%), (178) aclarando que el estudio de referencia fue en pacientes con cardiopatías no sindrómicas, y en este estudio se incluyeron tanto cardiopatías sindrómicas como no sindrómicas.
- La prevalencia de síndrome de delección 22q11 fue 3,33%. Similar a lo reportado previamente (1%). (69)
- La prevalencia de cromosomopatías (microscópicas y submicroscópicas), considerando solamente los casos confirmados por cariotipo o FISH fue 16,66%. Diferente lo reportado previamente en literatura lanitoamericana (25%). (50) Sin embargo, si además de los casos confirmados por cariotipo o FISH, consideramos los que tuvieron diagnóstico clínico de microdelección/microduplicación, la prevalencia de cromosomopatías sería 30% (9/30), un valor más cercano al reportado.

La tabla 45 muestra el subgrupo de casos diagnosticados con cromosopatía en este estudio:

Tabla 45: Subgrupo de pacientes diagnosticados con cromosopatía

Caso	Fenotipo	Diagnóstico
4	Tetralogía de Fallot, ductus arterioso persistente, comunicación interauricular	Deleción 22q11 (documentado con FISH)
5	Comunicación interventricular perimembranosa, clinodactilia del 5° dedo bilateral, hipoplasia de la falange media del quinto dedo de la mano izquierda, foseta preauricular derecha, dermatoglifos anormales	Microdeleción/microduplicación
6	Comunicación interventricular, foramen oval persistente, microcefalia, manos y pies pequeños, fascies Down	Síndrome de Down: 47,XX,+21 (documentada con cariotipo)
7	Estenosis de la vena pulmonar inferior izquierda, comunicación interventricular, orejas de baja implantación, antihélices prominentes, cruz del hélix hipoplásica, mejillas prominentes, microstomía, mano trisómica, talón prominente	Cromosopatía doble: 48,XXY,+18 (documentada con cariotipo)
9	Insuficiencia mitral, insuficiencia tricuspídea, ductus arterioso persistente, foramen oval permeable, puente nasal muy ancho, hipertelorismo ocular, punta nasal poco aparente, filtrum largo, orejas grandes con antihélices prominentes y lóbulos hipoplásicos, comisuras labiales inclinadas hacia abajo	Microdeleción/microduplicación (Síndrome de Wolf-Hirschhorn)
16	Comunicación interventricular perimembranosa, foramen oval permeable, microcefalia, hipotiroidismo, retraso mental, fascies Down	Síndrome de Down: 47,XX,+21 (documentado con cariotipo)
20	Comunicación interventricular perimembranosa, retraso del desarrollo psicomotor, hidronefrosis bilateral, frente prominente, cejas arqueadas	Trisomía 22: 47,XY,+22 (documentado con cariotipo)
26	Comunicación interventricular, comunicación interauricular, estenosis pulmonar, retraso del desarrollo psicomotor, convulsiones, autoagresión, dolicocefalia, orejas grandes, estrabismo, labios gruesos, infecciones respiratorias a repetición, pectus excavatum, criptorquidia derecha	Microdeleción/microduplicación
30	Coartación de la aorta, comunicación interauricular, agenesia del cuerpo calloso, secuestro del lóbulo pulmonar inferior derecho	Microdeleción/microduplicación

5.3.1.2 Síndrome de deleción de la banda 22q11.2

Sobre la prevalencia de síndrome de deleción de la banda 22q11.2 en la muestra evaluada en este estudio se puede afirmar que:

- Considerando todos los casos fue 3,33% (1/30). Similar a lo reportado previamente en (1%). (69)
- Entre las cardiopatías no sindrómicas fue 9,09% (1/11). Superior a lo encontrado en Colombia previamente (4,9%), (178) pero dentro de lo reportado en el mundo (4,2 – 13%). (69)
- Considerando todos los defectos del tracto de salida fue 6,25% (1/16). Inferior a lo reportado en la literatura (25%) (48)

- Entre los defectos del tracto de salida no sindrómicos fue 16,66% (1/6), semejante a lo reportado en la literatura (20 a 30%). (69)
- Considerando todos los casos de tetralogía de Fallot fue 33,33% (1/3). Superior a lo reportado en la literatura (12,5%). (179)
- Entre los casos de tetralogía de Fallot no sindrómicos fue 100% (1/1), lo cual es superior a lo reportado en Colombia (7,4%) (178) y en la literatura mundial (3,1 – 82%). (69)

Las disparidades con la literatura (ver tabla 46) pueden deberse al pequeño tamaño de muestra en este estudio.

Tabla 46: Prevalencia de síndrome de delección de la banda 22q11.2

Tipo de cardiopatías consideradas	Prevalencia de delección de 22q11 encontrada en este estudio	Prevalencia reportada en literatura colombiana	Prevalencia reportada en literatura mundial	Referencias
Todos	3,33% (1/30)	---	1%	(69)
No sindrómicas	9,09% (1/11)	4,9%	4,2 – 13%	(69) (178)
Todos los defectos del tracto de salida	6,25% (1/16)	---	25%	(48)
Defectos del tracto de salida no sindrómicos	16,66% (1/6)	---	20 – 30%	(69)
Todos los casos de tetralogía de Fallot	33,33% (1/3)	---	12,5%	(179)
Tetralogía de Fallot no sindrómica	100%	7,4%	3,1 – 82%	(69) (178)

5.3.1.3 Monogénicas

En este estudio se hizo diagnóstico clínico de enfermedad monogénica en 40% (12/30) de los casos. Superior a los reportado en la literatura latinoamericana (15%). (50)

La tabla 47 muestra el subgrupo de casos diagnosticados con enfermedades monogénicas.

Tabla 47: Subgrupo de pacientes diagnosticados con enfermedades monogénicas

Caso	Fenotipo	Diagnóstico
2	Doble canal atrioventricular, ventrículo único, trasposición de grandes arterias, situs inversus completo, malrotación intestinal	Heterotaxia visceral 1 ligada al X (OMIM 306955)
11	Tronco arterioso tipo 3, hirsutismo facial, en dorso y en extremidades; ausencia de lóbulos de la orejas; puente nasal elevado; micrognatia; micropene	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
12	Doble tracto de salida del ventrículo derecho, estenosis pulmonar severa, vasos transpuestos, situs inversus	Heterotaxia monogénica
14	Estenosis pulmonar	Entidad monogénica

17	Tetralogía de Fallot, orejas de baja implantación macrocefalia, hidrocefalia, mielomeningocele, acortamiento del segundo metatarsiano izquierdo, dermatoglifos anormales	Entidad monogénica: Ritscher-Schinzel 1 (OMIM 220210), NK2 Homeobox 5 (OMIM 600584), Carpenter (OMIM 201000), Coffin-Siris (153900)
18	Comunicación interauricular, atresia esofágica, dientes neonatales, infecciones respiratorias a repetición, orejas grandes y aladas	Entidad monogénica: CHARGE (OMIM 214800), Opitz GBBB tipo 2 (OMIM 145410)
19	Vena cava superior izquierda persistente, mancha café con leche de 5 cm en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen, retraso del lenguaje	Rasopatía
21	Membrana subvalvular aórtica, anillo vascular aórtico en la aorta descendente torácica	Entidad monogénica
22	Canal atrioventricular, válvula atrioventricular única sin estenosis, doble vía de salida del ventrículo derecho con vasos en malposición, ventrículo derecho hipoplásico, aorta anterior y derecha, arteria pulmonar posterior izquierda, comunicación interauricular tipo aurícula única, ausencia del septo interventricular, tronco pulmonar hipoplásico, estenosis pulmonar, atresia esofágica	Entidad monogénica
27	Tetralogía de Fallot, dermatitis atópica, dermatitis leve en forma de Y entre arcejos 2 y 3, pene incluido	Entidad monogénica: Smith-Lemli-Opitz, CHARGE
28	Estenosis pulmonar, foramen oval permeable, nariz ancha, manchas café con leche pequeñas, ictericia neonatal	Rasopatía
29	Anomalía de Ebstein, insuficiencia tricúspida, pielectasia izquierda, manchas café con leche en el abdomen	Rasopatía

5.3.1.4 Teratogénicas

En este estudio se hizo diagnóstico clínico de embriopatía por teratógeno en 3,33% (1/30) de los casos. Similar a los reportado en la literatura latinoamericana (2%). (50) (ver tabla 48)

Tabla 48: Pacientes diagnosticados con embriopatía por teratógeno

Caso	Fenotipo	Diagnóstico
25	Conexión venosa anómala pulmonar supracardiaca, comunicación interauricular, posible vena cava superior izquierda persistente, mancha café con leche de 3 cm en el hombro derecho, nariz corta, punta nasal poco aparente, narinas antevertidas, filtrum largo y poco aparente, mejillas prominentes, criptorquidia izquierda	Embriopatía por alcohol

5.3.1.5 Multifactoriales

En este estudio se hizo diagnóstico clínico de cardiopatía multifactorial en 26,66% (8/30) de los casos. Inferior a los reportado en la literatura latinoamericana (58%). (50)

La tabla 49 muestra el subgrupo de casos diagnosticados con cardiopatía multifactorial.

Tabla 49: Subgrupo de pacientes diagnosticados con cardiopatía multifactorial

Caso	Fenotipo	Diagnóstico
1	Trasposición de grandes arterias	Cardiopatía congénita no sindrómica multifactorial
3	Insuficiencia tricuspídea	Cardiopatía congénita no sindrómica multifactorial
8	Canal atrioventricular completo	Cardiopatía congénita no sindrómica multifactorial
10	Atresia tricuspídea, hipoplasia del ventrículo derecho, atresia pulmonar	Cardiopatía congénita no sindrómica multifactorial
13	Insuficiencia tricuspídea	Cardiopatía congénita no sindrómica multifactorial
15	Comunicación interauricular, ductus arterioso persistente	Cardiopatía congénita no sindrómica multifactorial
23	Comunicación interauricular, insuficiencia mitral, hemangioma frontal, narinas antevertidas, pezones invertidos, megavejiga, hidronefrosis bilateral, agenesia del meato uretral, atresia anal, hemivértebras lumbares	Asociación VACTERL
24	Hipoplasia del ventrículo derecho, atresia pulmonar	Cardiopatía congénita no sindrómica multifactorial

5.3.1.6 Capacidad diagnóstica del abordaje empleado

En este estudio, el cariotipo permitió el diagnóstico de 13,33% (4/30) de los casos:

- Caso 6: trisomía 21 libre
- Caso 7: cromosopatía doble (Klinefelter y trisomía 18)
- Caso 16: trisomía 21 libre
- Caso 20: trisomía 22 libre

El FISH para 22q11 permitió hacer el diagnóstico de 3,33% (1/30) de los casos:

- Caso 4: síndrome de delección 22q11

La anamnesis y examen físico dismorfológico realizados por el genetista, permitieron un diagnóstico clínico claro de 13,33% (4/30) de los casos (aparte de los 2 pacientes con síndrome de Down):

- Rasopatías: casos 19, 28, 29
- Caso 23: asociación VACTERL

En el resto de pacientes, tanto el cariotipo como el FISH para 22q11 fueron negativos, y la anamnesis y examen físico iniciales no fueron lo suficientemente concluyentes.

Sobre el abordaje clínico-genético empleado en este estudio, consistente en cariotipo de bandas G, FISH para 22q11 y evaluación clínica por genetista, se puede afirmar que:

- Considerando todas las cardiopatías, permitió hacer un diagnóstico claro en el 30% (9/30) de los casos.
- Considerando únicamente las cardiopatías sindrómicas, permitió hacer un diagnóstico claro en el 42,1% (8/19) de los casos.

Con lo anterior se confirma que en nuestro medio: es adecuado solicitar cariotipo en casos de cardiopatía congénita sindrómica; es adecuado solicitar FISH para 22q11 en casos de defectos del tracto de salida del corazón, sobre todo en casos de tetralogía de Fallot; y que la valoración por el genetista es definitiva en pacientes con cardiopatía.

6 CONCLUSIONES

- La prevalencia de cromosomopatías detectables por cariotipo, considerando todo el grupo de pacientes fue 13,33% (4/30), considerando solamente las cardiopatías congénitas sindrómicas fue 21,05% (4/19). Ninguno de los pacientes con cardiopatía congénita no sindrómica tuvo cariotipo anormal. Esto confirma que es adecuado en nuestro medio solicitar cariotipo en casos de cardiopatía congénita sindrómica.
- La prevalencia de delección 22q11 detectada por FISH, considerando todo el grupo de pacientes fue 3,33% (1/30), similar a lo reportado en la literatura (1%); entre las cardiopatías no sindrómicas fue 9,09% (1/11), dentro de lo reportado en la literatura (4,2 a 13%); considerando todos los defectos del tracto de salida fue 6,25% (1/16), inferior a lo reportado en la literatura (25%); entre los defectos del tracto de salida no sindrómicos fue 16,66% (1/6), semejante a lo reportado en la literatura (20 a 30%); considerando todos los casos de tetralogía de Fallot fue 33,33% (1/3), superior a lo reportado en la literatura (12,5%); entre los casos de tetralogía de Fallot no sindrómicos fue 100% (1/1), superior a lo reportado en la literatura (3,1 a 82%). Esto confirma que es adecuado en nuestro medio solicitar FISH para 22q11 en casos de defectos del tracto de salida del corazón, sobre todo en casos de tetralogía de Fallot.
- El abordaje empleado para la evaluación de este grupo de pacientes, que incluyó cariotipo, FISH para 22q11 y valoración por genetista permitió el diagnóstico en el 30% (9/30) de todos los casos, y del 42,1% (8/19) de las

cardiopatías sindrómicas, mostrando que la valoración por esta especialidad es definitiva en pacientes con cardiopatía.

- Se evidenciaron múltiples factores que potencialmente pueden estar asociados a cardiopatías congénitas, y por tanto sería conveniente evaluar en estudios de casos y controles locales: diabetes materna (6,66%), consumo de vitamina A durante el embarazo (3,33%), uso de rayos X sin protección alguna (13,33%), IMC alterado al momento de la concepción (36,66%), consumo de alcohol durante el embarazo (30%), exposición pasiva a cigarrillo (36,66%), periodo periconcepcional en zonas geográficas específicas de la ciudad (comunidades 14 y 9), uso inadecuado de la suplementación con ácido fólico (90%).

Resulta muy interesante el hecho de que varios de estos factores (diabetes, rayos X, cigarrillo, alcohol) tienen como mecanismo teratogénico la generación de estrés oxidativo, ya que el uso inadecuado del ácido fólico, que tiene acción antioxidante, puede estar potenciando la teratogénesis por dichos factores. Es necesario tomar medidas para mejorar las tasas de suplementación adecuada con ácido fólico.

- La tasa de detección prenatal de anomalías congénitas, incluidas las cardiopatías, fue en general baja (10%) para este grupo de pacientes. Todos los casos con identificación prenatal de anomalías estructurales fetales fueron madres del régimen contributivo, evidenciándose un menor acceso a diagnóstico prenatal oportuno en las madres del régimen subsidiado.

7 RECOMENDACIONES

- Las cromosomopatías y la delección de 22q11 son causas importantes de cardiopatía congénita en nuestro medio. Se debe educar a los médicos de la localidad involucrados en la atención de estos pacientes, en cuanto a los escenarios clínicos donde se deben solicitar estas pruebas, y la importancia de una valoración por el servicio de Dismorfología y Genética para todo paciente con cardiopatía congénita.
- La baja detección de cardiopatías congénitas en nuestro medio, pone de manifiesto la necesidad de implementar el tamizaje neonatal de cardiopatía congénita con pulsoximetría.
- Las autoridades de salud de la localidad deben trabajar para eliminar la disparidad en la calidad de la atención de usuarios del régimen subsidiado y contributivo.

- Se debe educar a las mujeres de la localidad sobre la importancia de una suplementación adecuada con ácido fólico, así como sobre los riesgos de la exposición a agentes teratogénicos durante el embarazo, específicamente tabaquismo pasivo, alcohol y vitamina A.
- Se deben hacer estudios de casos y controles que permitan la identificación de factores de riesgo locales específicos asociados a cardiopatía congénita y el posterior planteamiento de medidas preventivas específicas.

8 REFERENCIAS

1. Bernal J, Suárez-Obando F. La carga de la enfermedad genética en Colombia, 1996-2025. *Univ Méd.* 2008;49(1):12–28.
2. Kemper AR, Mahle WT, Martin GR, Cooley WC, Kumar P, Morrow WR, et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics.* 2011 Nov;128(5):e1259–67.
3. Zarante I, Franco L, López C, Fernández N. Frecuencia de malformaciones congénitas : evaluación y pronóstico de 52.744 nacimientos en tres ciudades colombianas. *Biomédica.* 2010;30(1):65–71.
4. Castilla E, Mastroiacovo P, López-Camelo J, Saldarriaga W, Isaza C, Orioli I. Sirenomelia and cyclopia cluster in Cali, Colombia. *Am J Med Genet Part A.* 2008;146A(20):2626–36.
5. Orioli I, Mastroiacovo P, López-Camelo J, Saldarriaga W, Isaza C, Aiello H, et al. Clusters of sirenomelia in South America. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85(2):112–8.
6. Kalter H, Warkany J. Congenital Malformations — Etiologic Factors and Their Role in Prevention. *N Engl J Med.* 1983;308:424–31.
7. Aracena M. Cardiopatías congénitas y síndromes malformativos-genéticos. *Rev Chil Pediatr.* 2003;74(4):426–31.
8. Nelson K, Holmes LB. Malformations Due to Presumed Spontaneous Mutations in Newborn Infants. *N Engl J Med.* 1989;320:19–23.
9. Cordero J. Registries of birth defects and genetic diseases. *Pediatr Clin North Am.* 1992;39(1):65–77.
10. Mathews T, Curtin S, MacDorman M. Infant mortality statistics from the 1998 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep.* 2000;48(12):1–25.
11. Sowards K. What is the leading cause of infant mortality? A note on the interpretation of official statistics. *Am J Public Heal.* 1999;89(11):1752–4.

12. Shaw G, Carmichael S, Kaidarova Z, Harris J. Differential risks to males and females for congenital malformations among 2.5 million California births, 1989-1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(12):953–8.
13. Wilson G. *Pediatric Genetics: Birth Defects and Syndromology.* In: *Clinical Genetics: A Short Course.* New York, Chichester: Wiley-Liss; 2000. p. 251–82.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Contribution of birth defects to infant mortality - United States, 1986. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989;38(37):633–5.
15. Office For National Statistics. *Mortality Statistics: Childhood, infant and perinatal, England and Wales (Series DH3) No. 34.* London; 2002.
16. Petrini J. *Birth Defects and Infant Mortality: A National and Regional Profile 1996 Statbook Technical Report Series.* White Plains, New York: March of Dimes Birth Defects Foundation; 1996.
17. Druschel C, Hughes J, Olsen C. Mortality among Infants with Congenital Malformations in New York State, 1983 to 1988. *Public Health Rep.* 1999;111(4):359–65.
18. Malcoe LH, Shaw GM, Lammer EJ, Herman a a. The effect of congenital anomalies on mortality risk in white and black infants. *Am J Public Health.* 1999;89(6):887–92.
19. Yoon P, Olney R, Khoury M, Sappenfield W, Chavez G, Taylor D. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations. A population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(11):1096–103.
20. Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE. Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 15]. Available from: <http://www.dane.gov.co/>
21. González Y. Informe final del evento anomalías congénitas hasta el periodo epidemiológico 13 del año 2012. 2012.
22. Tang Y, Lu A, Ran R, Aronow B, Schorry E, Hopkin R, et al. Human blood genomics: distinct profiles for gender, age and neurofibromatosis type 1. *Brain Res Mol Brain Res.* 2004;132(2):155–67.
23. Daidone M, Paradiso A, Gion M, Harbeck N, Sweep F, Schmitt M. Biomolecular features of clinical relevance in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(Suppl 1:S3-14).
24. Calderón S, Zarante I. Congenital urological anomalies: epidemiological description and associated risk factors in Colombia 2001-2004. *Arch Esp Urol.* 2006;59(1):7–14.
25. Penchaszadeh V. Reproductive health and genetic testing in the Third World.

- Clin Obs Gynecol. 1993;36(3):485–95.
26. Pachajoa H, Urrea MF, Torres J. Gastrosquisis en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Universitario del Valle , Cali, Colombia, 2000-2004. *Iatreia*. 2009;22(3):213–8.
 27. Saldarriaga W, Nieto A, Pachajoa H, Tabares K, Isaza C. Embarazo de gemelo acárdico asociado a exposición a varicela en el primer trimestre: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2010;61(4):348–52.
 28. Pachajoa H, Saldarriaga W, Isaza C. 18p-syndrome: Presentation of two cases with alobar holoprosencephaly. *Colomb Med*. 2010;41(4).
 29. Ruiz-botero FD, Pachajoa H, Saldarriaga W, Isaza C. Artrogriposis múltiple congénita en gemelo monocoriónico biamniótico. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Ginecol y Obstet*. 2009;60(1):79–82.
 30. Menazker F, Martin J. Expanded health data from the new birth certificate, 2005. *Natl Vital Stat Rep*. 2008;56(13):1–24.
 31. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital Heart Defects in Europe: Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005. *Circulation* [Internet]. 2011;123(8):841–9. Available from:
<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405>
 32. Wren C, Richmond S, Donaldson L. Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations. *Heart*. 2000;83(4):414–9.
 33. Meberg A, Otterstad J, Frøland G, Hals J, Sörland S. Early clinical screening of neonates for congenital heart defects: the cases we miss. *Cardiol Young*. 1999;9(2):169–74.
 34. Khairy P, Ionescu-Iltu R, Mackie A, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli A. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1149–57.
 35. Hoffman J, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890–900.
 36. Boneva RS, Botto LD, Moore C a, Yang Q, Correa a, Erickson JD. Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation*. 2001;103(19):2376–81.
 37. Instituto Nacional de Estadística y Censos de Costa Rica (INEC). Tablas de mortalidad, 2000–2008 [Internet]. Available from:
<http://www.inec.go.cr/web/home/generadorpagina.aspx>
 38. Brennan P, Young I. Congenital heart malformations: aetiology and associations. *Semin Neonatol*. 2001;6(1):17–25.
 39. McMillan J, DeAngelis C, Feigin R, Warshaw J. *Oski's Pediatrics: Principles*

and practice. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

40. Samánek M, Vorísková M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. *Pediatr Cardiol.* 1999;20(6):411–7.
41. Pradat P, Francannet C, Harris J, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part I: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol.* 2003;24(3):195–221.
42. Harris J, Francannet C, Pradat P, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part 2: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol.* 2003;24(3):222–35.
43. Ferencz C, Loffredo C, Correa-Villasenor A, Wilson P. Genetics and Environmental Risk Factors of Major Cardiovascular Malformations, The Baltimore-Washington Infant Study (1981-1989). *Perspectives in Pediatric Cardiology*, vol 5. Armonk, New York: Futura Publishing Company, Inc; 1997.
44. Bosi G, Garani G, Scorrano M, Calzolari E. Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry. *J Pediatr.* 2003;142(6):690–8.
45. Carlgren L, Ericson A, Källén B. Monitoring of congenital cardiac defects. *Pediatr Cardiol.* 1987;8(4):247–56.
46. Ferencz C, Rubin J, McCarter R, Brenner J, Neill C, Perry L, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol.* 1985;121(1):31–6.
47. Miyague N, Cardoso S, Meyer F, Ultramari F, Araújo F, Rozkowisk I, et al. Epidemiological study of congenital heart defects in children and adolescents. Analysis of 4,538 cases. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(3):269–78.
48. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Thompson & Thompson *Genética en Medicina*. 7th ed. Barcelona: Elsevier; 2008. 584 p.
49. Kalter I, Warkany J. Congenital Malformations etiologic factors and their role in prevention. *N Engl J Med.* 1983;308:491–7.
50. Aracena M. Cardiopatías congénitas y síndromes malformativos genéticos. *Rev Chil Pediatr.* 2003;74(4):426–31.
51. Kerstjens-Frederikse W, Hofstra RMW. Genetic aspects of congenital heart defects. In: *GENES , ENVIRONMENT AND HEREDITY IN CONGENITAL HEART DEFECTS*. Netherlands; 2013. p. 33–44.
52. Firth H V, Hurst JA. *Oxford Desk Reference: Clinical Genetics*. 1st ed. Hall JG, editor. New York: Oxford University Press; 2007. 708 p.
53. Richards A a, Garg V. Genetics of congenital heart disease. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(2):91–7.

54. Bachman K, DeWard S, Chrysostomou C, Munoz R, Madan-Khetarpal S. Array CGH as a first-tier test for neonates with congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2015;25(1):115–22.
55. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine JHUS of M. OMIM [Internet]. [cited 2015 Dec 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
56. Gort Hernández M. Situs inversus totalis: presentación de un caso. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río*.
57. Bustamante L, Ebaid M, Macruz R. Atresia tricúspide. *Cardiol Pediátrica São* 1983;
58. Espinosa CA. www.medigraphic.org.mx Artículo de revisión Transposición completa de las grandes art erias. 2013;
59. Cirugía S De, Pediátrica C, Universitario H, Fe L, San H, Dios J De, et al. Truncus arterioso.
60. Portela F, Marcos S. Atresia pulmonar con septo íntegro. *Cirugía Cardiovasc*. 2008;
61. Casaldáliga J. Defectos de cojines endocardicos. 2009. 20AD;
62. Ibáñez Fernández A, Díez Tomas J, Barreiro Daviña J, Pérez Solís D, Pardo de la Vega R, Prieto Espuñes S. Anomalía de Ebstein. XIII Meml Guillermo Arce y Ernesto Sánchez Villares. 2000;
63. Salazar-Mena J. Estenosis valvular pulmonar. *Protoc Diagnósticos y Ter en Cardiol Pediátrica*.
64. Soto M, Palacio AC. Tetralogía de Fallot y embarazo. 2015;
65. Rosa MD La, Corazón DDEL. ADULTO.
66. Luis J, Martínez Z, Casero CB, Pediátrica SDC, General H, Gregorio U, et al. Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico.
67. Jones K, Jones M, Del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. 998 p.
68. Vinet É, Pineau C, Scott S, Clarke A, Platt R, Bernatsky S. Increased congenital heart defects in children born to women with systemic lupus erythematosus: results from the offspring of Systemic Lupus Erythematosus Mothers Registry Study. *Circulation*. 2015;131(2):149–56.
69. Erawati V B, Butler DF, Crowe MA, Frattarelli DA, Guduri S, Hussain I, et al. DiGeorge Syndrome [Internet]. *Medscape*. 2014 [cited 2015 Mar 4]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/886526-overview>
70. Battaglia A, Carey J, South S. Wolf-Hirschhorn Syndrome. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H, editors. *GeneReviews®* [Internet] [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1183/>

71. Troncoso M, Rojas C, Bravo E. Embriopatía por isotretinoína: un daño evitable. *Rev Méd Chile*. 2008;136:763-66
72. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*. 2007. p. 1443–52.
73. Butts SC. The facial phenotype of the velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2015 Mar 4];73(3):343–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062108>
74. Forbes BJ, Binenbaum G, Edmond JC, DeLarato N, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J AAPOS* [Internet]. 2007 May [cited 2015 Jan 31];11(2):179–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17140829>
75. Gilmour DF, Downey LM, Sheridan E, Long V, Bradbury J, Inglehearn CF, et al. Familial exudative vitreoretinopathy and DiGeorge syndrome: a new locus for familial exudative vitreoretinopathy on chromosome 22q11.2? *Ophthalmology* [Internet]. 2009 Aug [cited 2015 Mar 4];116(8):1522–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501404>
76. Binenbaum G, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Walker BM, Coleman K, Mach AM, et al. Sclerocornea associated with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2015 Mar 4];146A(7):904–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2831198&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
77. Baylis AL, Watson PJ, Moller KT. Structural and functional causes of hypernasality in velocardiofacial syndrome. A pilot study. *Folia Phoniatr Logop* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Mar 4];61(2):93–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299897>
78. da Silva Dalben G, Richieri-Costa A, de Assis Taveira LA. Tooth abnormalities and soft tissue changes in patients with velocardiofacial syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2008 Aug [cited 2015 Mar 4];106(2):e46–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554940>
79. Hacıhamdioğlu B, Berberoğlu M, Şıklar Z, Doğu F, Bilir P, Savaş Erdevre Ş, et al. Case report: two patients with partial DiGeorge syndrome presenting with attention disorder and learning difficulties. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Feb 14];3(2):95–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3119448&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
80. Cheng ATL, Beckenham EJ. Congenital anterior glottic webs with subglottic stenosis: surgery using perichondrial keels. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2015 Mar 4];73(7):945–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414199>

81. Kokitsu-Nakata NM, Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. 22q11 deletion syndrome and limb anomalies: report on two Brazilian patients. *Cleft Palate Craniofac J* [Internet]. 2008 Sep [cited 2015 Mar 4];45(5):561–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18788865>
82. McDonald-McGinn DM, Reilly A, Wallgren-Pettersson C, Hoyme HE, Yang SP, Adam MP, et al. Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Am J Med Genet A* [Internet]. 2006 Apr 15 [cited 2015 Mar 4];140(8):906–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16532473>
83. Markert ML, Devlin BH, Chinn IK, McCarthy EA. Thymus transplantation in complete DiGeorge anomaly. *Immunol Res* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Mar 4];44(1-3):61–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066739>
84. Klaassen P, Duijff S, Swanenburg de Veye H, Vorstman J, Beemer F, Sinnema G. Behavior in preschool children with the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Mar 4];161A(1):94–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23239609>
85. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* [Internet]. 2003 Jul [cited 2015 Jan 23];112(1 Pt 1):101–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837874>
86. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Mar 4];90(1):1–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200182>
87. Marcinkowski M, Bauer K, Stoltenburg-Didinger G, Vogel M, Versmold H. Fatal aspergillosis with brain abscesses in a neonate with DiGeorge syndrome. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2000 Dec [cited 2015 Mar 4];19(12):1214–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144390>
88. Sánchez-Velasco P, Ocejo-Vinyals JG, Flores R, Gómez-Román JJ, Lozano MJ, Leyva-Cobián F. Simultaneous multiorgan presence of human herpesvirus 8 and restricted lymphotropism of Epstein-Barr virus DNA sequences in a human immunodeficiency virus-negative immunodeficient infant. *J Infect Dis* [Internet]. 2001 Jan 15 [cited 2015 Mar 4];183(2):338–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11112097>
89. Patel K, Akhter J, Kobrynski L, Benjamin Gathmann MA, Gathman B, Davis O, et al. Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2012 Nov [cited 2015 Mar 4];161(5):950–3.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22809661>

90. Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr* [Internet]. 2001 Nov [cited 2015 Mar 4];139(5):715–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713452>
91. Lévy A, Michel G, Lemerrer M, Philip N. Idiopathic thrombocytopenic purpura in two mothers of children with DiGeorge sequence: a new component manifestation of deletion 22q11? *Am J Med Genet* [Internet]. 1997 Apr 14 [cited 2015 Mar 4];69(4):356–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9098482>
92. Ham Pong AJ, Cavallo A, Holman GH, Goldman AS. DiGeorge syndrome: long-term survival complicated by Graves disease. *J Pediatr* [Internet]. 1985 Apr [cited 2015 Mar 4];106(4):619–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3838553>
93. Kawamura T, Nimura I, Hanafusa M, Fujikawa R, Okubo M, Egusa G, et al. DiGeorge syndrome with Graves' disease: A case report. *Endocr J* [Internet]. 2000 Feb [cited 2015 Mar 4];47(1):91–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811298>
94. DePiero AD, Lourie EM, Berman BW, Robin NH, Zinn AB, Hostoffer RW. Recurrent immune cytopenias in two patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 1997 Sep [cited 2015 Mar 4];131(3):484–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9329436>
95. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Zmijewski CM, Ellabban AS, Reed L, et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthrititis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum* [Internet]. 1997 Mar [cited 2015 Mar 4];40(3):430–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9082929>
96. Gottlieb C, Li Z, Uzel G, Nussenblatt RB, Sen HN. Uveitis in DiGeorge syndrome: a case of autoimmune ocular inflammation in a patient with deletion 22q11.2. *Ophthalmic Genet* [Internet]. 2010 Mar [cited 2015 Mar 4];31(1):24–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3009586&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
97. Archer E, Chuang TY, Hong R. Severe eczema in a patient with DiGeorge's syndrome. *Cutis* [Internet]. 1990 Jun [cited 2015 Mar 4];45(6):455–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2350983>
98. Staple L, Andrews T, McDonald-McGinn D, Zackai E, Sullivan KE. Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic

- granulomatous disease. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2005 May [cited 2015 Mar 4];16(3):226–30. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15853951>
99. Tison BE, Nicholas SK, Abramson SL, Hanson IC, Paul ME, Seeborg FO, et al. Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2015 Mar 4];128(5):1115–7.e1–3. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835443>
100. Furniss F, Biswas AB, Gumber R, Singh N. Cognitive phenotype of velocardiofacial syndrome: a review. *Res Dev Disabil* [Internet]. Jan [cited 2015 Jan 29];32(6):2206–13. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21764255>
101. Douarin N Le, Kalcheim C. *The Neural Crest* [Internet]. Cambridge University Press; 1999 [cited 2015 Mar 12]. 445 p. Available from:
<https://books.google.com/books?id=wvt9sgGbHFwC&pgis=1>
102. Kirby M, Gale T, Stewart D. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science* (80-) [Internet]. 1983 Jun 3 [cited 2015 Mar 4];220(4601):1059–61. Available from:
<http://www.sciencemag.org/content/220/4601/1059.abstract>
103. Brown CB, Feiner L, Lu MM, Li J, Ma X, Webber AL, et al. PlexinA2 and semaphorin signaling during cardiac neural crest development. *Development* [Internet]. 2001 Aug [cited 2015 Mar 4];128(16):3071–80. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11688557>
104. Jiang X, Rowitch DH, Soriano P, McMahon AP, Sucov HM. Fate of the mammalian cardiac neural crest. *Development* [Internet]. 2000 Apr [cited 2015 Mar 4];127(8):1607–16. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10725237>
105. Lee M, Brennan A, Blanchard A, Zoidl G, Dong Z, Tabernero A, et al. P0 is constitutively expressed in the rat neural crest and embryonic nerves and is negatively and positively regulated by axons to generate non-myelin-forming and myelin-forming Schwann cells, respectively. *Mol Cell Neurosci* [Internet]. 1997 Jan [cited 2015 Mar 4];8(5):336–50. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9073396>
106. Keyte A, Hutson MR. The neural crest in cardiac congenital anomalies. *Differentiation* [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Mar 4];84(1):25–40. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3389200&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
107. Waldo KL, Lo CW, Kirby ML. Connexin 43 expression reflects neural crest patterns during cardiovascular development. *Dev Biol* [Internet]. 1999 Apr 15 [cited 2015 Mar 4];208(2):307–23. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10191047>

108. Waldo K, Miyagawa-Tomita S, Kumiski D, Kirby ML. Cardiac neural crest cells provide new insight into septation of the cardiac outflow tract: aortic sac to ventricular septal closure. *Dev Biol* [Internet]. 1998 Apr 15 [cited 2015 Mar 4];196(2):129–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576827>
109. Nakamura T, Colbert MC, Robbins J. Neural crest cells retain multipotential characteristics in the developing valves and label the cardiac conduction system. *Circ Res* [Internet]. 2006 Jun 23 [cited 2015 Mar 4];98(12):1547–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16709902>
110. Jain R, Engleka KA, Rentschler SL, Manderfield LJ, Li L, Yuan L, et al. Cardiac neural crest orchestrates remodeling and functional maturation of mouse semilunar valves. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Mar 4];121(1):422–30. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3007154&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
111. van den Hoff MJ, Moorman AF, Ruijter JM, Lamers WH, Bennington RW, Markwald RR, et al. Myocardialization of the cardiac outflow tract. *Dev Biol* [Internet]. 1999 Aug 15 [cited 2015 Mar 4];212(2):477–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433836>
112. Ward C, Stadt H, Hutson M, Kirby ML. Ablation of the secondary heart field leads to tetralogy of Fallot and pulmonary atresia. *Dev Biol* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2015 Mar 4];284(1):72–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950213>
113. Bockman DE, Redmond ME, Waldo K, Davis H, Kirby ML. Effect of neural crest ablation on development of the heart and arch arteries in the chick. *Am J Anat* [Internet]. 1987 Dec [cited 2015 Mar 4];180(4):332–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3425561>
114. Bergwerff M, Gittenberger-De Groot AC, Deruiter MC, Iperen L Van, Meijlink F, Poelmann RE. Patterns of paired-related homeobox genes PRX1 and PRX2 suggest involvement in matrix modulation in the developing chick vascular system. *Dev Dyn* [Internet]. 1998 Sep [cited 2015 Mar 12];213(1):59–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0177%28199809%29213%3A1%3C59%3A%3AAID-AJA6%3E3.0.CO%3B2-X>
115. Miquerol L, Beyer S, Kelly RG. Establishment of the mouse ventricular conduction system. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2011 Jul 15 [cited 2015 Mar 4];91(2):232–42. Available from: <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/early/2011/03/29/cvr.cvr069.fu>

116. Poelmann RE, Gittenberger-de Groot AC. A subpopulation of apoptosis-prone cardiac neural crest cells targets to the venous pole: multiple functions in heart development? *Dev Biol* [Internet]. 1999 Mar 15 [cited 2015 Mar 4];207(2):271–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10068463>
117. Poelmann RE, Jongbloed MRM, Molin DGM, Fekkes ML, Wang Z, Fishman GI, et al. The neural crest is contiguous with the cardiac conduction system in the mouse embryo: a role in induction? *Anat Embryol (Berl)* [Internet]. 2004 Aug [cited 2015 Mar 4];208(5):389–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248063>
118. Kitajima S, Miyagawa-Tomita S, Inoue T, Kanno J, Saga Y. Mesp1-nonexpressing cells contribute to the ventricular cardiac conduction system. *Dev Dyn*. 2006 Feb;235(2):395–402.
119. Gurjarpadhye A, Hewett KW, Justus C, Wen X, Stadt H, Kirby ML, et al. Cardiac neural crest ablation inhibits compaction and electrical function of conduction system bundles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Mar;292(3):H1291–300.
120. St Amand TR, Lu JT, Zamora M, Gu Y, Stricker J, Hoshijima M, et al. Distinct roles of HF-1b/Sp4 in ventricular and neural crest cells lineages affect cardiac conduction system development. *Dev Biol* [Internet]. 2006 Mar 15 [cited 2015 Mar 4];291(2):208–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430881>
121. Gurjarpadhye A, Hewett KW, Justus C, Wen X, Stadt H, Kirby ML, et al. Cardiac neural crest ablation inhibits compaction and electrical function of conduction system bundles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2015 Mar 4];292(3):H1291–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17172273>
122. Creazzo TL, Brotto MA, Burch J. Excitation-contraction coupling in the day 15 embryonic chick heart with persistent truncus arteriosus. *Pediatr Res* [Internet]. 1997 Dec [cited 2015 Mar 4];42(6):731–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9396550>
123. Dyer LA, Kirby ML. The role of secondary heart field in cardiac development. *Dev Biol* [Internet]. 2009 Dec 15 [cited 2015 Feb 2];336(2):137–44. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2794420&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
124. Waldo KL, Hutson MR, Stadt HA, Zdanowicz M, Zdanowicz J, Kirby ML. Cardiac neural crest is necessary for normal addition of the myocardium to the arterial pole from the secondary heart field. *Dev Biol* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2015 Mar 4];281(1):66–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15848389>

125. Hutson MR, Zhang P, Stadt HA, Sato AK, Li Y-X, Burch J, et al. Cardiac arterial pole alignment is sensitive to FGF8 signaling in the pharynx. *Dev Biol* [Internet]. 2006 Jul 15 [cited 2015 Mar 4];295(2):486–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765936>
126. Creazzo TL, Godt RE, Leatherbury L, Conway SJ, Kirby ML. Role of cardiac neural crest cells in cardiovascular development. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 1998 Jan [cited 2015 Mar 4];60:267–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9558464>
127. Leatherbury L, Connuck DM, Gauldin HE, Kirby ML. Hemodynamic changes and compensatory mechanisms during early cardiogenesis after neural crest ablation in chick embryos. *Pediatr Res* [Internet]. 1991 Dec [cited 2015 Mar 4];30(6):509–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1805144>
128. Farrell MJ, Burch JL, Wallis K, Rowley L, Kumiski D, Stadt H, et al. FGF-8 in the ventral pharynx alters development of myocardial calcium transients after neural crest ablation. *J Clin Invest* [Internet]. 2001 Jun [cited 2015 Mar 4];107(12):1509–17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=200188&tool=pmc&rendertype=abstract>
129. Besson WT, Kirby ML, Van Mierop LH, Teabeaut JR. Effects of the size of lesions of the cardiac neural crest at various embryonic ages on incidence and type of cardiac defects. *Circulation* [Internet]. 1986 Feb [cited 2015 Mar 4];73(2):360–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3943168>
130. Porras D, Brown CB. Temporal-spatial ablation of neural crest in the mouse results in cardiovascular defects. *Dev Dyn* [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 Feb 12];237(1):153–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18058916>
131. Bittel DC, Yu S, Newkirk H, Kibiriyeva N, Holt A, Butler MG, et al. Refining the 22q11.2 deletion breakpoints in DiGeorge syndrome by aCGH. *Cytogenet Genome Res* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Mar 4];124(2):113–20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2919456&tool=pmc&rendertype=abstract>
132. Sørensen KM, Agergaard P, Olesen C, Andersen PS, Larsen LA, Ostergaard JR, et al. Detecting 22q11.2 deletions by use of multiplex ligation-dependent probe amplification on DNA from neonatal dried blood spot samples. *J Mol Diagn* [Internet]. 2010 Mar [cited 2015 Mar 12];12(2):147–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2871720&tool=pmc&rendertype=abstract>
133. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2

- deletion syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2011 Aug [cited 2015 Mar 4];159(2):332–9.e1. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3197829&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
134. Habel A, Herriot R, Kumararatne D, Allgrove J, Baker K, Baxendale H, et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: Guidelines for our times. *Eur J Pediatr*. 2014;173:757–65.
 135. March of Dimes Birth Defects Foundation. *March of Dimes global report on birth defects*. White Plains, New York; 2006.
 136. Ministerio del Ambiente. Decreto 948 de 1995, artículo 2. 1995.
 137. Peña CE, Carter DE, Ayala-Fierro F. *Toxicología Ambiental: Evaluación de Riesgos y Restauración Ambiental*. [Internet]. Universidad de Arizona. 2001. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&opt=Citation&list_uids=8824972
 138. Castilla E, López-Camelo J, Campaña H, Rittler M. Epidemiological methods to assess the correlation between industrial contaminants and rates of congenital anomalies. *Mutat Res*. 2001;489(2-3):123–45.
 139. Bianchi D, Crombleholme T, Alton M. *Fetology*. New York: McGraw Hill; 2000.
 140. Gilboa S, Desrosiers T, Lawson C, Lupo P, Riehle-Colarusso T, Stewart P, et al. Association between maternal occupational exposure to organic solvents and congenital heart defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002. *Occup Env Med*. 2012;69(9):628–35.
 141. Lee L, Lupo P. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(2):398–407.
 142. Patel S, Burns T, Botto L, Riehle-Colarusso T, Lin A, Shaw G, et al. Analysis of Selected Maternal Exposures and Non-Syndromic Atrioventricular Septal Defects in the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005. *Am J Med Genet A*. 2012;0(10):2447–55.
 143. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: Current knowledge - A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*. 2007;115(23):2995–3014.
 144. Feng Y, Yu D, Yang L, Da M, Wang Z, Lin Y, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy and congenital heart defects in offspring: review of the current evidence. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2014;40(1):85. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4243331&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

145. Casl J, Mateu E. Tamaño de muestra. *Rev Epidem Med Prev.* 2003;1:8–14.
146. Ruiz A, Gómez C, Londoño D. *Investigación Clínica: Epidemiología Clínica Aplicada.* Bogotá: Centro editorial javeriano; 2002.
147. Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki. Helsinki; 1964.
148. Resolución 008430/1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 008430 1993.
149. Alonso J, Arcos M, Solano J, Vera R, Gallego A. Una mirada descriptiva a las comunas de Cali [Internet]. Cali; 2007. Available from: http://www.icesi.edu.co/jcalonso/images/pdfs/Publicaciones/una_mirada_descriptiva_a_las_comunas_de_cali.pdf
150. Ruiz-Murcia F, Fandiño A, Ramirez J, Isaza C, Saldarriaga W. Inequidades en el diagnóstico de anomalías congénitas mayores en recién nacidos en Cali, Colombia. *Rev Chil Obs Ginecol.* 2014;79(6):481–8.
151. Passarella G, Trifiro G, Gasparetto M, Svaluto Moreolo G, Milanesi O. Disorders in Glucidic Metabolism and Congenital Heart Diseases: Detection and Prevention. *Pediatr Cardiol.* 2012;34(4):931–7.
152. Ornoy A. Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis on diabetic embryopathy. *Reprod Toxicol.* 2007;24(1):31–41.
153. Liu S, Joseph K, Lisonkova S, Rouleau J, Van den Hof M, Sauve R, et al. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circulation.* 2013;128(6):583–9.
154. Vereczkey A, Gerencsér B, Czeizel A, Szabó I. Association of certain chronic maternal diseases with the risk of specific congenital heart defects: a population-based study. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:1–6.
155. Auger N, Fraser W, Healy-Profítós J, Arbour L. Association Between Preeclampsia and Congenital Heart Defects. *JAMA.* 2015;314(15):1588–98.
156. Cai G, Sun X, Zhang L, Hong Q. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: a systematic review. *Am J Obs Gynecol.* 2014;211(2):91–117.
157. Jacquet P. Developmental defects and genomic instability after x-irradiation of wild-type and genetically modified mouse pre-implantation and early post-implantation embryos. *J Radiol Prot.* 2012;32(4):13–36.
158. Aguilera O, Fernández AF, Muñoz A, Fraga MF. Epigenetics and environment: a complex relationship. *J Appl Physiol* [Internet]. 2010 Jul;109(1):243–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378707>

159. Bollati V, Baccarelli A. Environmental epigenetics. *Heredity (Edinb)* [Internet]. 2010 Jul;105(1):105–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179736>
160. Serrano M, Han M, Brinez P, Linask KK. Fetal alcohol syndrome: cardiac birth defects in mice and prevention with folate. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 Jul;203(1):75.e7–75.e15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451895>
161. Han M, Serrano MC, Lastra-Vicente R, Brinez P, Acharya G, Huhta JC, et al. Folate rescues lithium-, homocysteine- and Wnt3A-induced vertebrate cardiac anomalies. *Dis Model Mech* [Internet]. 2009;2(9-10):467–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19638421>
162. Pan J, Baker K. Retinoic acid and the heart. *Vitam Horm*. 2007;75:257–83.
163. KALTER H, WARKANY J. Experimental production of congenital malformations in strains of inbred mice by maternal treatment with hypervitaminosis A. *Am J Pathol* [Internet]. 1961 Jan;38:1–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13750997>
164. WILSON JG, WARKANY J. Congenital anomalies of heart and great vessels in offspring of vitamin A-deficient rats. *Am J Dis Child* [Internet]. 1950 May;79(5):963. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15410706>
165. Heine UI, Roberts AB, Munoz EF, Roche NS, Sporn MB. Effects of retinoid deficiency on the development of the heart and vascular system of the quail embryo. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* [Internet]. 1985;50(2):135–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2868561>
166. Mateja WA, Nelson DB, Kroelinger CD, Ruzek S, Segal J. The association between maternal alcohol use and smoking in early pregnancy and congenital cardiac defects. *J Womens Health (Larchmt)* [Internet]. 2012 Jan;21(1):26–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21895513>
167. O’Leary CM, Elliott EJ, Nassar N, Bower C. Exploring the potential to use data linkage for investigating the relationship between birth defects and prenatal alcohol exposure. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2013 Jul;97(7):497–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23873815>
168. Sulik KK. Critical periods for alcohol teratogenesis in mice, with special reference to the gastrulation stage of embryogenesis. *Ciba Found Symp* [Internet]. 1984;105:124–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6563984>
169. Hong M, Krauss RS. Cdon mutation and fetal ethanol exposure synergize to

- produce midline signaling defects and holoprosencephaly spectrum disorders in mice. *PLoS Genet* [Internet]. 2012;8(10):e1002999. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071453>
170. Rovasio RA, Battiato NL. Ethanol induces morphological and dynamic changes on in vivo and in vitro neural crest cells. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2002 Aug;26(8):1286–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12198407>
 171. Czarnobaj J, Bagnall KM, Bamforth JS, Milos NC. The different effects on cranial and trunk neural crest cell behaviour following exposure to a low concentration of alcohol in vitro. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2014 May;59(5):500–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631632>
 172. Cartwright MM, Tessmer LL, Smith SM. Ethanol-induced neural crest apoptosis is coincident with their endogenous death, but is mechanistically distinct. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 1998 Feb;22(1):142–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9514299>
 173. Aoto K, Shikata Y, Higashiyama D, Shiota K, Motoyama J. Fetal ethanol exposure activates protein kinase A and impairs Shh expression in prechordal mesendoderm cells in the pathogenesis of holoprosencephaly. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2008 Apr;82(4):224–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18338389>
 174. Cunningham CC, Van Horn CG. Energy availability and alcohol-related liver pathology. *Alcohol Res Health* [Internet]. 2003;27(4):291–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540800>
 175. Williams L, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(2):59–64.
 176. Vauzelle C, Beghin D, Cournot M, Elefant E. Birth defects after exposure to misoprostol in the first trimester of pregnancy: prospective follow-up study. *Reprod Toxicol*. 2013;36:98–103.
 177. Pachajoa H, Castro D, Ramírez J, Ramírez-Cheyne J, Isaza C. Primer caso de síndrome de Moebius con comunicación interventricular y psudocoartación de aorta asociado a exposición prenatal a misoprostol. *latreia*. 2010;23(4-S).
 178. Salazar M, Villalba G, Mateus H, Villegas V, Fonseca D. Análisis de microdeleciones en 22q11 en pacientes colombianos con cardiopatía congénita no sindrómica. *Invest Clin*. 2011;52(4):334–43.
 179. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* [Internet].

2003 Jul;112(1 Pt 1):101–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837874>

180. Bondurand N, Dastot-Le Moal F, Stanchina L, Collot N, Baral V, Marlin S, et al. Deletions at the SOX10 Gene Locus Cause Waardenburg Syndrome Types 2 and 4. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2007;81(6):1169–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707637677>

ANEXO 1: PROTOCOLO FISH

PREPARACION DE REACTIVOS

SOLUCIÓN 20XSSC pH 5.3	
20 SXSSC	8.25gr
AGUA DESTILADA	30ml
HCL 1M (Ajustar el pH a 5.3)	1.6ml aprox
Observaciones: primero se agrega el 20 SXSSC al agua destilada y se agita. Luego se agrega HCl en alícuotas de 0,5 ml, se agita y se va midiendo el pH	

SOLUCION DENATURANTE 70% FORMAMIDA T°Amb	
FORMAMIDA	28 ml
20XSSC pH 5.3	4ml
AGUA DESTILADA	8ml
	40 ml

SOLUCION DE LAVADO I 73°C (0.4 XSSC 0.3% NP40)	
20XSSC pH 5.3	0.8ml
AGUA DESTILADA	38 ml
NP-40	120 ul
	38.92ml
Observaciones: el NP-40 es muy viscoso, por lo que se debe agregar en alícuotas de 60 ml, cada alícuota con una punta diferente	

SOLUCION DE LAVADO II T°Amb (2XSSC 0.1% NP40)	
20XSSC pH 5.3	4ml
AGUA DESTILADA	33.96 ml
NP40	40 ul
	38 ml

SOLUCION DE LAVADO III T° Amb	
20XSSC pH 5.3	4 ml
AGUA DESTILADA	34ml
	38 ml

SOLUCION DE LAVADO IV T° Amb	
20XSSC pH 5.3	4 ml

AGUA DESTILADA	34ml
	38 ml

ALCOHOL 70%	
ALCOHOL ABSOLUTO (etanol)	28 ml
AGUA DESTILADA	12 ml
	40 ml

ALCOHOL 85%	
ALCOHOL ABSOLUTO (etanol)	34 ml
AGUA DESTILADA	6 ml
	40 ml

ALCOHOL 100%	
ALCOHOL ABSOLUTO (etanol)	40 ml
	40 ml

DESNATURALIZACIÓN

1. Preparar extendidos de cromosomas o núcleos interfásicos de acuerdo con los protocolos establecidos.
2. Seleccionar el área de hibridación donde se encuentre la mayor concentración de metafases o núcleos (según el caso). Colocar las láminas en solución de carnoy 3:1 mínimo 5 minutos, lavar con agua destilada.
3. Colocar en baño serológico a una temperatura de 72°C la solución desnaturalante aproximadamente 10 minutos antes de iniciar el procedimiento.
4. Mezclar por vortex el contenido de la sonda y centrifugarla por 5 segundos.
5. Colocar 4ul de la sonda + 7ul de buffer por lámina en un tubo de PCR, vortex.
6. Una vez la temperatura de la solución desnaturalante este en 72°C, colocar las láminas, sin realizar ningún movimiento, durante 1min 30seg
7. Inmediatamente deshidratar las láminas sumergiéndolas por 2 minutos en alcohol 70%, luego 2 minutos en alcohol 85% y por último dejar en alcohol 100%.

8. Denaturar la sonda 90°C por 10 min, luego bajar la temperatura 4°C. Programa termociclador: fish
9. 5 min antes de que termine el programa del termociclador retirar la lámina del alcohol 100% y dejarla secar a temperatura ambiente.
10. Inmediatamente añadir 11ul de la sonda a la región seleccionada de la lámina.
11. Cubrir con un cubreobjetos. Si la sonda no se esparce por todo el área del cubreobjetos, rellenar los espacios vacíos con buffer de hibridación, el cual se aplica por los bordes del cubreobjetos
12. Sellar muy bien con pegante.

HIBRIDACIÓN

13. Incubar a 37°C de 16- 24 horas en un ambiente oscuro y húmedo.

POST HIBRIDACIÓN

14. Colocar en baño serológico a una temperatura de 72°C la solución de lavado (I) aproximadamente 10 minutos antes de iniciar el procedimiento.
15. Retirar la lámina de la cámara húmeda y remover con cuidado el pegante y la laminilla para realizar los lavados, fijarse que no queden residuos de pegante.
16. Inmediatamente realizar los lavados de post hibridación:

Nota: Mezclar las soluciones de trabajo muy bien con cuidado de no hacer tantas burbujas antes de su uso.

- Lavar en solución (IV) (2XSSC), realizando 4 movimientos suaves de la lámina
- Inmediatamente transferir a la solución de lavado (I) (0,4XSSC/0,3% NP40) a 72°C por 3 minutos
- Transferir la lámina a la solución (II) (2XSSC/0,1% NP40) a temperatura ambiente por 2 min.
- Transferir la lámina a la solución (III) (2XSSC) a temperatura ambiente por 2 min.

- Retirar la lámina dejar secar aprox 30 segundos y volver a pasarla 1 segundo por la solución de lavado (III)
- Dejar secar la lámina por 2 minutos y pasar inmediatamente al punto 17

17. Detección de las sondas:

- Mezclar por vortex el contenido del DAPI y centrifugar por 5 segundos.
- Aplicar 10 ul de DAPI en el área de hibridación y colocar un cubreobjetos.
- Observar las láminas al microscopio de fluorescencia con los filtros apropiados.

CAPTURA Y ANÁLISIS

PROGRAMA ZEN (Microscopio Confocal)

1. Encendido.

Prender la multitoma del computador, multitoma del microscopio, estabilizador, microscopio, cuando cargue la pantalla, encender el regulador (X-cite), cuando aparezca el número de horas, gire la llave hacia el lado derecho, encienda el computador.

2. Computador

User LSM, clave LSM

Si solicita cambio de clave colocar la misma.

3. Programa ZEN

Start system

4. Manejo Microscopio.

Home, microscopio.

GFP: filtro verde

YFP: filtro amarillo

Rhod: filtro rojo

DsRed: filtro rojo utilizar este.

Light path

Seleccionar para cambiar la entrada de luz; observar por el ocular vs observar en la pantalla del computador.

Load position

TL Campo oscuro

PI Fluorescencia OFF-ON

Colocar la lámina invertida, observar con objetivo de 20X, ubicar una metafase o núcleo donde no se observe background, ubicar en el centro. Terminar la fluorescencia OFF, Change, retirar la lámina, colocar una gota de aceite de inmersión en el objetivo de 100X, colocar de nuevo la lámina, ON.

5. Programar software

Adquisition, Smart setup, en la pantalla de lado derecho seleccionar:

DAPI, FITC, TRITC, Best signal, apply

Verificar todas las condiciones:

New, laser On, 485, 488, 555.

Imaging setup, Track 1,2,3.

Adquisition mode: ampliar campo

X*Y choose: resolución de la imagen: 256*256

Speed: max 8

Hacer un click en 1AU

Channels: Seleccionar track 1,2,3

6. Captura y análisis.

Auto exposure

Adquisition mode: seleccionar. Continuous

Channels: Track Dapi, clip 1AU Continuous, ajustar enfoque de la imagen con el micro del microscopio, stop

Mejorar background: Channels

Gain: foco intensidad de ruido o señal.

Digital offset: disminuir background

Digital gain: intensificar señal.

Snap

7. Guardar imagen

Archivo, exportar, Tif 16bit, full versión image Windows, sigle plane.

8. Apagado

Cerrar programa ZEN, apagar computador, limpiar objetivo con alcohol 70% y un algodón, pasar a 5X, DONE, girar la llave, apagar Fuente, apagar microscopio, apagar estabilizador, apagar multitomas.

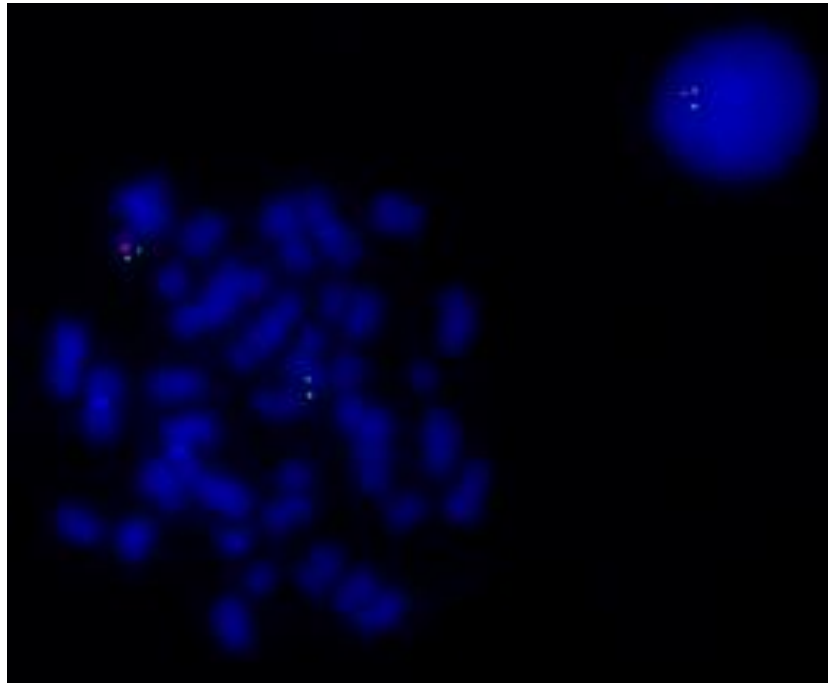
Nota: Mantener los reactivos a temperatura de 4°C antes de su uso.
Las sondas, DAPI, buffer de hibridación mantener a -20°C antes de su uso.

ANEXO 2: FISH DEL CASO 4 Y CARIOTIPOS DE LOS CASOS 7 Y 20

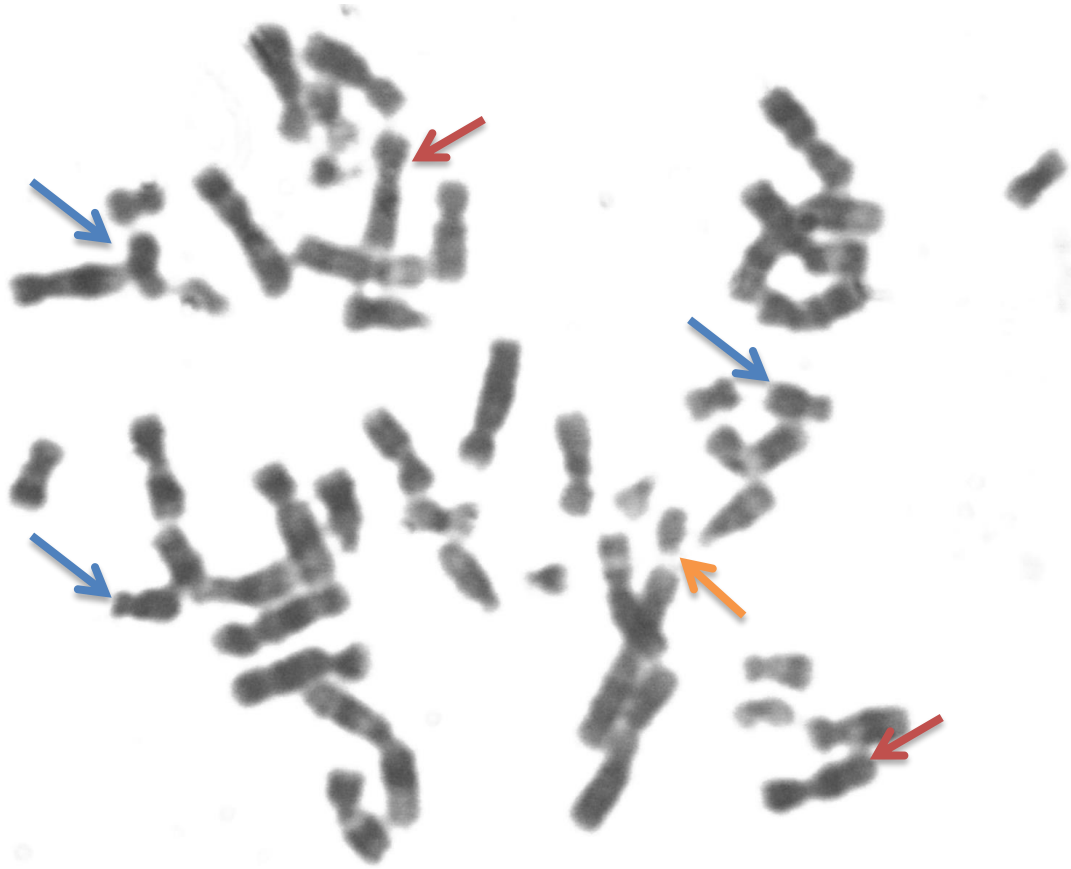
FISH del caso 4

Rojo: señal de interés

Verde: señal control



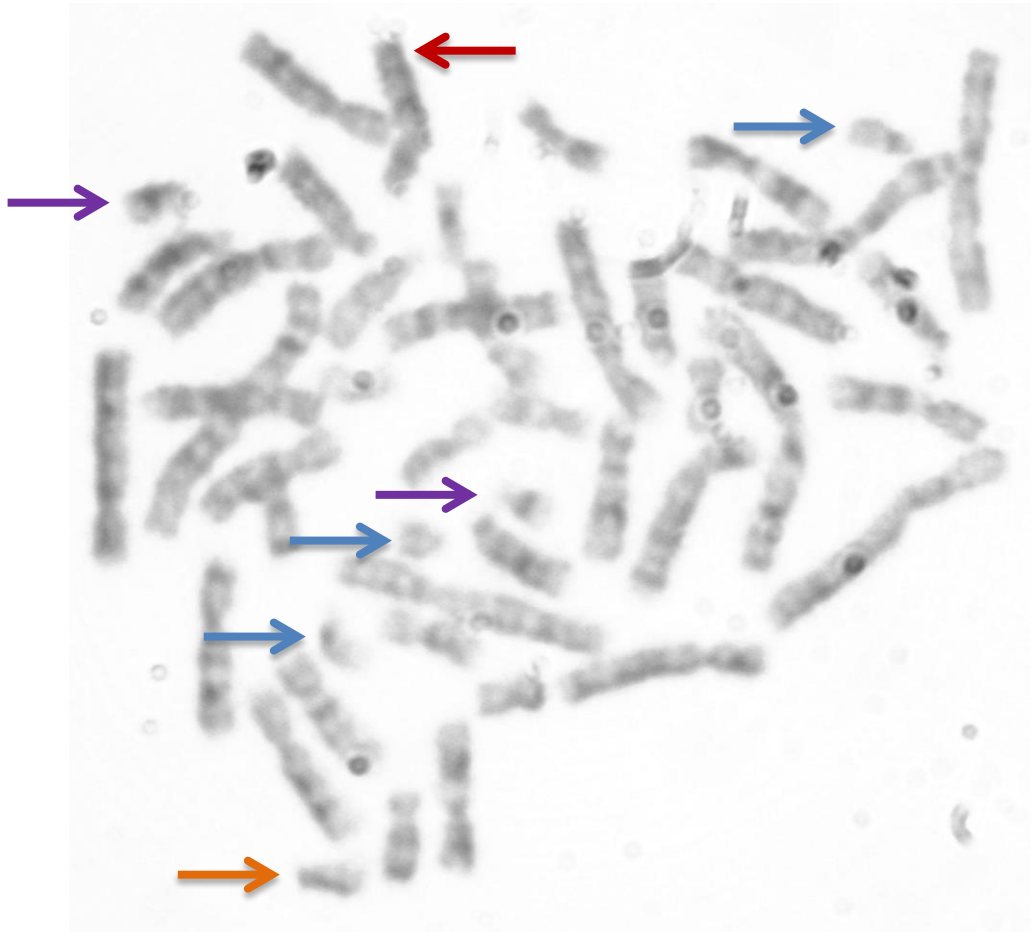
Cariotipo del caso 7: 48,XXY,+18



Cromosomas 18
Cromosomas X
Cromosoma Y



Cariotipo del caso 20: 47,XY,+22



Cromosomas 21
Cromosomas X
Cromosomas 22
Cromosoma Y

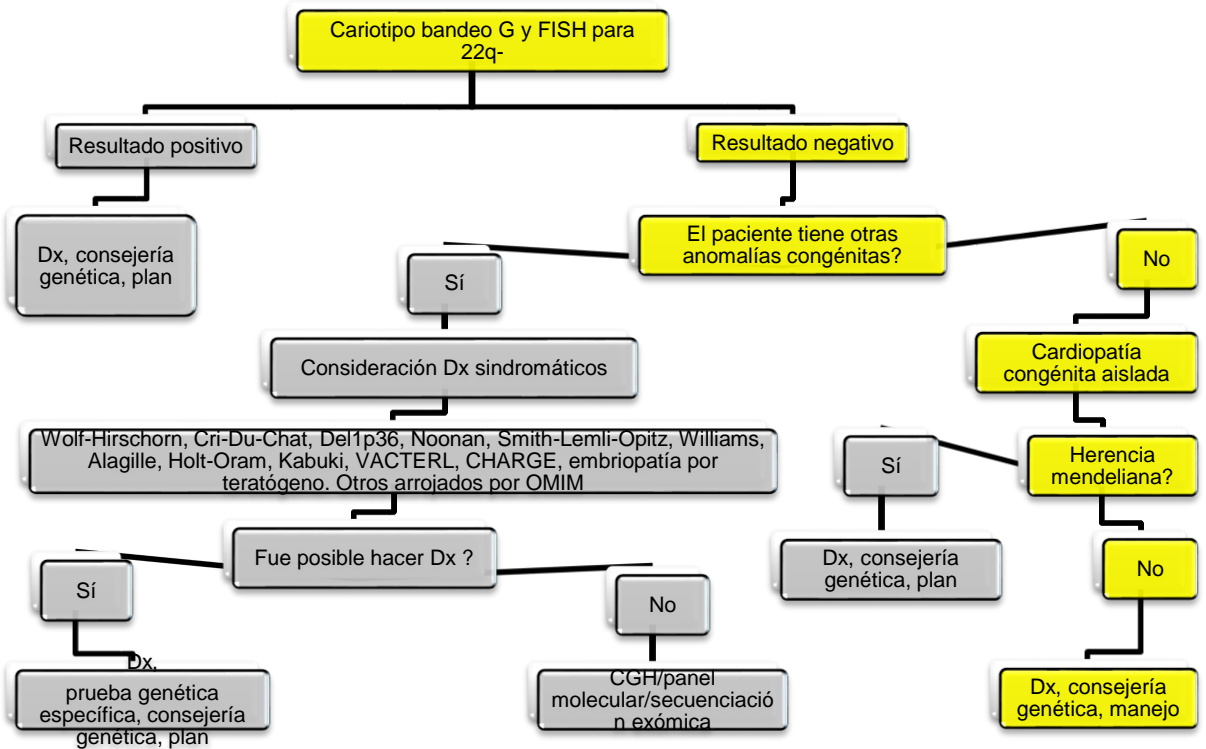


ANEXO 3: FORMATO DE EVALUACIÓN CLÍNICA DE CADA UNO DE LOS CASOS

PACIENTE #: 1

CARDIOPATÍA: D-transposición de grandes vasos, foramen aneurismático

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? En el primer mes tomó Ron, Aguardiente y Whisky	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? No	

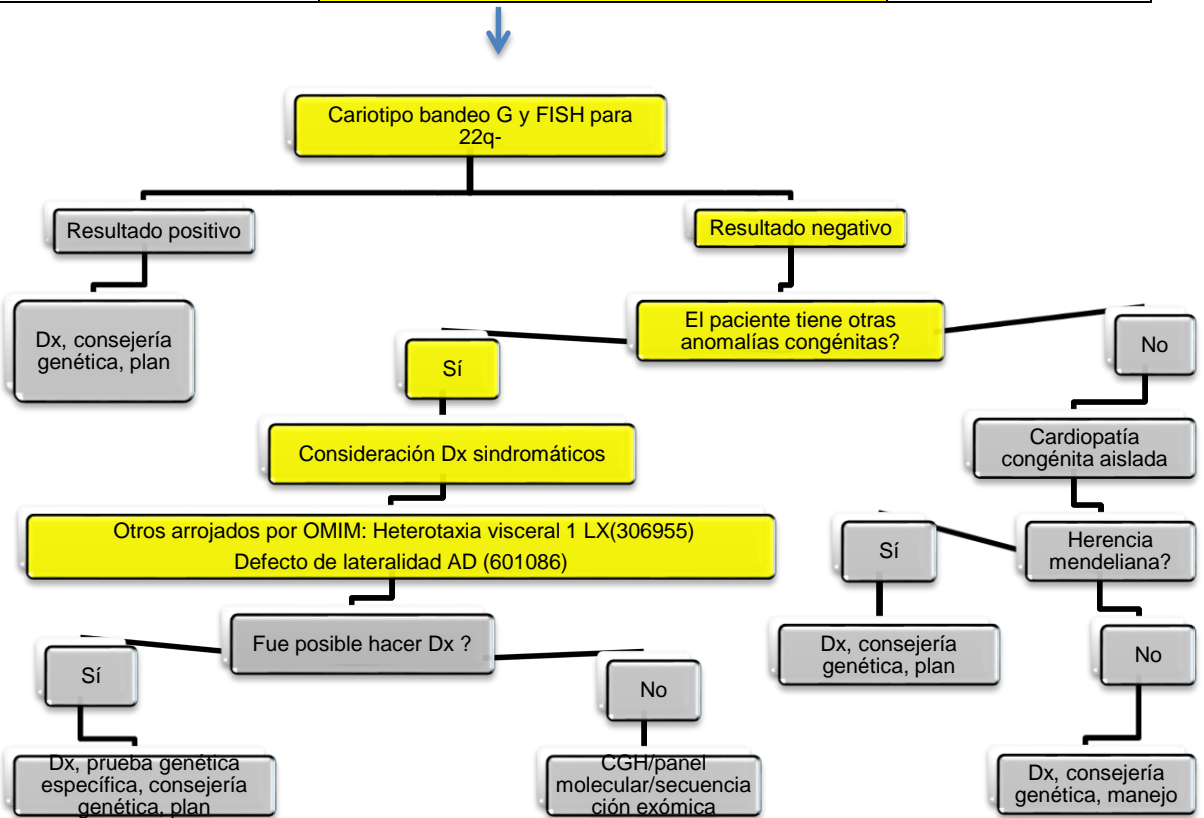


CONCLUSIÓN
 Paciente con cariotipo y FISH para 22q11- negativos, con cardiopatía congénita, sin otras anomalías y sin antecedentes familiares. A pesar del reporte de exposición prenatal a alcohol, el paciente no presenta fenotipo de embriopatía por alcohol. Se considera cardiopatía congénita aislada. Se da consejería genética.

PACIENTE #: 2

CARDIOPATÍA: **doble canal AV, ventrículo único y transposición de grandes arterias**

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? Situs inversus completo y malrotación intestinal	

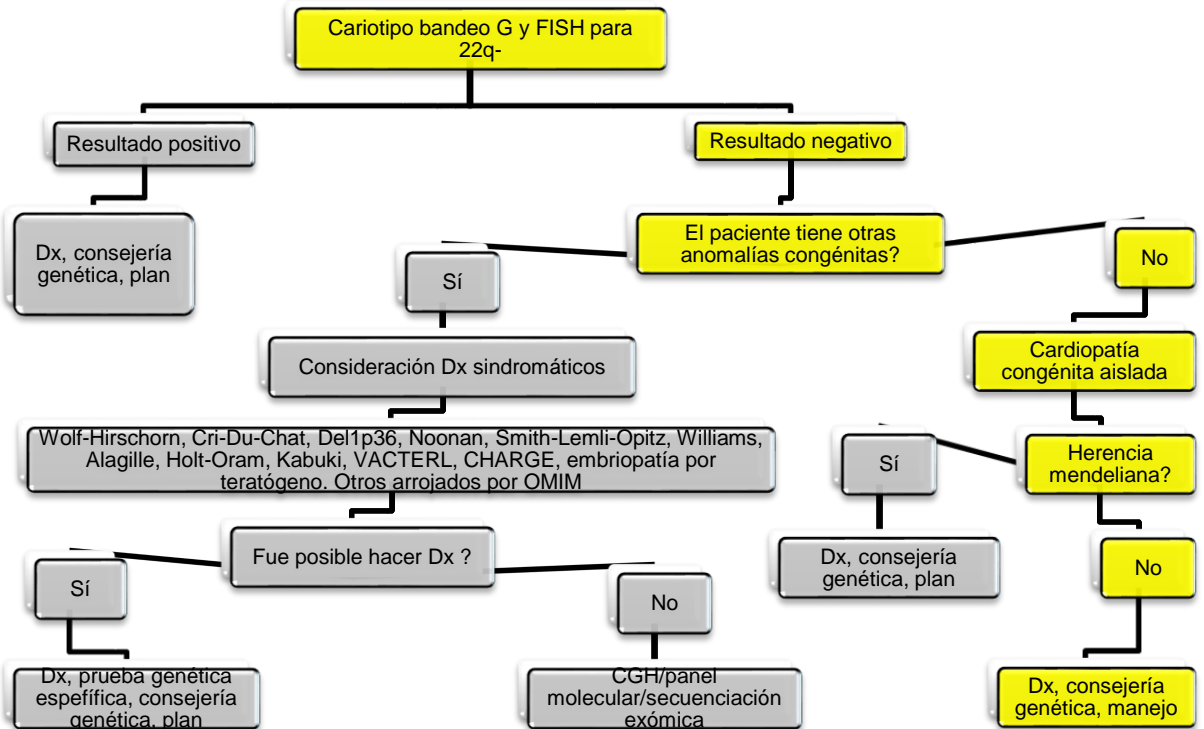


CONCLUSIÓN
 Paciente con cariotipo y FISH para 22q11- negativos, con cardiopatía congénita asociada a situs inversus completo y malrotación intestinal. Se considera cardiopatía congénita sindrómica. La búsqueda en OMIM arroja como principal posibilidad Heterotaxia visceral 1 LX (306955). Se recomiendan estudios imagenológicos para evaluación de la anatomía intratorácica e intraabdominal, lo cual permitiría decidir sobre la realización de una prueba molecular específica para el síndrome mencionado o un panel molecular para heterotaxias y situs inversus.

PACIENTE #: 3

CARDIOPATÍA: **insuficiencia tricuspídea**

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? Diabetes tipo 1 controlada con insulina	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? No	

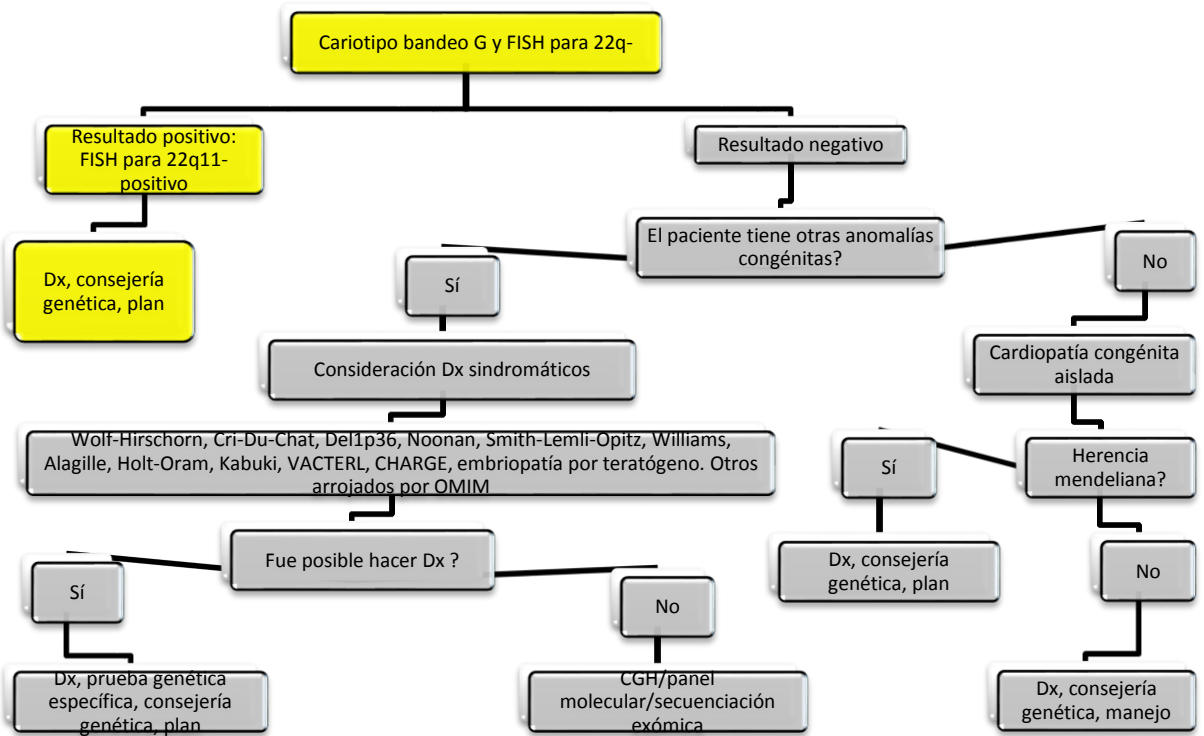


CONCLUSIÓN
 Paciente con cariotipo y FISH para 22q11- negativos, con cardiopatía congénita sin otras anomalías y sin antecedentes familiares. A pesar del reporte de diabetes materna, y el paciente no presenta fenotipo de embriopatía por diabetes materna. Se considera cardiopatía congénita aislada multifactorial. Se da consejería genética.

PACIENTE #: 4

CARDIOPATÍA: Tetralogía de fallot, CIV subaórtico con cortocircuito bidireccional, hipoplasia la válvula, el tronco, y las ramas pulmonares, acabalgamiento aórtico, hipertrofia del ventrículo derecho, DAP con cortocircuito ID, CIA tipo seno venoso con corto circuito ID

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? No	

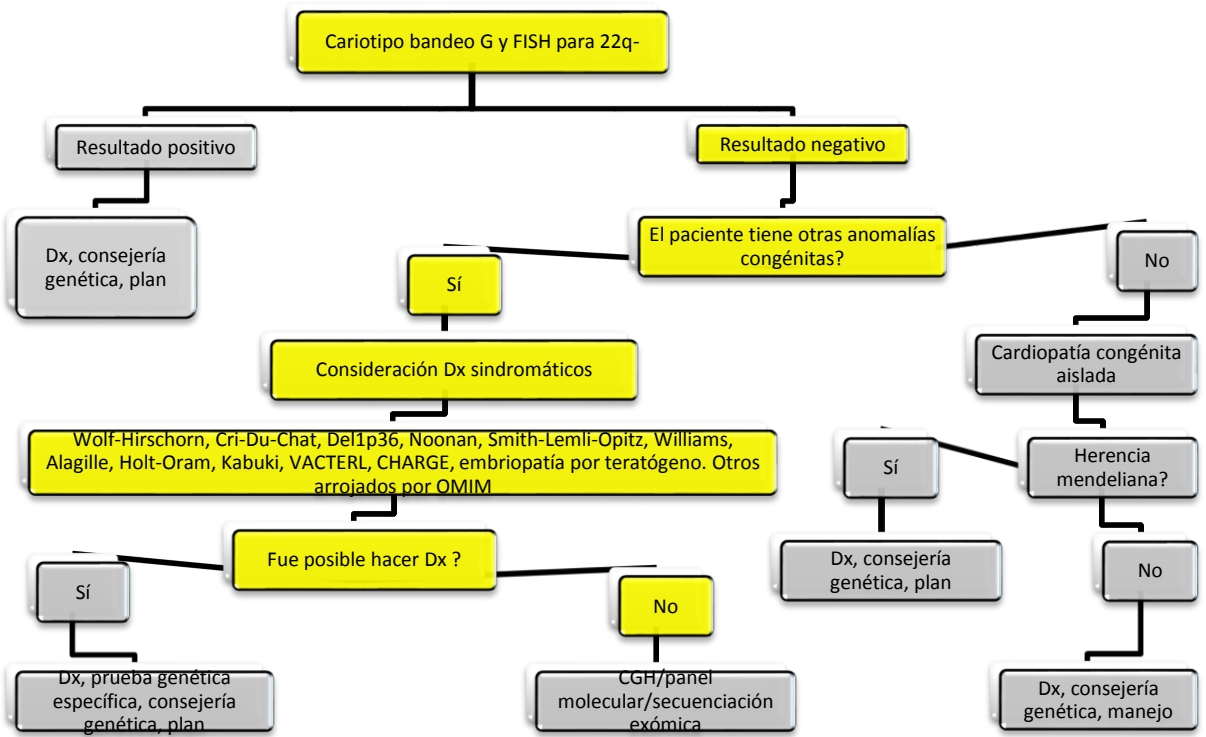


CONCLUSIÓN
 Niño con cariotipo normal y FISH para 22q11- positivo, presenta cardiopatía congénita no asociada a ningún otro hallazgo fenotípico evidente en el momento. Se explica el diagnóstico a la familia, se dan las recomendaciones según la guía internacional de síndrome de delección 22q11-, se toman muestras para realización de FISH para 22q11 a los padres, lo cual permitirá dar la consejería genética.

PACIENTE #: 5

CARDIOPATÍA: CIV perimembranosa, signos leves de hipertensión pulmonar

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? Microcefalia	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? Clinodactilia, hipoplasia de la falange media del quinto dedo de la mano izquierda, foseta preauricular derecha, dermatoglifos anormales.	

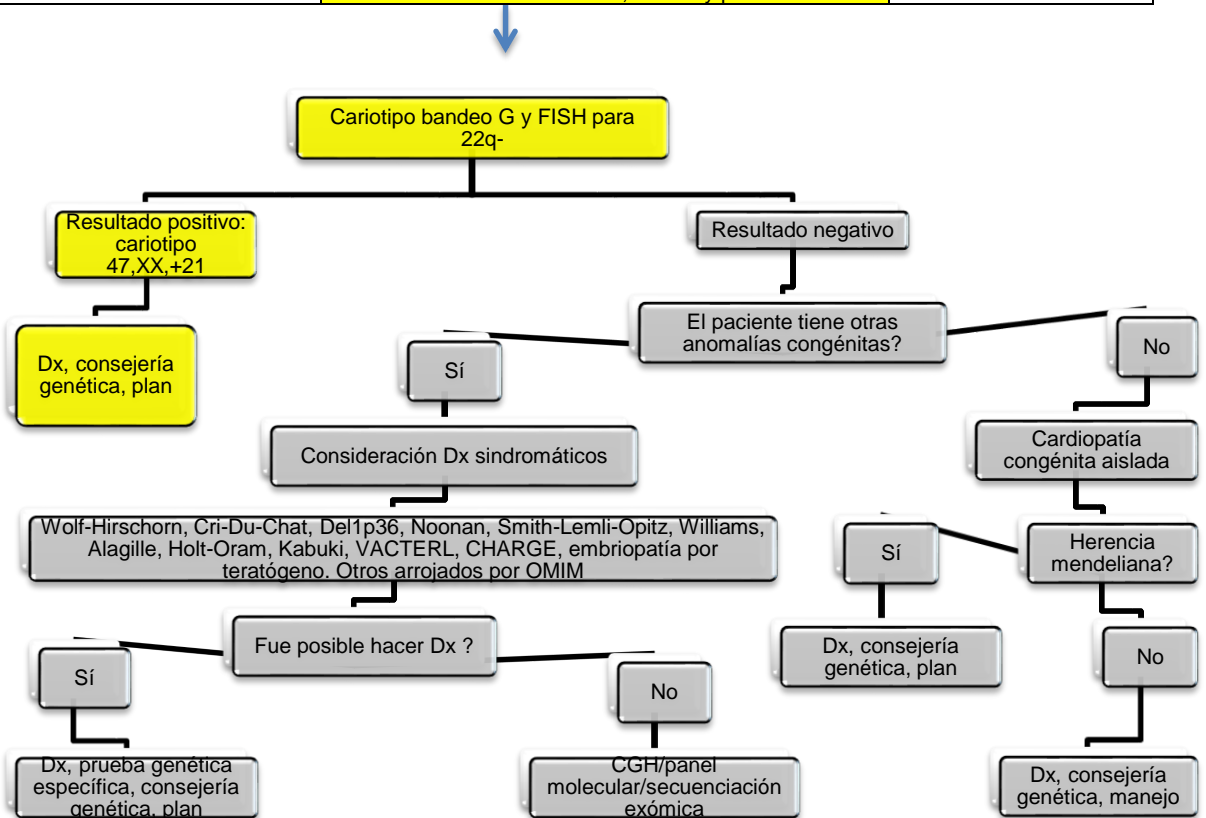


CONCLUSIÓN
 Paciente con cariotipo y FISH para 22q11- normales, con cardiopatía congénitas asociada a otras anomalías menores que no permiten clasificarlo dentro de un síndrome específico, sin antecedentes familiares. Se considera que se debe realizar estudio imagenológico de vías urinarias, y hacer seguimiento de su desarrollo neurológico, con lo cual se podría decidir sobre la solicitud de un CGH.

PACIENTE #: 6

CARDIOPATÍA: CIV 1,4 restrictiva, FOP de 2mm restrictiva

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? Cerveza en el primer mes	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? Microcefalia	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? Fascies Down, manos y pies cortos	

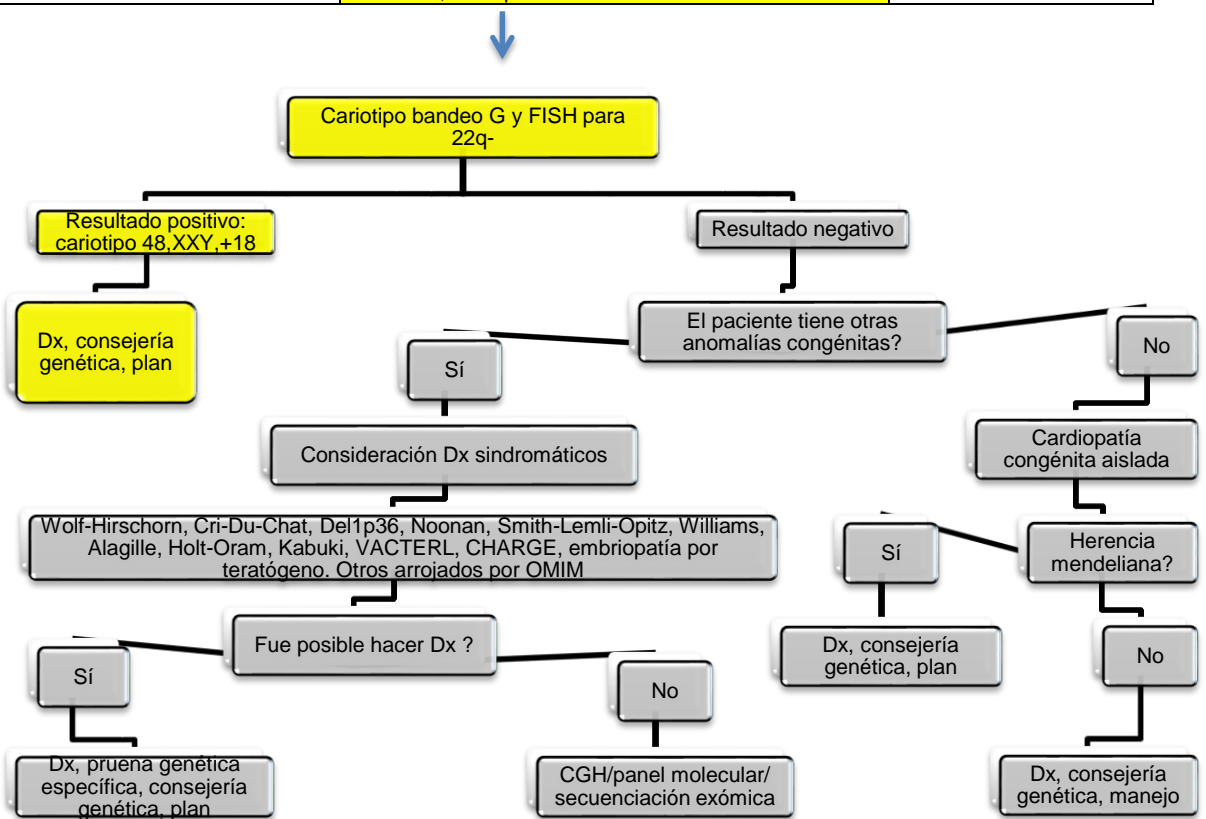


CONCLUSIÓN
 Paciente con fenotipo compatible con síndrome de Down y cariotipo 47,XX,+21 que lo confirma. Se explica el diagnóstico a la familia, se da consejería genética y se inicia manejo según guía específica para síndrome de Down.

PACIENTE #: 7

CARDIOPATÍA: estenosis de la vena pulmonar inferior izquierda, CIV sub-aórtica pequeña, disfunción sisto-diafólica biventricular, signos indirectos de hipertensión pulmonar moderada a severa, DAP

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? orejas de baja implantación, hélices sobreplegados, antihélices prominentes, cruz del hélix hipoplásica, mejillas prominentes, microstomía, mano trisómica, talón prominente	



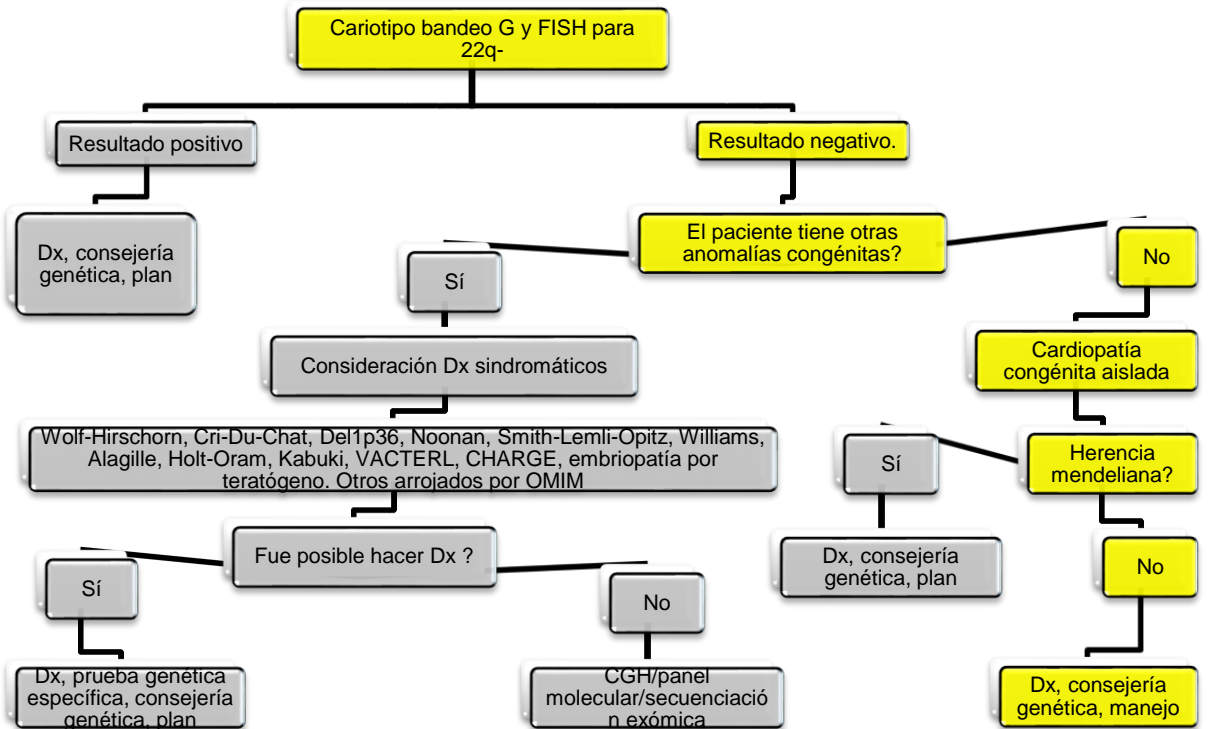
CONCLUSIÓN

Paciente con cardiopatía síndrónica, FISH para 22q11- negativo, cariotipo que muestra cromosomopatía doble: 48,XXY,+18. El paciente presenta concurrentemente síndrome de Klinefelter y trisomía 18. Se explican ambas enfermedades a la familia, se da consejería genética y se inicia manejo.

PACIENTE #: 8

CARDIOPATÍA: canal AV completo desbalanceado a la derecha

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? No	

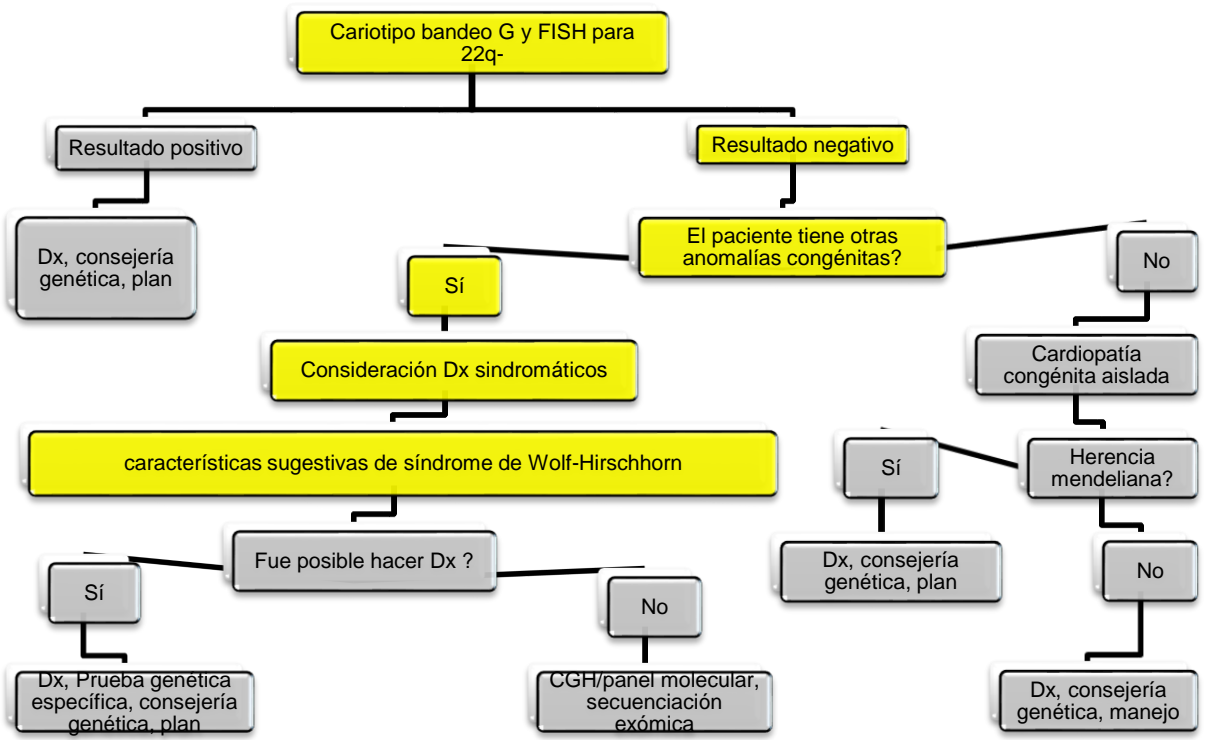


CONCLUSIÓN
 Niña con cariotipo y FISH para 22q11- negativos, sin otras anomalías congénitas, sin antecedentes familiares. Se considera cardiopatía congénita no sindrómica aislada multifactorial, se da consejería genética.

PACIENTE #: 9

CARDIOPATÍA: DAP, FOP restrictivo, insuficiencia mitral leve a moderada y tricuspídea leve, signos indirectos de disfunción miocárdica.

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? Puente nasal muy ancho, hipertelorismo ocular, punta nasal poco aparente, filtrum largo, orejas grandes con antihélices prominentes y lóbulo hipoplásico, comisuras labiales inclinadas hacia abajo	

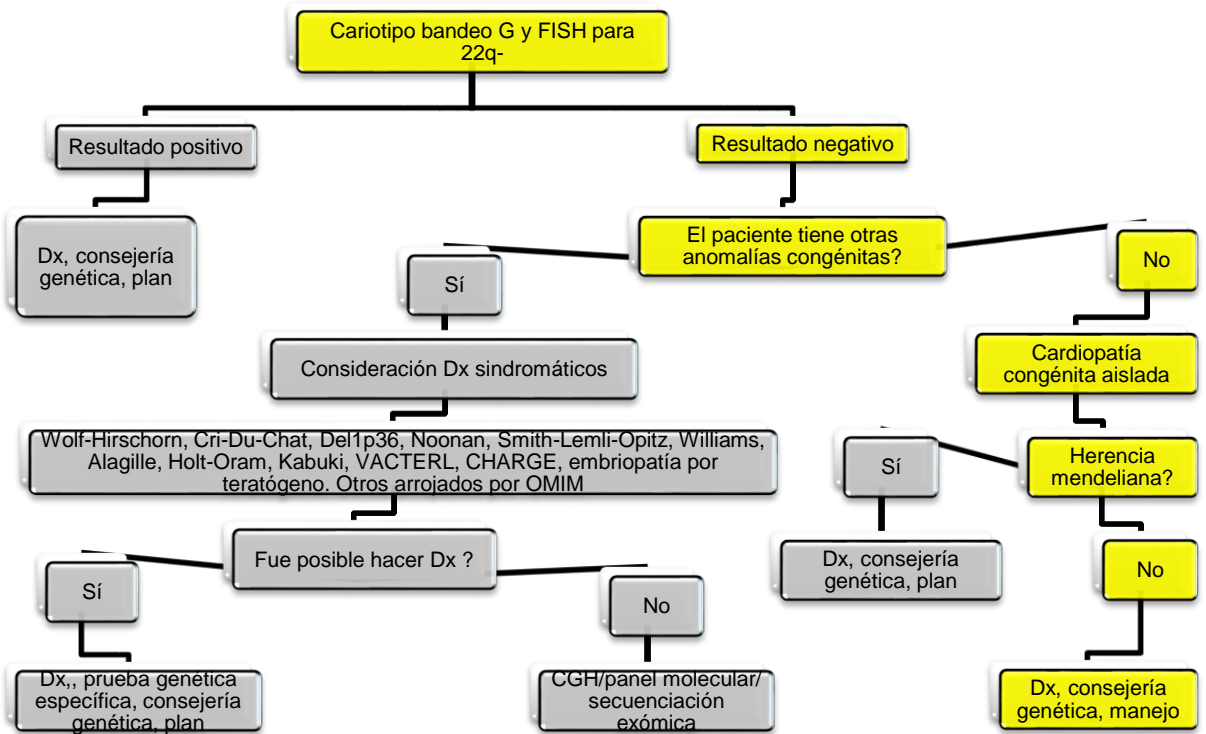


CONCLUSIÓN
 Niño, con cariotipo y FISH para 22q11 normales, con cardiopatía congénita asociada a puente nasal muy ancho, hipertelorismo ocular y comisuras labiales inclinadas hacia abajo. Se considera cardiopatía congénita sindrómica. Su fenotipo es sugestivo de síndrome de Wolf-Hirschhorn. Se recomienda valoración por oftalmología para definir mejor el fenotipo y decidir sobre la realización de prueba molecular específica de Wolf-Hirschhorn o CGH.

PACIENTE #: 10

CARDIOPATÍA: atresia tricuspídea, hipoplasia de ventrículo derecho, atresia pulmonar

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? No	

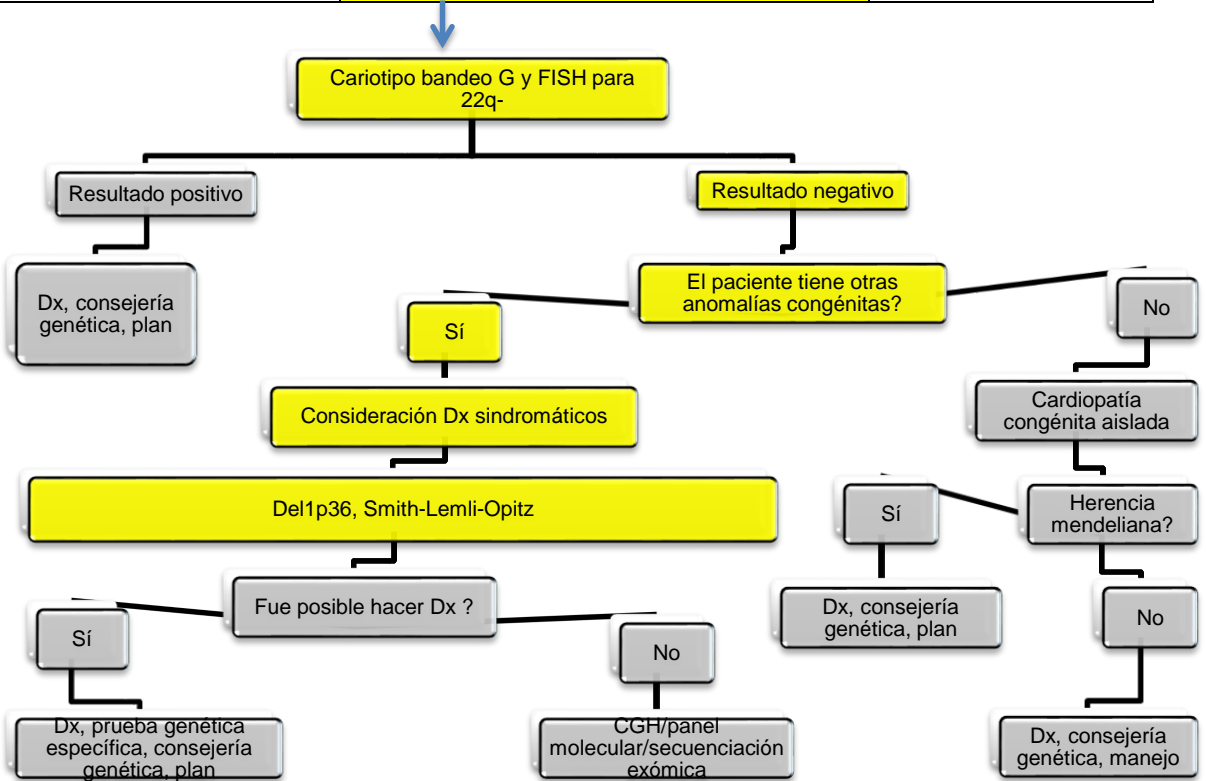


CONCLUSIÓN
 Niño, con cariotipo y FISH para 22q11- negativos, sin otras anomalías congénitas, sin antecedentes familiares. Se considera cardiopatía congénita aislada multifactorial, se da consejería genética.

PACIENTE #: 11

CARDIOPATÍA: tronco arterioso tipo 3

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? Whisky en el segundo mes	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? hirsutismo facial, en dorso y extremidades; ausencia de lóbulos de las orejas; puente nasal elevado, micrognatia, micropene	

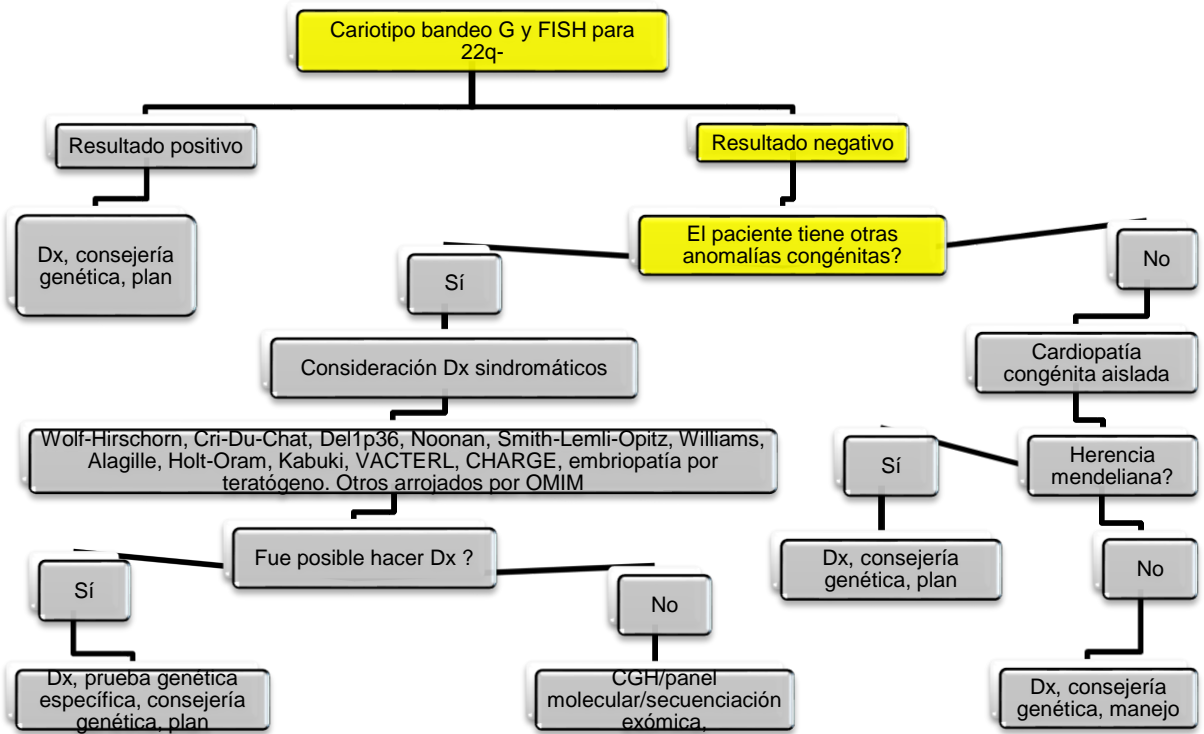


CONCLUSIÓN
 Niño, con cariotipo y FISH para 22q11- negativos, con cardiopatía congénita asociada a hirsutismo facial, en dorso y extremidades; ausencia de lóbulos de las orejas; puente nasal elevado, micrognatia y micropene. A pesar del reporte de exposición prenatal a alcohol, el paciente no presenta fenotipo de embriopatía por alcohol. Se considera cardiopatía congénita sindrómica. El compromiso genital sugiere como posibilidades diagnósticas la delección 1p36 o síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Se recomienda realizar estudios imagenológicos para evaluar anatomía del sistema nervioso central y definir mejor el fenotipo. Con esto se podría decidir acerca de la solicitud de una prueba genética para una enfermedad específica o una secuenciación exómica.

PACIENTE #: 12

CARDIOPATÍA: doble tracto de salida del ventrículo derecho, estenosis pulmonar severa, vasos transpuestos, situs inversus.

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? No	



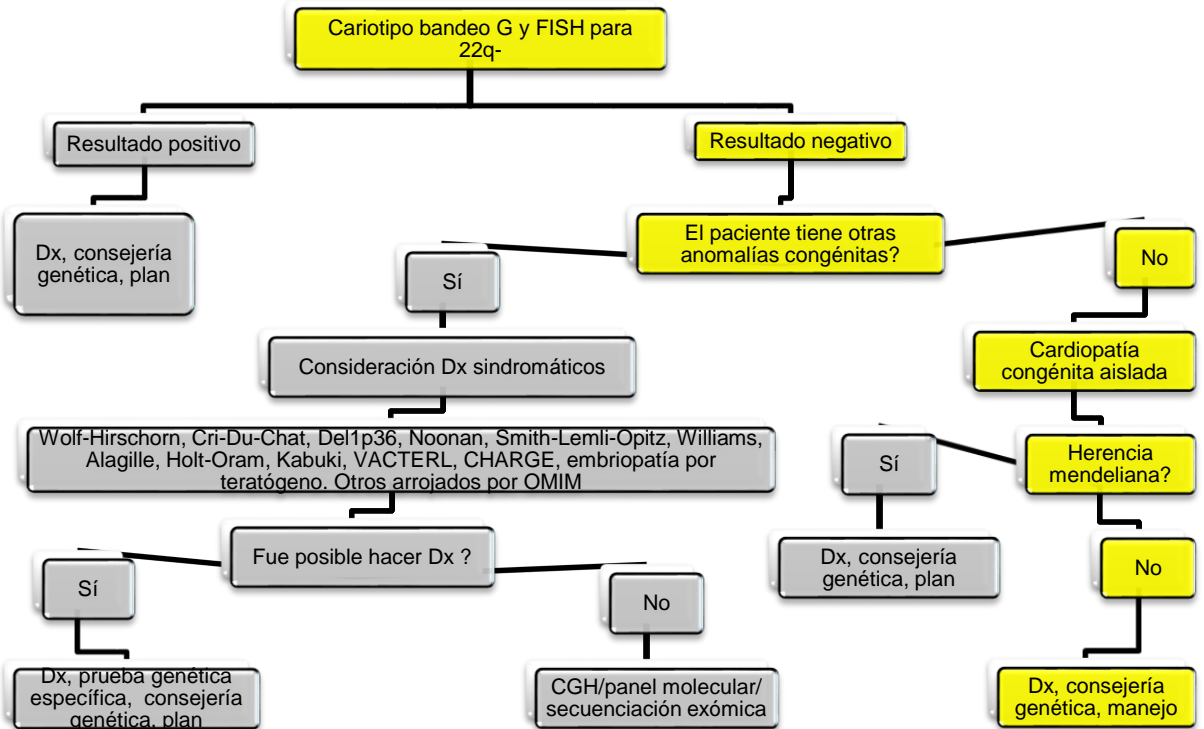
CONCLUSIÓN

Paciente con cariotipo y FISH para 22q11- negativos, con cardiopatía que implica situs inversus, sin otra anomalía evidente en el momento, se recomiendan estudios imagenológicos para evaluación de la anatomía intratorácica e intraabdominal, y realización de panel molecular para heterotaxias y situs inversus.

PACIENTE #: 13

CARDIOPATÍA: insuficiencia tricuspídea moderada.

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? Cerveza todo el embarazo	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? No	

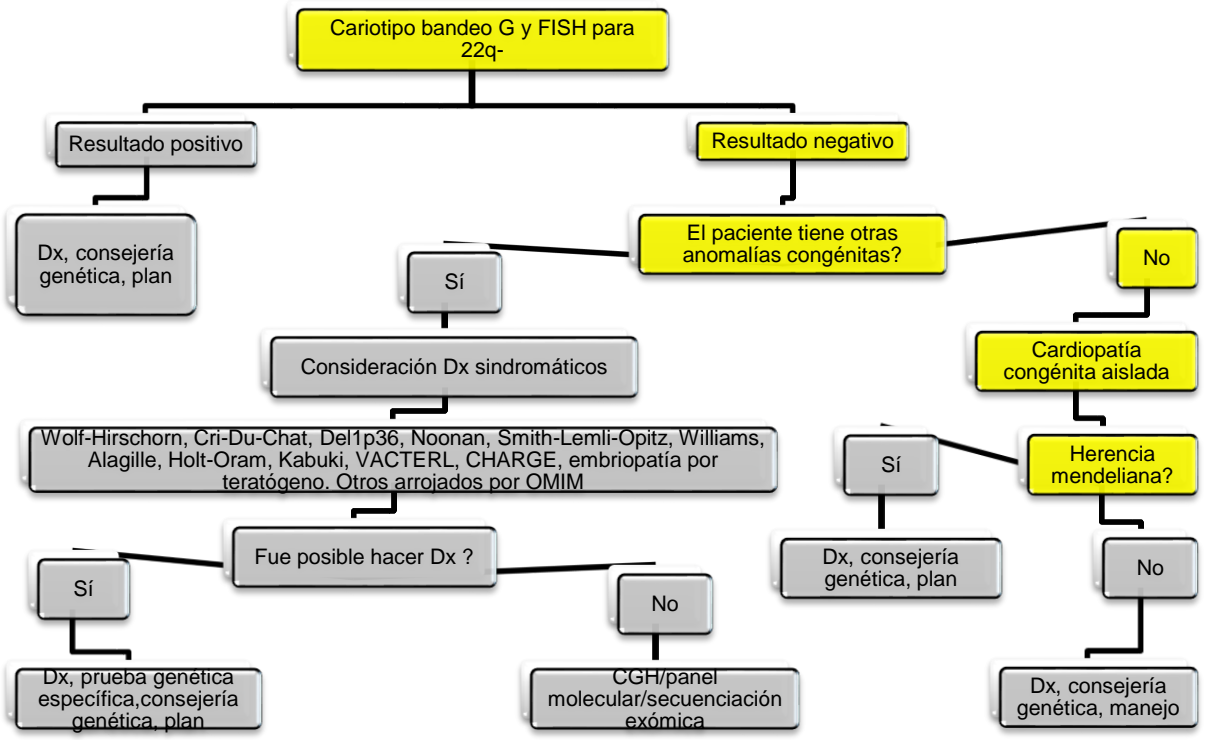


CONCLUSIÓN
 Niño con cariotipo y FISH para 22q11- negativos, con cardiopatía, sin otras anomalías congénitas, sin antecedentes familiares. A pesar del reporte de exposición prenatal a alcohol, el paciente no presenta fenotipo de embriopatía por alcohol. Se considera cardiopatía congénita aislada multifactorial, se da consejería genética.

PACIENTE #: 14

CARDIOPATÍA: válvula pulmonar levemente displásica con insuficiencia trivial y estenosis leve

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? Cerveza y whisky en el primer mes	Alteración de la talla? No	Tío materno falleció a los 9 años por cardiopatía congénita?, familiar masculino en 4° grado de consanguinidad vía materna con convulsiones, primo hermano materno con hidrocefalia
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? No	

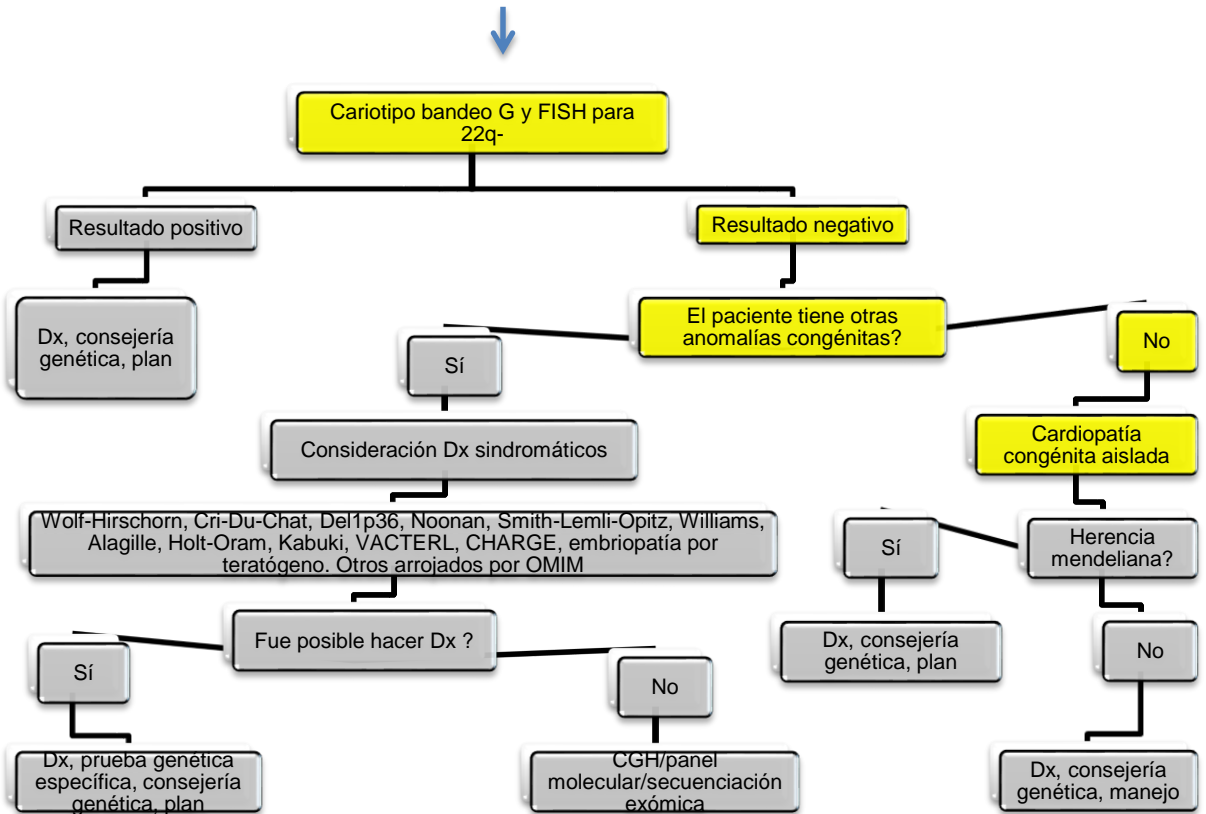


CONCLUSIÓN
 Niña con cariotipo y FISH para 22q11- negativos, con cardiopatía, sin otras anomalías congénitas. Tiene antecedente de tío materno con muerte infantil al parecer por cardiopatía congénita, y del mismo lado de la familia hay casos de hidrocefalia y convulsiones. A pesar del reporte de exposición prenatal a alcohol, la paciente no presenta fenotipo de embriopatía por alcohol. Se considera cardiopatía congénita aislada con historia familiar de difícil interpretación. Se recomienda evaluación imagenológica del sistema nervioso central para definir mejor el fenotipo y con esto decidir entre secuenciación exómica o una prueba para una enfermedad genética específica.

PACIENTE #: 15

CARDIOPATÍA: comunicación interauricular tipo os sin repercusión hemodinámica en el momento del examen, ductus arterioso persistente pequeño sin repercusión hemodinámica en el momento del examen, tronco pulmonar dilatado 18 mm

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	Hermano con sordera neurosensorial + hipopigmentación ocular + áreas hipopigmentadas en piel (síndrome de Waardenburg?)
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? No	

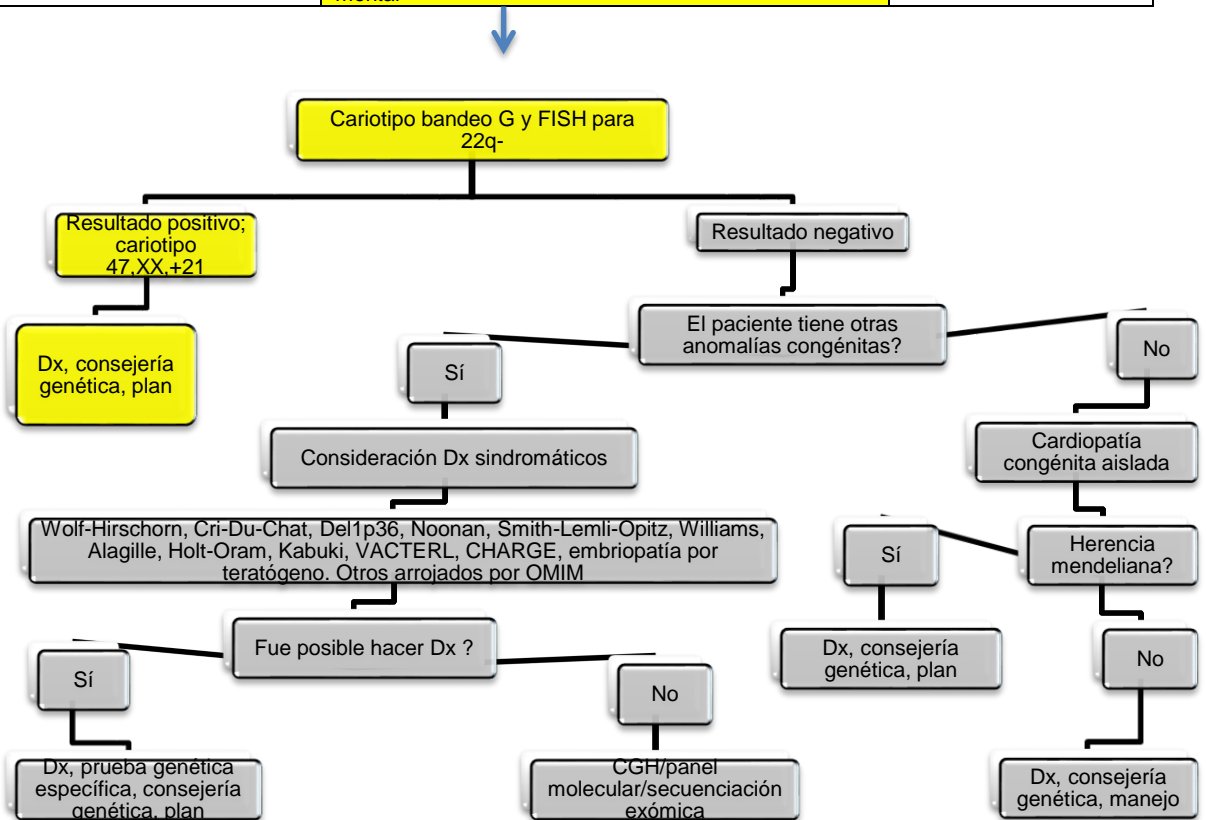


CONCLUSIÓN
 Niña con cariotipo y FISH para 22q11- normales, sin otras anomalías congénitas. Tiene hermano con características de síndrome de Waardenburg que no había sido estudiado, por lo que lo llevamos a junta de Genodermatosis en donde se concluyó que sí cumple criterios para síndrome de Waardenburg, probablemente tipo 2 por ausencia de distopia cantorum, sin embargo no se pudo clasificar en uno de los subtipos y se recomendó realizar panel molecular para síndrome de Waardenburg. Interesantemente, existe un reporte de un paciente con síndrome de Waardenburg con delección de SOX10 asociado a duplicación de pulgar y cardiopatía congénita. (180) Se considera por el momento dejar para la paciente una impresión diagnóstica de cardiopatía congénita aislada multifactorial, pero revalorar con resultados de prueba molecular del hermano, debido a la gran heterogeneidad clínica del síndrome de Waardenburg.

PACIENTE #: 16

CARDIOPATÍA: séptum interauricular aneurismático con foramen oval permeable pequeño restrictivo, comunicación interventricular perimembranosa pequeña con cortocircuito de izquierda a derecha.

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? Microcefalia	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? Fascies Down, hipotiroidismo, retraso mental	



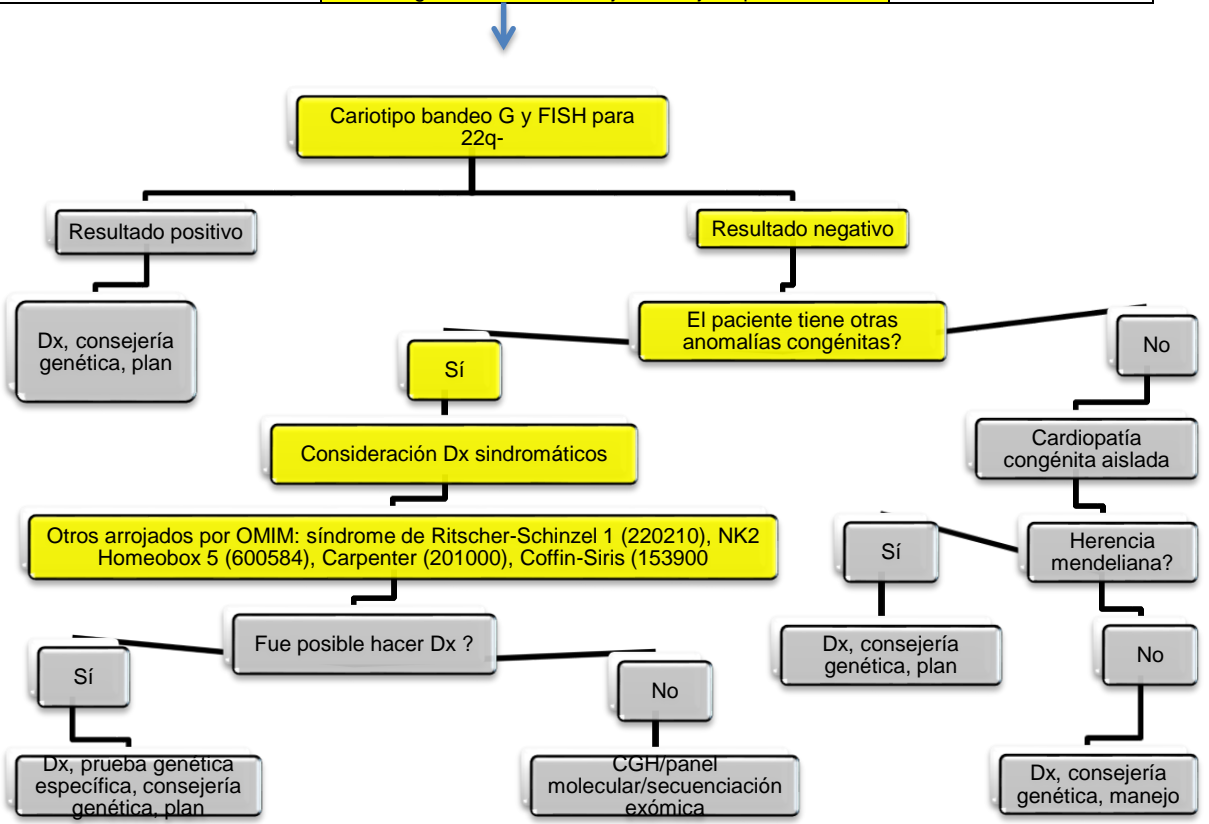
CONCLUSIÓN

Paciente con fenotipo compatible con síndrome de Down y cariotipo 47,XX,+21 que lo confirma. Se explica el diagnóstico a la familia, se da consejería genética y se inicia manejo según guía internacional específica para síndrome de Down.

PACIENTE #: 17

CARDIOPATÍA: **tetralogía de Fallot**

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? Macrocefalia	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? mielomeningocele, hidrocefalia, acortamiento del segundo metatarsiano izquierdo, dermatoglisfios anormales, orejas de baja implantación.	

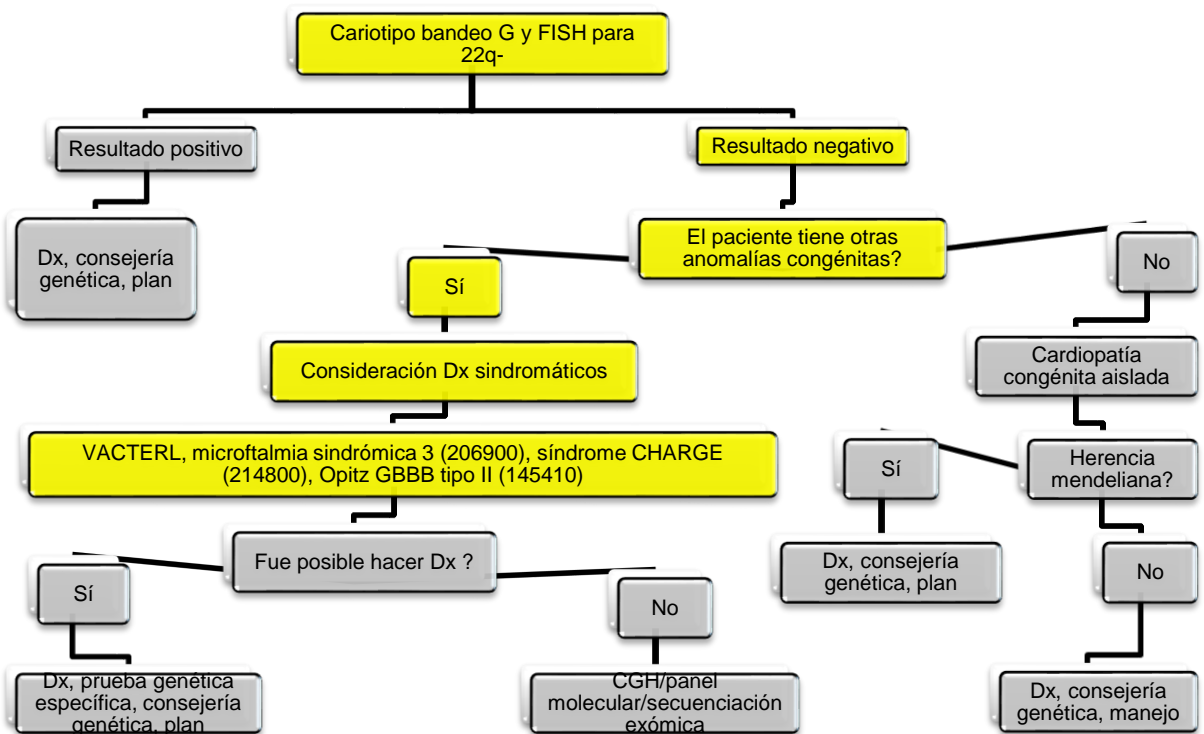


CONCLUSIÓN
 Paciente con cariotipo y FISH para 22q11 normales, con cardiopatía asociada a Arnold Chiari II. La búsqueda en OMIM arroja posibilidades como síndrome de Ritscher-Schinzel 1 (220210), NK2 Homeobox 5 (600584), Carpenter (201000), Coffin-Siris (153900). Se recomiendan estudios imagenológicos para evaluar anatomía del sistema nerviosos central, y órganos abdominopélvicos. Con estos resultados se podría decidir sobre la solicitud de una prueba para una enfermedad genética específica o una secuenciación exómic.

PACIENTE #: 18

CARDIOPATÍA: CIA

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	Primo hermano materno con coartación de la aorta, retraso del desarrollo psicomotor, reflujo gastroesofágico
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? Madre con hipotiroidismo mal controlado hasta el 2° mes de gestación	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? atresia esofágica, dientes neonatales (dos incisivos), infecciones respiratorias a repetición, orejas grandes y aladas	



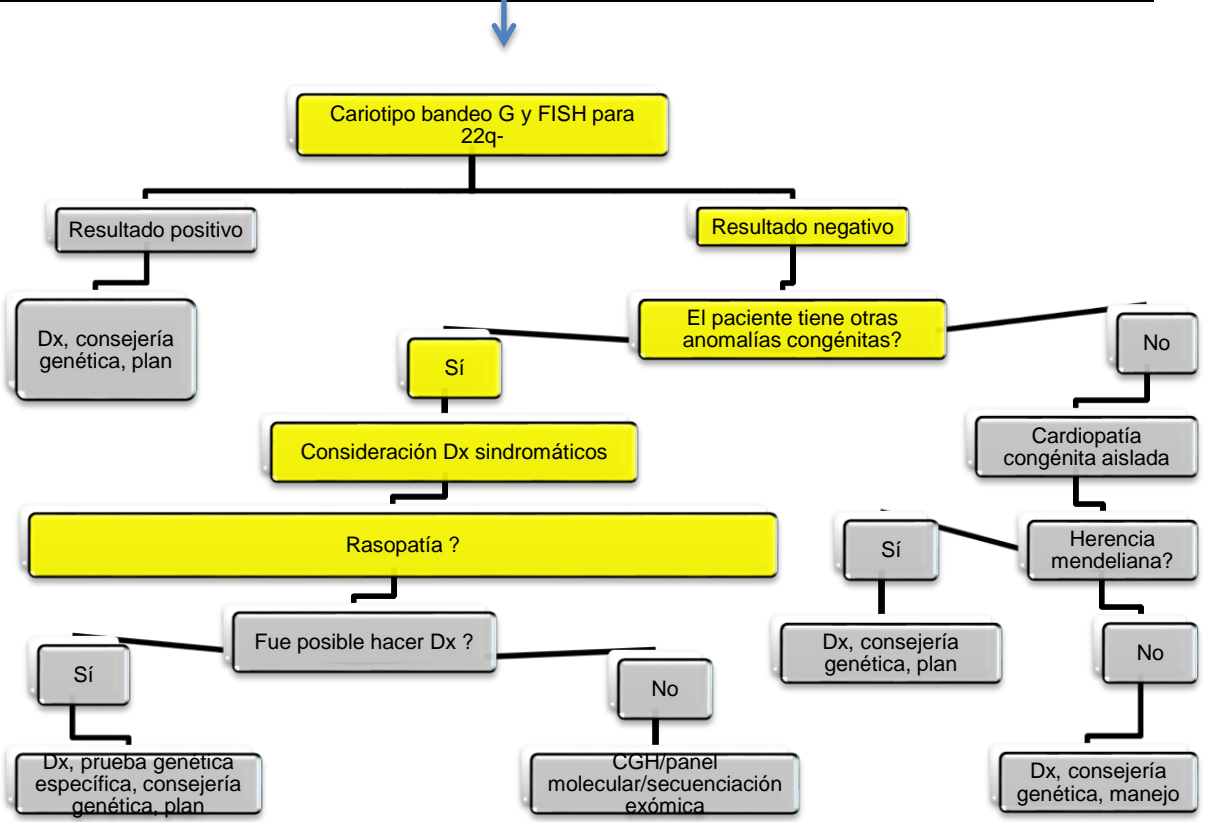
CONCLUSIÓN

Niña con cariotipo y FISH para 22q11- negativos, con cardiopatía asociada a atresia esofágica y dientes neonatales. A pesar del reporte de hipotiroidismo materno mal controlado, el paciente no presenta alteración del desarrollo psicomotor. Se considera cardiopatía congénita síndrómica. Una posibilidad es asociación VACTERL. La búsqueda en OMIM arroja resultados como microftalmia síndrómica 3 (206900), síndrome CHARGE (214800), Opitz GBBB tipo II (145410) y VATER/VACTERL (192350). Se recomienda valoración por oftalmología y estudios imagenológicos para definir anatomía del sistema nervioso central y órganos abdominopélvicos para definir el fenotipo y decidir la prueba molecular a solicitar. La presencia de primo afectado con cardiopatía y retraso del desarrollo psicomotor aumenta la probabilidad de una causa genética.

PACIENTE #: 19

CARDIOPATÍA: doble sistema cava superior, dilatación de seno coronario, persistencia de vena cava superior izquierda.

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	Hermano abortado (toxoplasmosis?), familiar en 4° de consanguinidad vía paterna con valvulopatía congénita
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? Mancha café con leche de 5 cm en cuadrante inferior izquierdo del abdomen, retraso del lenguaje	

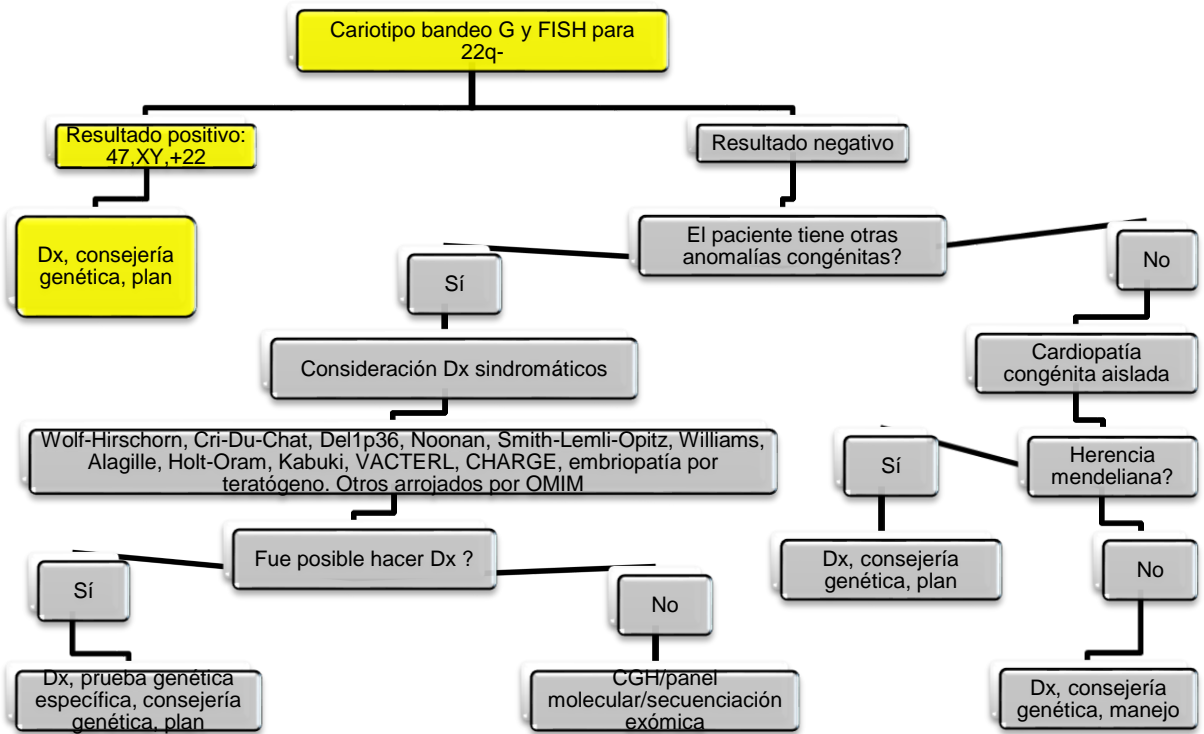


CONCLUSIÓN
 Niña con cariotipo y FISH para 22q11- negativos, con cardiopatía asociada a mancha café con leche de 5 cm en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen y retraso del lenguaje. Además antecedente de familiar en 4° de consanguinidad con valvulopatía congénita y hermano abortado con diagnóstico de toxoplasmosis. Se recomienda panel molecular para rasopatías.

PACIENTE #: 20

CARDIOPATÍA: CIV perimembranosa

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	Primo hermano paterno con fenotipo similar
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? retraso del desarrollo psicomotor, hidronefrosis bilateral, frente prominente, cejas arqueadas	



CONCLUSIÓN

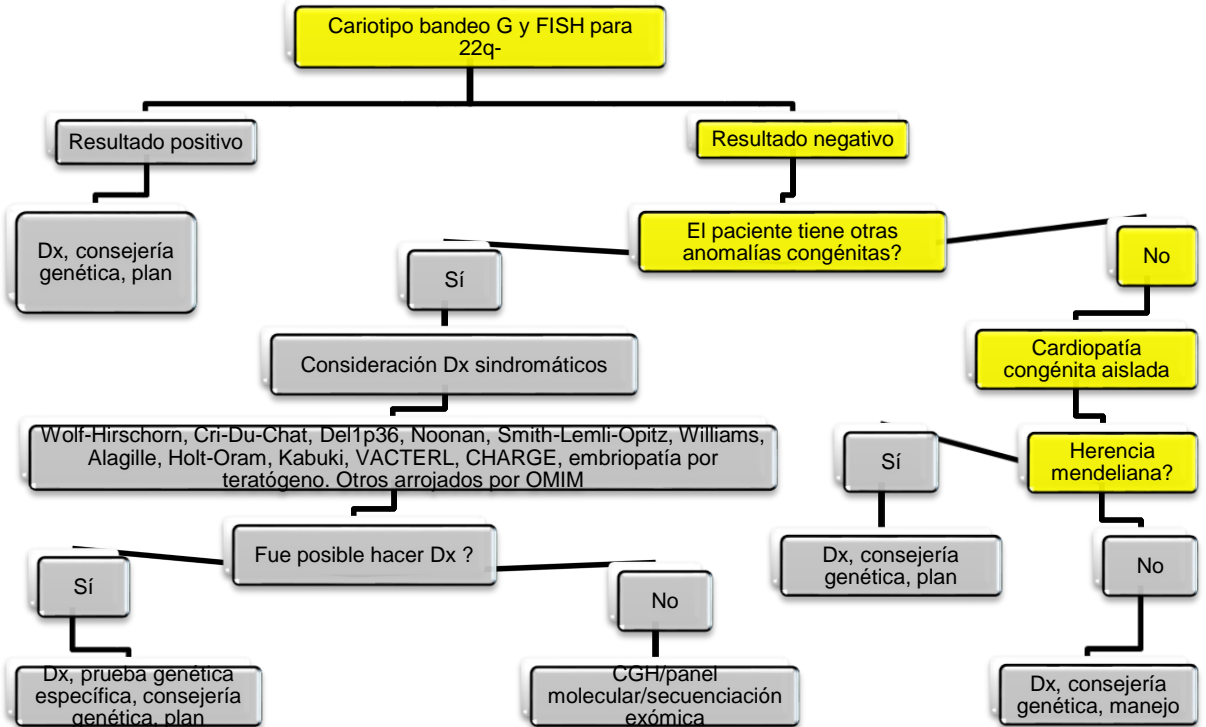
Niño con múltiples anomalías congénitas y cariotipo anormal: 47,XY,+22. Se explica el diagnóstico a la familia y se da consejería genética. Se realizó cariotipo a la madre que resultó normal. Los padres de este niño son separados y solo hemos tenido contacto con la familia materna, pero se recomienda contactar al padre para realizar cariotipo.

PACIENTE #: 21

CARDIOPATÍA: membrana subvalvular aórtica con estenosis leve-moderada a este nivel sin daño de la válvula aórtica en el momento del examen, válvula aórtica trivalva pero funcionalmente bivalva sin insuficiencia ni estenosis con adecuada apertura y cierre de sus velos, imagen de anillo vascular aórtico en la aorta torácica descendente sin verdadera coartación.



HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? Cerveza y whisky en el primer mes	Alteración de la talla? No	Dos hermanos abortados espontáneamente, tía paterna con síndrome de Down, 2 familiares por vía materna en 4° de consanguinidad con retraso mental y convulsiones (estos son 2 hermanos, hombre y mujer, hijos de padres consanguíneos)
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? No	



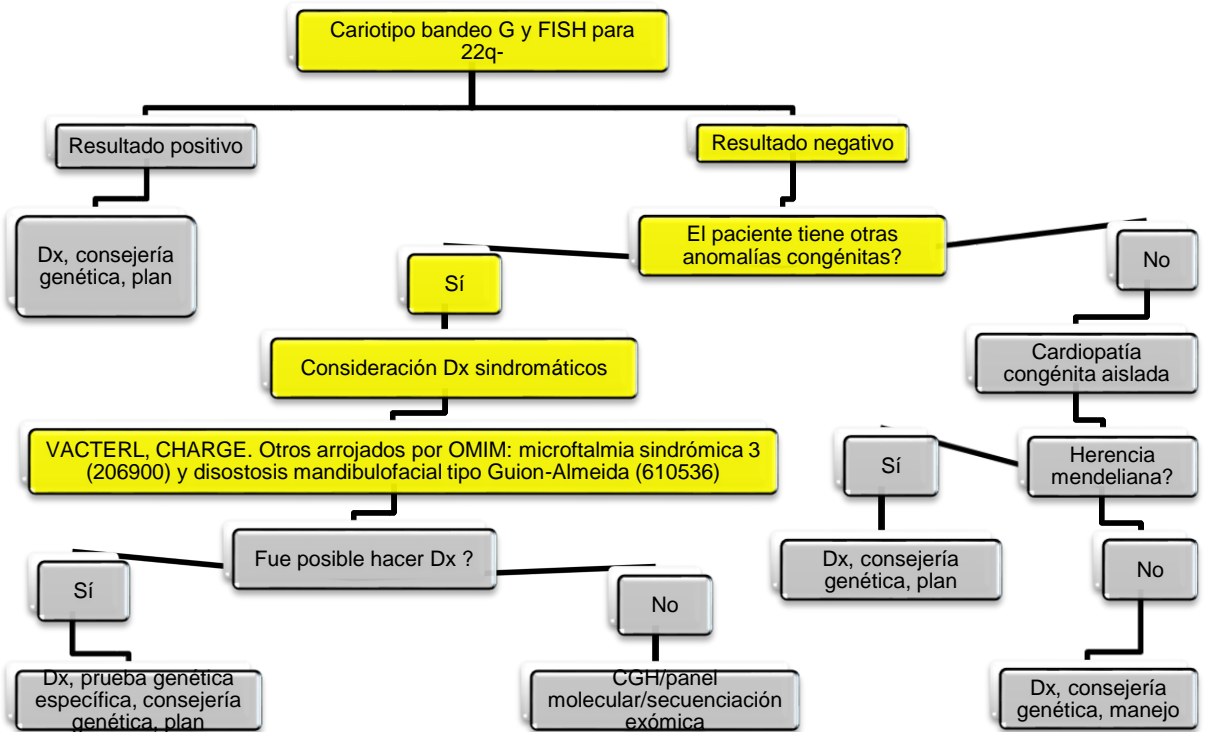
CONCLUSIÓN

Niño con cariotipo y FISH para 22q11- normales, sin otras anomalías congénitas. A pesar del reporte de exposición prenatal a alcohol, el paciente no presenta fenotipo de embriopatía por alcohol. Aunque hay antecedentes de dos familiares por vía materna en 4° de consanguinidad, estos casos parecen constituir un trastorno recesivo no asociado al fenotipo del paciente. Por el antecedente de 2 abortos previos de la madre se recomienda cariotipo a los padres. No se puede descartar la presencia de una cardiopatía autosómica recesiva que haya causado estos abortos, así que si los cariotipos de los padres son normales, una posibilidad sería realizar secuenciación exómica al paciente. Además se recomienda valoración por genética a los familiares afectados con retraso mental y convulsiones.

PACIENTE #: 22

CARDIOPATÍA: isomerismo derecho, canal AV, doble vía de salida del ventrículo derecho con vasos en mal posición, ventrículo derecho hipoplásico, aorta anterior y derecha, pulmonar posterior izquierda, CIA tipo aurícula única, ausencia de septo interventricular, tronco pulmonar hipoplásico, válvula AV única central sin estenosis ni insuficiencia vs atresia tricuspídea, pulmonar con estenosis infundibular y valvular pulmonar severa

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? Crema de whisky en el 1° trimestre	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? Atresia esofágica	



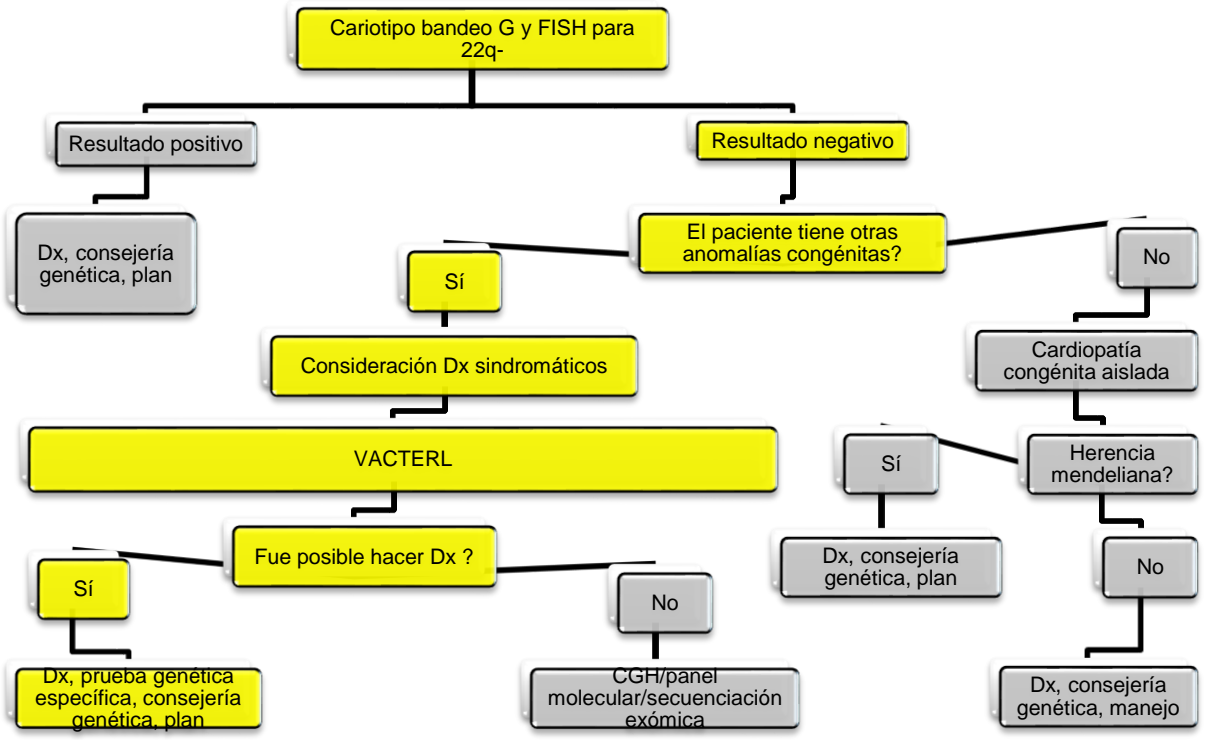
CONCLUSIÓN

Niña con cariotipo y FISH para 22q11- normales, con cardiopatía que implica isomerismo derecho asociada a atresia esofágica. A pesar del reporte de exposición prenatal a alcohol, el paciente no presenta fenotipo de embriopatía por alcohol. Se considera cardiopatía congénita síndrómica. Una posibilidad es VACTERL. La búsqueda en OMIM arroja resultados como microftalmia síndrómica 3 (206900) y disostosis mandibulofacial tipo Guion-Almeida (610536). Se recomienda valoración por oftalmología y realizar estudios imagenológicos para evaluar sistema nervioso central y anomalías asociadas a VACTERL.

PACIENTE #: 23

CARDIOPATÍA: CIA tipo OS, insuficiencia mitral moderada

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? hemangioma frontal que se extiende al ojo derecho, narinas antevertidas, pezones invertidos, megavejiga, hidronefrosis bilateral, gran masa vesical tabicada y de paredes gruesas, anasarca, atresia anal, agenesia del meato uretral, hemivértebras lumbares	

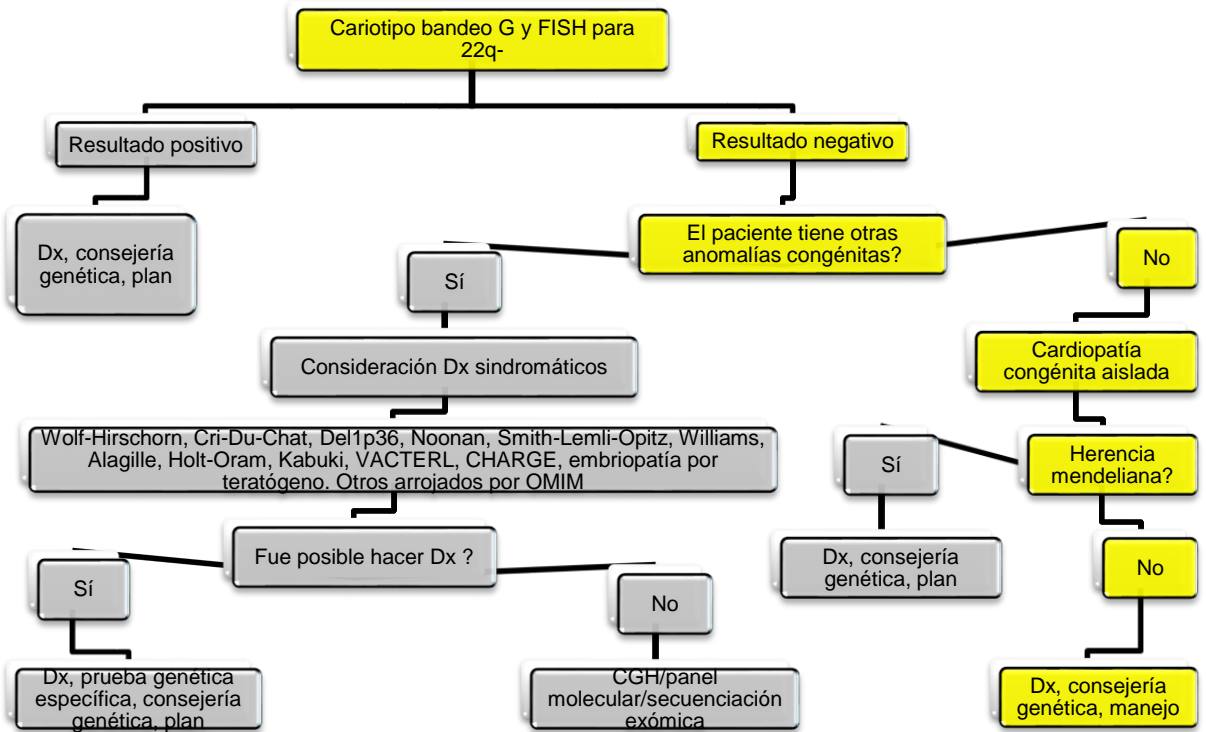


CONCLUSIÓN
 Niña con cariotipo y FISH para 22q11- normales, cardiopatía asociada a defectos vertebrales, anales y renales. Se considera que cumple criterios diagnósticos de VACTERL, se explica el diagnóstico a la familia, se da consejería genética.

PACIENTE #: 24

CARDIOPATÍA: hipoplasia del ventrículo derecho, atresia pulmonar

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? No	

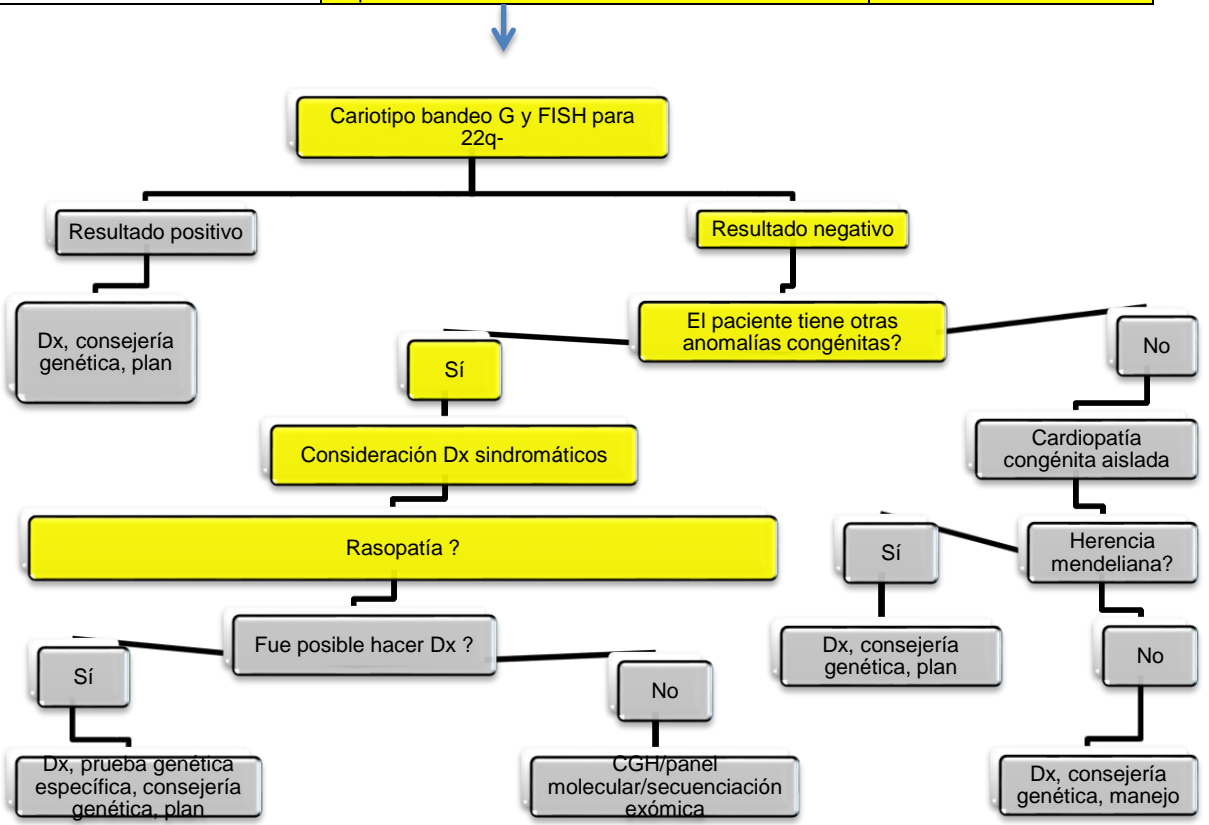


CONCLUSIÓN
 Niño con cariotipo y FISH para 22q11- normales, sin otras anomalías congénitas, sin antecedentes familiares. Se considera cardiopatía congénita aislada multifactorial. Se da consejería genética.

PACIENTE #: 25

CARDIOPATÍA: conexión venosa anómala pulmonar supracardíaca, CIA, leve dilatación del ventrículo izquierdo, dilatación de seno coronario (posible vena cava superior izquierda persistente)

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? Cerveza en el primer mes	Alteración de la talla? No	Medio-hermana paterna con luxación de cadera
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? mancha café con leche en hombro derecho de 3 cm de diámetro, nariz corta, punta nasal poco aparente, narinas antevertidas, filtrum largo y poco aparente, mejillas prominentes, criptorquidia izquierda	

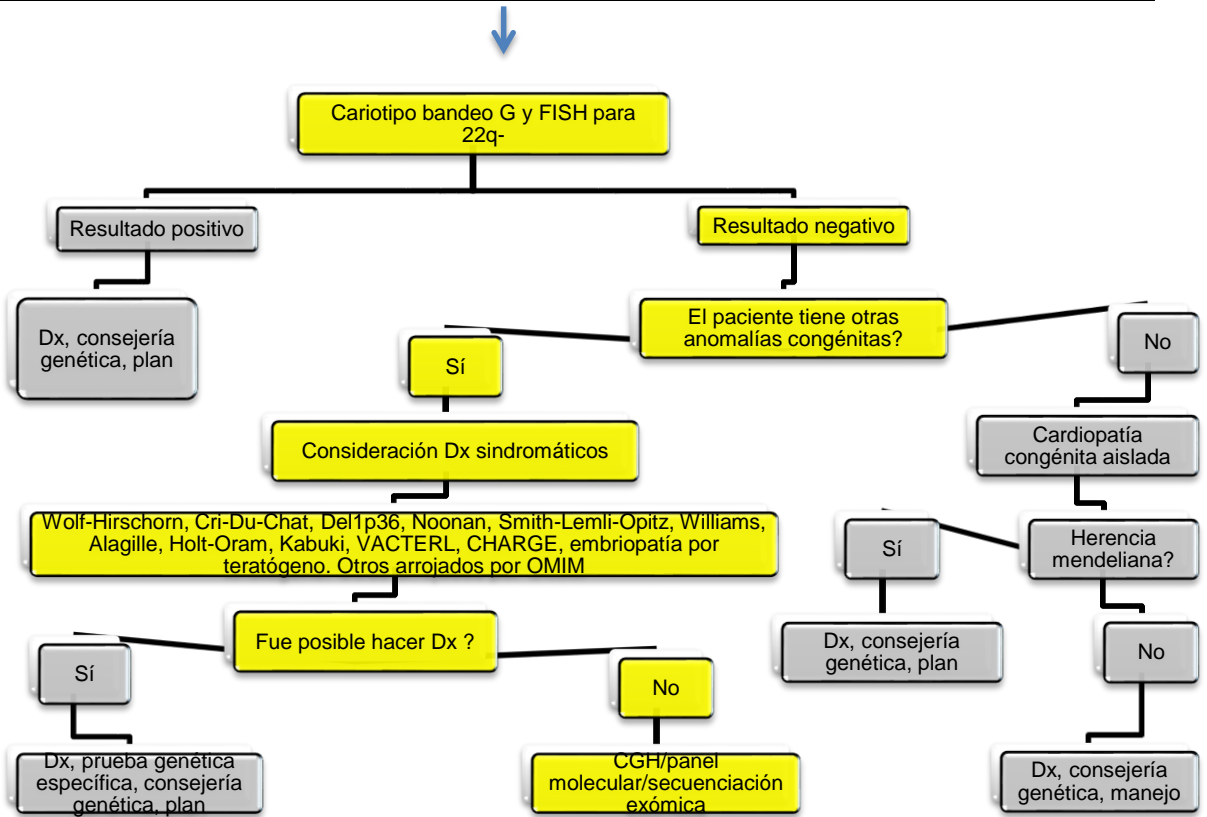


CONCLUSIÓN
 Niño, con cariotipo y FISH para 22q11- normales, con cardiopatía asociada a mancha café con leche de 3 cm en hombro derecho y una fascies especial. Se recomienda panel molecular para rasopatías. Si este resulta negativo, una posibilidad sería el síndrome de alcohol fetal debido a la combinación de cardiopatía y anomalías faciales.

PACIENTE #: 26

CARDIOPATÍA: CIV, CIA, estenosis pulmonar

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	Familia en 3° grado vía paterna con convulsiones, familiar en 5° grado vía paterna con retraso mental
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? Retraso del desarrollo psicomotor, convulsiones, autoagresión (se muerde la lengua), dolicocefalia, orejas grandes, estrabismo, labios gruesos, infecciones respiratorias a repetición, pectus excavatum, criptorquidia derecha.	

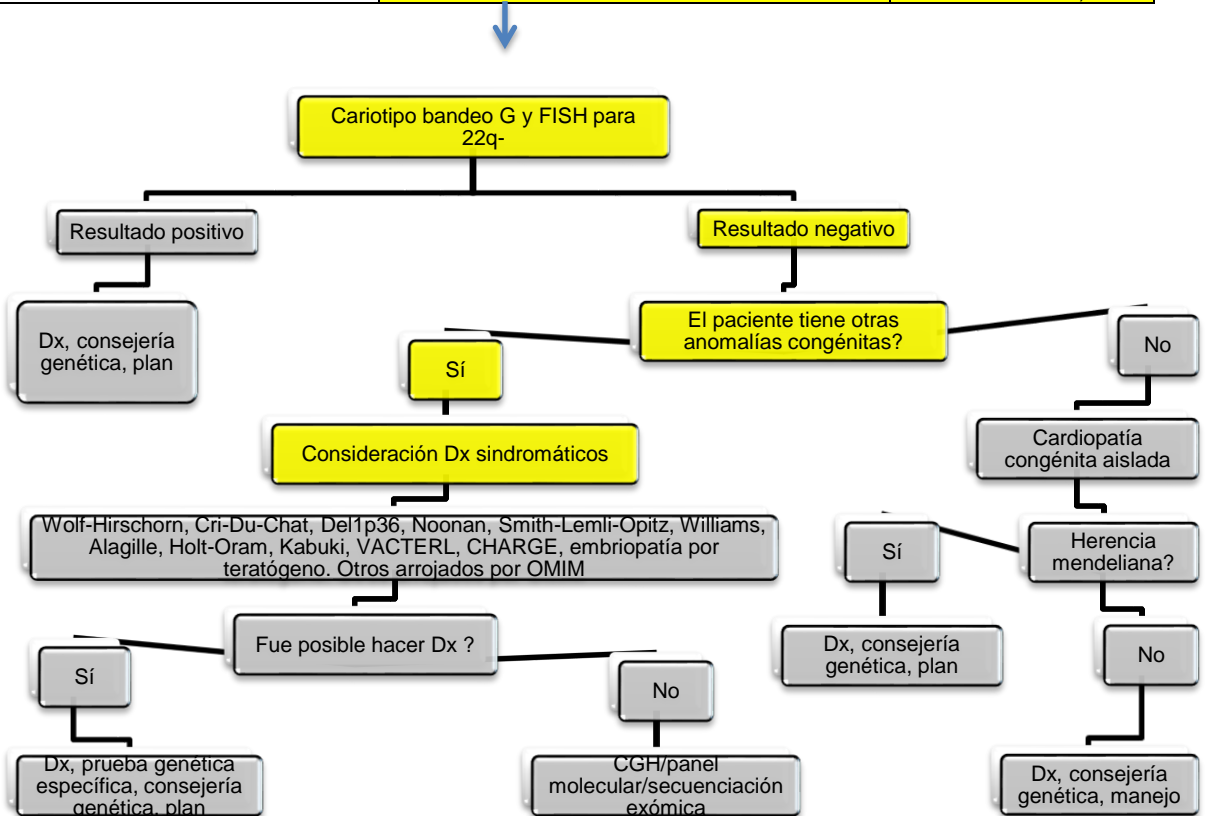


CONCLUSIÓN
 Niño con cariotipo y FISH para 22q11- normales, con cardiopatía asociada a retraso del desarrollo psicomotor y otras anomalía que no permiten hacer un diagnóstico sindrómico específico. Se recomienda estudio imagenológico de sistema nervioso central y CGH. Otra posibilidad a considerar es una rasopatía.

PACIENTE #: 27

CARDIOPATÍA: tetralogía de fallot, estenosis leve del origen de la rama pulmonar derecha

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	Familiar en 3° vía materna fallecido a los 40 días de vida al parecer por cardiopatía congénita, familiar en 3° grado vía materna con hidrocefalia y retraso del desarrollo psicomotor (este último producto de fertilización in vitro)
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? No	
	Otra anomalía? dermatitis atópica, sindactilia leve en forma de Y entre artejos 2 y 3, pene incluido.	

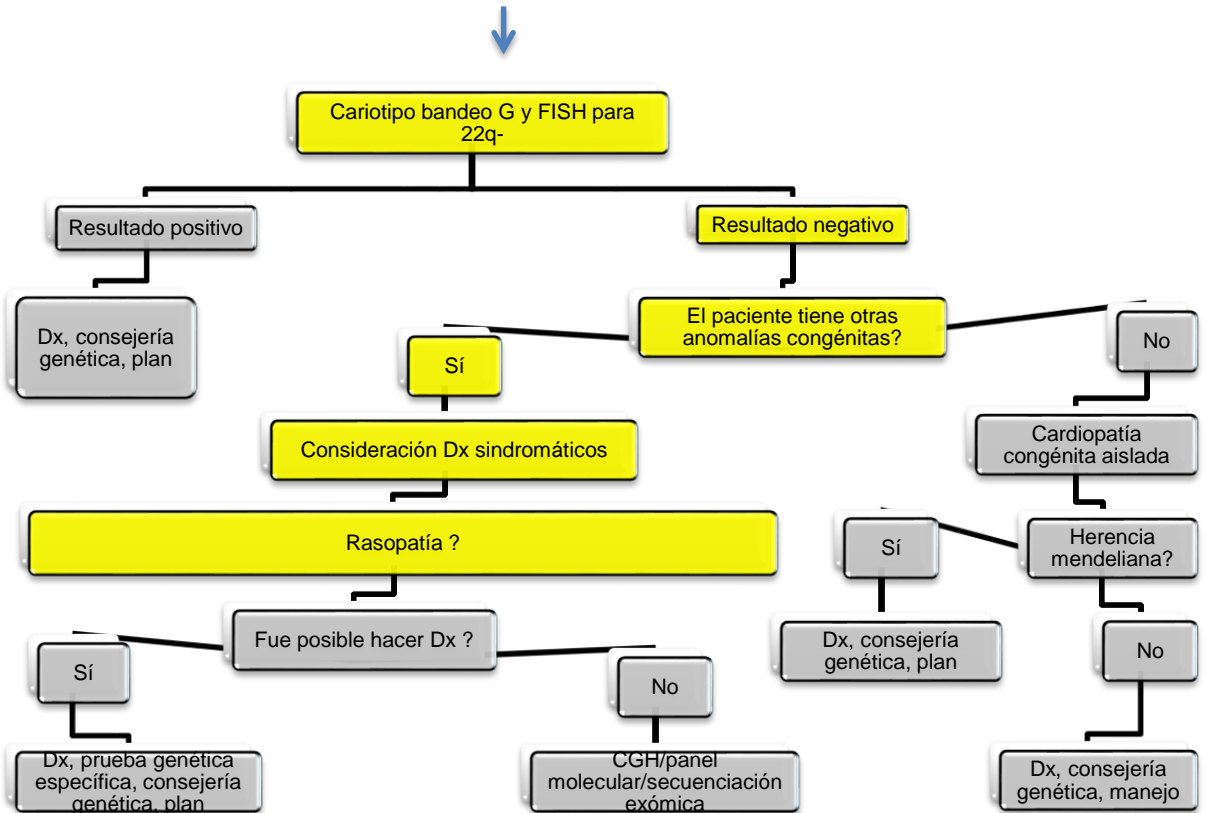


CONCLUSIÓN
 Niño con cariotipo y FISH para 22q11- negativos, con cardiopatía asociada sindactilia leve de artejos 2-3 y pene incluido. Como posibilidades están Smith-Lemli-Opitz y CHARGE. Se recomienda realizar estudios de audición para definir fenotipo y posteriormente decidir prueba genética adecuada.

PACIENTE #: 28

CARDIOPATÍA: estenosis pulmonar y foramen oval permeable

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo? No	Alteración de la talla? No	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo? No	Alteración del peso? No	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? No	Alteración del perímetro cefálico? No	
Rubéola en el embarazo? No	Voz nasal/paladar hendido submucoso? No	
Prematurez? No	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar? No	
	Defecto óseo radial? No	
	Polidactilia? NNo	
	Otra anomalía? ictericia neonatal (ecografía de hígado y vías biliares normal), nariz ancha, manchas café con leche pequeñas	

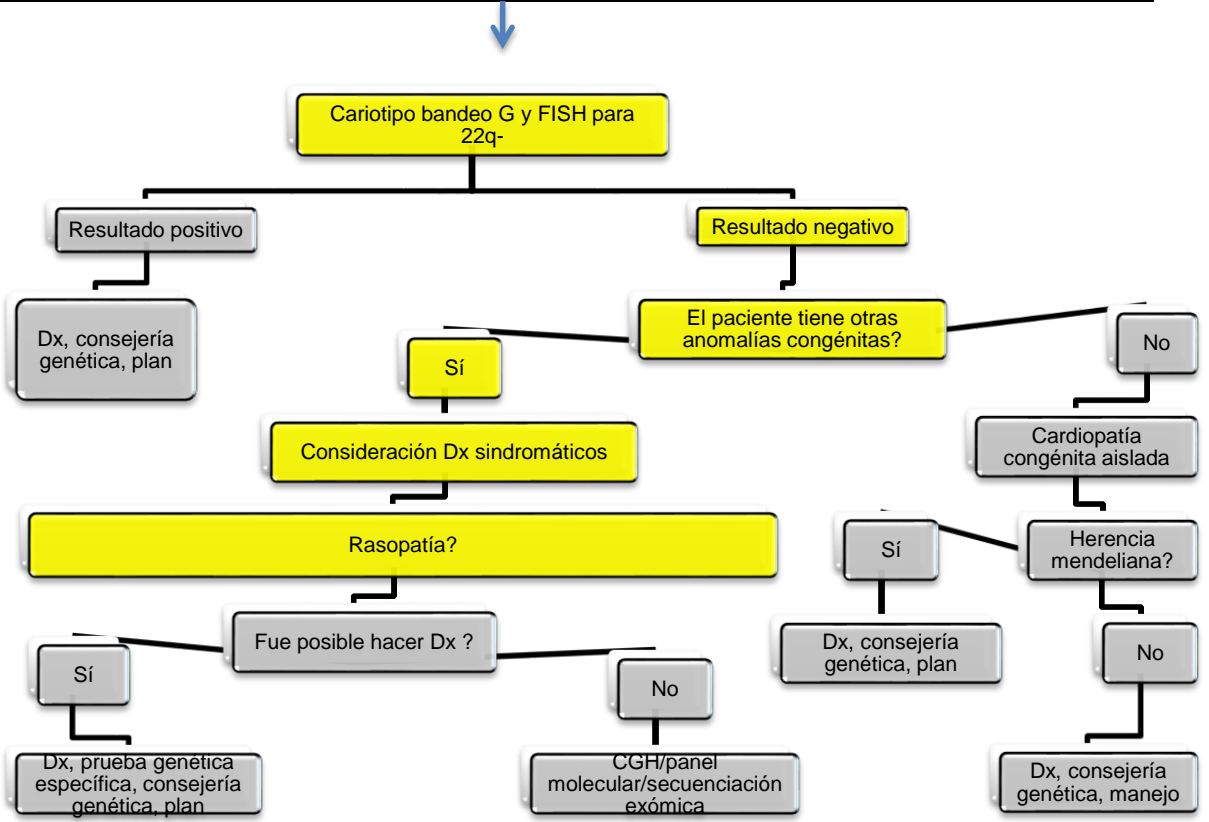


CONCLUSIÓN
 Niño con cariotipo y FISH para 22q11- normales, nariz ancha, manchas café con leche pequeñas. Se recomienda panel molecular para rasopatías.

PACIENTE #: 29

CARDIOPATÍA: anomalía de Ebstein, insuficiencia tricuspídea

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo?	Alteración de la talla?	Padre con quistes renales bilaterales simples
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo?	Alteración del peso?	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico? Diabetes gestacional manejada con dieta	Alteración del perímetro cefálico?	
Rubéola en el embarazo?	Voz nasal/paladar hendido submucoso?	
Prematurez?	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar?	
	Defecto óseo radial?	
	Polidactilia?	
	Otra anomalía? pielectasia izquierda, dos manchas café con leche menores a 1cm en el abdomen	

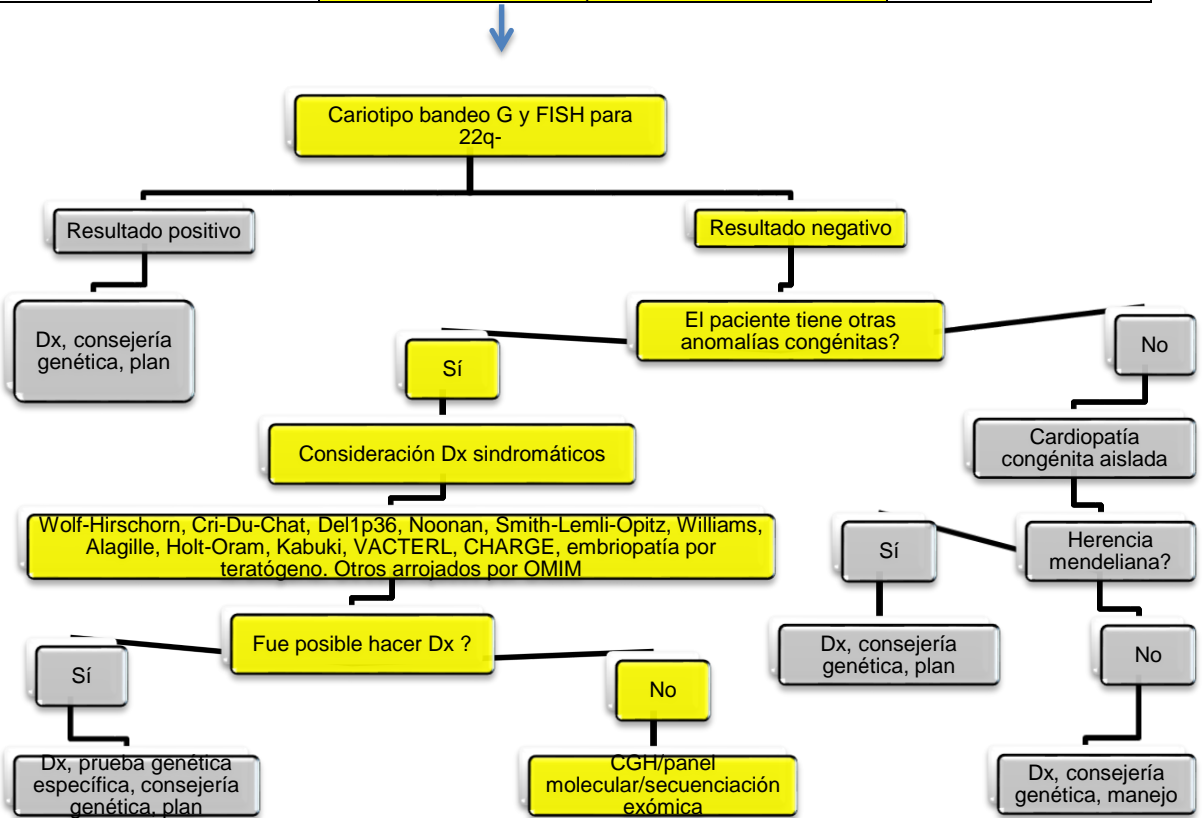


CONCLUSIÓN
 Niño con cariotipo y FISH para 22q11- negativos, con cardiopatía asociada a pielectasia izquierda y manchas café con leche en abdomen. A pesar del reporte de diabetes materna, el paciente no presenta fenotipo de embriopatía por diabetes materna. Se recomienda realizar panel molecular para rasopatías.

PACIENTE #: 30

CARDIOPATÍA: coartación de aorta, hipertensión pulmonar, comunicación interauricular tipo os pequeña con cortocircuito de izquierda a derecha.

HISTORIA CLÍNICA		
Anamnesis	Fenotipo	Antecedentes familiares
Alcohol en el embarazo?	Alteración de la talla?	No
Anticonvulsivantes, litio o ác. Retinoico en el embarazo?	Alteración del peso?	
Madre con diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico?	Alteración del perímetro cefálico?	
Rubéola en el embarazo?	Voz nasal/paladar hendido submucoso?	
Prematurez?	Hipoplasia del pulgar y la eminencia tenar?	
	Defecto óseo radial?	
	Polidactilia?	
	Otra anomalía? Agenesia del cuerpo calloso, secuestro del lóbulo inferior derecho pulmonar	



CONCLUSIÓN
 Niño con cariotipo y FISH para 22q11- normales, con cardiopatía asociada a agenesia del cuerpo calloso y secuestro pulmonar. Los hallazgos fenotípicos no son sugestivos de algún síndrome específico. Se recomienda CGH.

ANEXO 4: CUESTIONARIO DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y EXPOSICIONALES

CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-GENÉTICA Y SOCIODEMOGRÁFICA DE UN GRUPO DE PACIENTES MENORES DE 6 AÑOS CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA DE LA CIUDAD DE CALI, COLOMBIA

CUESTIONARIO DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y EXPOSICIONALES

INFORMACIÓN DE LA ENTREVISTA

Consecutivo de la Entrevista

Número de Identificación de la Madre

Nombre de la Institución

Nombre del Entrevistador

Fecha

Hora de Inicio

Hora de Finalización

Duración total de la entrevista (minutos)

Comentarios

IDENTIFICACIÓN - PRODUCTO DE LA GESTACIÓN

Especificar la siguiente información sobre el nacimiento (N) o terminación (T)

1b - Sexo

- Masculino

- Femenino
- Intersexo

1c - Fecha de N o T:

N (Nacimiento) o T (Terminación)

1d - Lugar de N o T :

Institución

Ciudad / Corregimiento

Departamento

1 - INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA DE LA MADRE

1b - Fecha de Nacimiento

1c - Lugar de Nacimiento:

Ciudad - Corregimiento

Departamento

País

1d - Dirección actual:

Barrio

1e - Número Telefónico:

Teléfono Residencial

Teléfono Trabajo

Celular

- No tiene teléfono

1f - ¿Cuál es su estado civil actual?

1g - ¿Vive actualmente con su pareja?

1h - Cuantos años aprobó usted en:

Primaria (Años Lectivos)

1 2 3 4 5

Secundaria (Años Lectivos)

1 2 3 4 5 6

Técnico (Semestres)

1 2 3

Tecnológica (Semestres)

1 2 3 4

Universitaria Pre grado (Semestres)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Universitaria Post grado (Semestres)

1	2	3	4
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Ninguno
- No Responde (NR)

Otro - ¿Cuál?

1i - ¿Actualmente se encuentra afiliada a algún servicio de salud?

¿Cuál?

Diligencia el Coordinador:

1j - ¿Práctica o profesa alguna religión?

¿Cuál?

1k - De acuerdo con su cultura o rasgos físicos, usted se reconoce como:

Otra - ¿Cuál?

2 - INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA DEL PADRE

2b - Fecha de Nacimiento:

2c - Lugar de Nacimiento:

Ciudad/ Corregimiento

Departamento:

País

2d - Dirección actual:

Barrio

2e - Número telefónico:

Teléfono Residencial

Teléfono Trabajo

Celular

No tiene teléfono

2f - Cuántos años aprobó el padre en:

Nota: Si accedió a educación superior anotar semestres aprobados

1 2 3 4 5

Primaria (Años Lectivos)

Secundaria (Años Lectivos)

1 2 3 4 5 6

Técnica (Semestres)

1 2 3

Tecnológica (Semestres)

1 2 3 4

Universitaria Pre grado (Semestres)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Universitaria Post grado (Semestres)

1	2	3	4
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Ninguno
- No Responde (NR)

3 - DATOS DE CONTACTO DE OTRA PERSONA

Nota: Tratar de obtener al menos un dato de contacto, ya sea la dirección o alguno de los números telefónicos. En caso que necesitemos contactarla a usted, cuál persona que viva en Cali sabría dónde podemos encontrarla?

3b - Parentesco

3c - Dirección actual:

Barrio

3d - Número Telefónico:

Teléfono Residencial

Teléfono Trabajo

Celular

4 - DETERMINACIÓN DE FECHAS Y CALENDARIO

Como lo mencioné anteriormente, para responder las preguntas que le haré, le solicitaré que empiece a pensar en los tres (3) meses antes de que se embarazara, así como los tres (3) primeros meses del embarazo. Para facilitar el

proceso de recordación, relacionaremos la fecha en que quedó embarazada con épocas y eventos importantes del país y la región.

* Eventos de interés - (C) Concepción

** Periodo de interés respecto a la fecha de concepción (-1,-2,-3) Trimestre pre concepcional (+1,+2,+3) Primer trimestre de la concepción (+4,+5,+6) Segundo trimestre de la gestación (+7,+8,+9) Tercer trimestre de la gestación

Celebraciones de Referencia

Periodo**

*Eventos de interés - (N) Nacimiento o (T) Terminación

** Periodo de interés respecto a la fecha de Concepción (-1,-2,-3) Trimestre pre concepcional (+1,+2,+3) Primer trimestre de la concepción (+4,+5,+6) Segundo trimestre de la gestación (+7,+8,+9) Tercer trimestre de la gestación

Celebraciones de Referencia

Periodo**

Determinación de la fecha de concepción: señale los campos después de los literales para identificar los criterios utilizados

4 a) - Fecha última menstruación (FUM)

FUM Confiable:

Fecha de concepción por FUM

4 b) - Fecha primera ecografía

ECO Confiable:

Fecha de concepción por ECO

4 c) Edad gestacional por examen físico:

Fecha de concepción por EF

4 d) FECHA DE CONCEPCIÓN DEFINIDA PARA EL ESTUDIO

5 - Información sobre la vivienda y el hogar

Ahora le voy a preguntar sobre algunas características de su casa y las personas que viven con usted.

5 a) La casa donde vive es:

Valor del arrendamiento:

5 b) Desde qué mes y año vive en la dirección actual? - Nota: no aplica si ha vivido siempre en la misma casa

5 c) El techo de la vivienda está hecho principalmente de (si es mixto seleccione el material predominante en dormitorios):

¿Otro? (especifique material) :

5 d) Las paredes de la vivienda están hechas de (si es mixto seleccione el material predominante en dormitorios):

¿Otro? (especifique material):

5 e) El piso de la vivienda está hecho principalmente de (si es mixto seleccione el material predominante en la cocina) :

¿Otro? (especifique material):

5 f) El patio de la casa tiene suelo expuesto?

5 g) El antejardín tiene el suelo expuesto?

5 h) Con cuáles de estos servicios públicos cuenta la vivienda?

- Agua
- Energía
- Teléfono
- Gas (Domicilario)

5 i) Cuántos espacios para dormir tiene la vivienda?

5 j) Cuántas personas viven en la CASA actualmente?

Cuántas son MENORES de 18 años?

Cuántas son MAYORES de 18 años?

5 k) NOTA: para las siguientes preguntas considere HOGAR al grupo de personas que viven bajo el mismo techo y comen de la misma olla. - ¿Quiénes forman su HOGAR?

1. Nombre

1.1 Parentesco:

1.1 Sexo

- Masculino
- Femenino
- A
- M

1.3 Edad

2. Nombre

2.1 Parentesco

2.1 Sexo

- Masculino
- Femenino
- A
- M

2.3 Edad

3. Nombre

3.1 Parentesco

3.2 Sexo

- Masculino
- Femenino
- A
- M

3.3 Edad

4. Nombre

4.1 Parentesco

4.2 Sexo

- Masculino
- Femenino
- A
- M

4.3 Edad

5. Nombre

5.1 Parentesco

5.2 Sexo

- Masculino
- Femenino
- A
- M

5.3 Edad

6. Nombre

6.1 Parentesco

6.2 Sexo

- Masculino
- Femenino
- A

- M

6.3 Edad

7. Nombre

7.1 Parentesco

7.2 Sexo

- Masculino
- Femenino
- A
- M

7.3 Edad

8. Nombre

8.1 Parentesco

8.2 Sexo

- Masculino
- Femenino
- A
- M

8.3 Edad

9. Nombre

9.1 Parentesco

9.2 Sexo

- Masculino
- Femenino
- A
- M

9.3 Edad

10. Nombre

10.1 Parentesco

10.2 Sexo

- Masculino
- Femenino
- A
- M

10.3 Edad

5l) Quién es el (la) jefe del hogar?

- Usted
- Su cónyuge
- Su padre

- Su madre
- Other:

5m) Mas o menos cuánto dinero entró al hogar el último mes?

- Menos de 30.000
- De 30.001 a 59.000
- De 60.000 a 99.000
- De 100.000 a 199.000
- De 200.000 a 299.000
- De 300.000 a 399.000
- De 400.000 a 499.000
- De 500.000 a 599.000
- De 600.000 a 699.000
- De 700.000 a 799.000
- De 800.000 a 899.000
- De 900.000 a 999.000
- Más de 1.000.000
- No Sabe
- No Responde

5n) Cuántas personas aportan económicamente al hogar?

5 o)Parentesco de las personas que aportan en el hogar?

- Usted

- Su papá
- Su mamá
- Cónyuge
- Su(s) Hermano (a)
- No responde
- Otro:

6 - Información del lugar de residencia en el periodo PERICONCEPCIONAL

Nota: si existe más de un lugar de residencia, registrar todos, en el espacio en blanco para cada una de las siguientes preguntas empleando literales sucesivos (a,b,c,d...) en las preguntas 6b y 6c.

6a) Durante el periodo comprendido entre (-3) y (+3) después de quedar embarazada, usted vivió en la misma casa donde está actualmente?

- Si
- No

6b) Dónde vivió durante los 3 (tres) meses ANTES de quedar embarazada?

6.1 Dirección:

6.2 Barrio

6.3 Ciudad (Aplica si es fuera de Cali)



6.4 ¿cuántos meses(años) vivió en esa dirección?

6.5 ¿cuántos espacios para dormir tenía la vivienda?

6.6 ¿cuántas personas, incluyéndose usted, vivían en la CASA?

6.7 la principal causa por la que cambió de residencia fue:

- Dificultad para encontrar medios de subsistencia
- Riesgo o consciencia de desastre natural
- Amenaza para su vida, su libertad o su integridad
- Necesidades de educación
- Razones familiares
- Motivos de salud
- No sabe
- No responde
- Other:

Si en la pregunta anterior la principal causa de cambio de residencia fue un motivo de salud, especifique :

SECCIÓN B-SALUD MATERNA

Durante esta entrevista le haré preguntas acerca de sus actividades entre 3 meses antes del embarazo y la fecha de finalización de este embarazo (FFE). Le haré

preguntas acerca de enfermedades que haya tenido y de varios tipos de medicina y remedios que haya usado. Por favor, incluya todas las medicinas recetadas por un profesional médico y aquellas que haya recibido sin receta, ya sea de tiendas o parientes y también hierbas y remedios caseros

7 - DIABETES

7.1 ¿alguna vez le informó un médico que usted tenía diabetes, (incluyendo diabetes del embarazo), a veces llamada diabetes mellitus o azúcar en la sangre?

- Si
- No
- No sabe

7.2 ¿Qué tipo de diabetes tuvo usted?

- 1. Diabetes Gestacional, es decir, solamente durante el embarazo?
- 2. Diabetes dependiente de insulina, llamada tipo I o Juvenil.
- 3. Diabetes no dependiente de insulina, llamada tipo II o diabetes del adulto
- 4. No sabe

7.3 ¿En qué mes y año fue diagnosticada?

7.4 ¿Ha usado alguna vez insulina?

- Si
- No

7.5 ¿A qué edad en años comenzó a usar la insulina?

7.6 ¿Ha estado usando la insulina en forma continua desde entonces?

- Si
- No

7.7 ¿Cuándo dejó de usarla?

Edad (Años)

7.8 ¿Usó o tomo alguna medicina o remedio aparte de la insulina para la diabetes o para complicaciones de diabetes entre (-3) y (FFE)?

- Si
- No

7.9 ¿Cuál (es) medicina o remedios usó o tomó?

M1 . NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M1. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M1. Cantidad

M1. Duración

M2. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M2. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M2. Cantidad

M2. Duración

M3 .NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M3. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M3. Cantidad

M3. Duración

M4. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M4. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M4. Cantidad

M4. Duración

8 - Hipertensión Arterial

8.1 ¿alguna vez le informó un médico que usted tenía la presión alta?

- Si
- No
- No sabe

8.2 ¿Qué edad en años tenía usted cuando le dijeron que tenía la presión alta?

8.3 ¿Tuvo la presión alta durante este embarazo?

- Si
- No

8.4 ¿Durante qué meses tuvo la presión alta?

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

8.5 ¿Usó o tomó alguna medicina o remedio para la presión alta entre (-3) y (FFE)?

- Si
- No

8.6 ¿Cuál (es) medicina o remedios usó o tomó?

M1 . NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M1. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M1.Cantidad

M1.Duración

M2 . NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M2. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M2. Cantidad

M2. Duración

M3 . NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M3. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M3. Cantidad

M3. Duración

M4 . NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M4. Frecuencia

- Diaria
- Semanal

- Mensual

M4. Cantidad

M4. Duración

9- Convulsiones o Ataques

9.1 ¿Ha tenido ataques de convulsiones alguna vez?

- Si
- No
- No sabe

9.2 ¿alguna vez le informó un médico que usted tenía epilepsia?

- Si
- No
- No sabe

9.3 ¿Qué edad en años tenía cuando le dijeron que tenía epilepsia?

9.4 ¿uso o tomo alguna medicina o remedio para la epilepsia entre (-3) y (FFE)?

- Si
- No

9.5 ¿Durante qué meses tuvo convulsiones o ataques?

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2

- P3
- T2
- T3

9.6 ¿Cuál (es) medicina o remedios usó o tomó?

M1 . NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M1. Frecuencia

- Diaria
- Mensual
- Semanal

M1. Cantidad

M1. Duración

M2 . NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M2. Frecuencia

- Diaria
- Mensual
- Semanal

M2. Cantidad

M2. Duración

M3 . NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M3. Frecuencia

- Diaria
- Mensual
- Semanal

M3. Cantidad

M3. Duración

M4 . NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M4. Frecuencia

- Diaria
- Mensual
- Semanal

M4. Cantidad

M4. Duración

10- Enfermedad Respiratoria

10.1 ¿Entre (-3) y (FFE), tuvo episodios de gripa o resfriados?

- Si
- No
- No sabe

10.2 ¿Fue la infección/enfermedad diagnosticada por un médico?

- Si
- No

10.3 ¿Cuándo estuvo enferma tuvo fiebre?

- Si
- No

10.4 ¿Durante qué meses tuvo los episodios de gripa o resfriado?

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

10.5 ¿usó o tomo alguna medicina o remedio para la gripa o resfriado entre (-3) y (FFE)?

- Si
- No

10.6 ¿Cuál (es) medicina o remedios usó o tomó?

M1 . NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M1. Frecuencia

- Diaria
- Mensual
- Semanal

M1. Cantidad

M1. Duración

M2. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M2. Frecuencia

- Diaria
- Mensual
- Semanal

M2. Cantidad

M2. Duración

M3. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M3. Frecuencia

- Diaria
- Mensual
- Semanal

M3. Cantidad

M3. Duración

M4. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M4. Frecuencia

- Diaria
- Mensual

- Semanal

M4. Cantidad

M4. Duración

11 - Otras Infecciones

¿Entre (-3) y (FFE), Tuvo alguna de las siguientes enfermedades?

	Si	No
11.1 ¿Infección del riñón, de la vejiga o infección urinaria?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11.2 ¿Enfermedad pélvica inflamatoria?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11.3 ¿Fue la infección/enfermedad diagnosticada por un médico?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11.4 ¿Cuando estuvo enferma tuvo fiebre?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11.5 ¿Durante qué meses tuvo esta(s) infección (es)?

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

11.6 ¿usó o tomo alguna medicina o remedio para esta(s) infección(es) entre (-3) y (FFE)?

- Si
- No

11.7 ¿Cuál (es) medicina o remedios usó o tomó?

M1 . NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M1 . Frecuencia

- Diaria
- Mensual
- Semanal

M1 . Cantidad

M1 .Duración

M2. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M2. Frecuencia

- Diaria
- Mensual
- Semanal

M2. Cantidad

M2. Duración

M3. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M3. Frecuencia

- Diaria

- Mensual
- Semanal

M3. Cantidad

M3. Duración

M4. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M4. Frecuencia

- Diaria
- Mensual
- Semanal

M4. Cantidad

M4. Duración

12. Otras Fiebres

¿Entre (-3) y (FFE), Tuvo alguna fiebre que no hemos mencionado incluyendo alguna causada por bronquitis, pulmonía, una infección u otra enfermedad?

- Si
- No
- No sabe

12.1 ¿Fue la infección/enfermedad diagnosticada por un médico?

	Si	No
F1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
F2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
F3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

12.2 ¿Tuvo ronchas o brote con alguna de éstas?

- Si
- No

12.3 ¿Durante qué meses tuvo los episodios de infección?

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

12.4 ¿Usó o tomo alguna medicina o remedio para la fiebre?

- Si
- No

12.5 ¿Cuál (es) medicina o remedios usó o tomó?

M1. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M1. Frecuencia

- Diaria
- Mensual
- Semanal

M1. Cantidad

M1. Duración

M2. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M2. Frecuencia

- Diaria
- Mensual
- Semanal

M2. Cantidad

M2. Duración

M3. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M3. Frecuencia

- Diaria
- Mensual
- Semanal

M3. Cantidad

M3. Duración

M4. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M4. Frecuencia

- Diaria
- Semanal

- Mensual

M4. Duración

M4. Cantidad

13. Otras enfermedades

13.1 ¿Entre (-3) y (FFE), Tuvo alguna otra enfermedad que no hemos mencionado, como enfermedades crónicas, enfermedades transmitidas sexualmente o venéreas?

- Si
- No

13.2 ¿Cuál fue la causa de la enfermedad?

E1

E2

E3

13.3 ¿La enfermedad fue diagnosticada por un médico?

	Si	No
E1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
E2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
E3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

13.3 ¿Durante qué meses tuvo estas enfermedades?

- B3
- B2
- B1
- P1

- P2
- P3
- T2
- T3

13.4 ¿Usó o tomo alguna medicina o remedio para estas enfermedades?

- Si
- No

M1. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M1. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M1. Cantidad

M1. Duración

M2. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M2.Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M2.Cantidad

M2. Duración

M3. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M3. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M3. Cantidad

M3. Duración

M4. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M4. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M4. Cantidad

M4. Duración

14. Heridas

14.1 ¿Entre (-3) y (FFE), Resultó usted herida?. Por ejemplo, por accidente de automóvil, una caída o resultó herida por otra persona?

- Si
- No

- No sabe

14.2 ¿Qué tipo de herida o lesión tuvo usted?

H1

H2

H3

14.3 ¿Durante qué meses recibió las lesiones?

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

14.4 ¿usó o tomó alguna medicina o remedio para las lesiones?

- Si
- No

14.5 ¿Cuál (es) medicina o remedios usó o tomó?

M1. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M1. Frecuencia

- Diaria

- Semanal
- Mensual

M1. Cantidad

M1. Duración

M2. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M2.Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M2.Cantidad

M2.Duración

M3. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M3. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M3. Cantidad

M3. Duración

M4. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M4. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M4. Cantidad

M4. Duración

15. Cirugías

15.1 ¿Entre (-3) y (FFE), le hicieron alguna cirugía?

- Si
- No
- No sabe

15.2 ¿Qué procedimiento le hicieron?

Q1:

Q2

Q3

15.3 Indique el tipo de anestesia:

	Anestesia Local	Anestesia General	NA
Q1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

15.4 ¿Durante qué meses le realizaron estos procedimientos?

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

15.5 ¿Usó o tomo alguna medicina o remedio por estos procedimientos?

- Si
- No

15.6 ¿Cuál (es) medicina o remedios usó o tomó?

M1. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M1. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M1. Cantidad

M1. Duración

M2. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M2. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M2. Cantidad

M2. Duración

M3. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M3. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M3. Cantidad

M3. Duración

M4. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M4. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M4. Cantidad

M4. Duración

16. Radigrafías

16.1 Entre (-3) y (FFE), le tomaron alguna radiografía no relacionada con su embarazo?

- Si
- No
- No sabe

16.2 ¿Cuál de los siguientes exámenes?

- Rayos X
- Tomografía Axial Computarizada(TAC)
- Resonancia Magnética Nuclear (RMN)
- Estudios con radioisótopos
- Otro(Especifique)

16.3 ¿Cuántas veces se los hizo?

Rayos X

TAC

RMN

Estudios con radioisótopos

Otro(Especifique)

16.4 ¿En qué parte del cuerpo le realizaron el examen?

- Rayos X
- TAC

- RMN
- Estudios con radioisótopos
- Otro(Especifique)

16.5 ¿Durante qué meses le realizaron los exámenes?

- B3
- B2
- B1
- P3
- P2
- P1
- T2
- T3

16.6 ¿Le cubrieron la pelvis con un delantal de plomo?

	Si	No	No sabe	No aplica
Rayos X	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
TAC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
RMN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Estudios con radioisótopos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Otro(Especifique)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

17. Medicamentos

17.1 Nos interesa saber sobre cualquier medicina que haya tomado entre (-3) y (FFE). Estas incluyen medicinas con o sin receta. Quizás ya hemos mencionado algunas de éstas:

	Si	No
1. Acetaminofén o dolex	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Si	No
2. Ibuprofeno, advil o motrin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Fenitoína	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Cytotec	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Aspirina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Misoprostol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Amoxicilina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Bactrim	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Ciprofloxacina o cipro	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Fluoxetina o prozac	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Ácido valpróico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Antigripales (especifique)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

13. Especifique los antigripales:

14. Especifique otros medicamentos:

17. 2 ¿Durante qué mes tomó estos medicamentos? (para cada medicamento use el mismo número de fila de la pregunta anterior). Periodo B3:

17.2.1 Acetaminofén o dolex

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

17.2.2 Ibuprofeno, advil o motrin

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

17.2.3 Fenitoína

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

17.2.4 Cytotec

- B3
- B2
- B1

- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

17.2.5 Aspirina

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

17.2.6 Misoprostol

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3

○ T2

○ T3

17.2.7 Amoxicilina

○ B3

○ B2

○ B1

○ P1

○ P2

○ P3

○ T2

○ T3

17.2.8 Bactrim

○ B3

○ B2

○ B1

○ P1

○ P2

○ P3

○ T2

○ T3

17.2.9 Ciprofloxacina o cipro

○ B3

- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

17.2.10 Fluoxetina o prozac

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

17.2.11 Ácido valpróico

- B3
- B2
- B1
- P1

- P2
- P3
- T2
- T3

17.2.12 Antigripales

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2
- T3

17.2.13 Otros

- B3
- B2
- B1
- P1
- P2
- P3
- T2

- T3

18. Remedios Naturales

18.1 ¿Entre (-3) y (FFE), usó o tomó usted medicamentos naturales o hierbas para tratar cualquier condición médica, para perder peso o para mantenerse saludable?

- Si
- No
- No sabe

M1. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M1. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M2. Cantidad

M2. Duración

M2. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M2. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M2. Cantidad

M2. Duración

M3. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M3. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M3. Cantidad

M3. Duración

M4. NOMBRE MEDICAMENTO - MESES (-3 A +9)

M4. Frecuencia

- Diaria
- Semanal
- Mensual

M4. Cantidad

M4. Duración

19. SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

19.1 ¿Cuántos años tenía cuando le llegó la primera menstruación?

19.2 ¿Recuerda la fecha exacta en la que le llegó?

- Si (Especifique la fecha)
- No

Fecha de primera menstruación:

19.3 ¿Ciclos menstruales regulares?

- Si
- No

19.4 ¿Cada cuántos días inicia el sangrado?

19.5 ¿Cuántos días dura el sangrado?

19.6 ¿Cuántos años tenía cuando tuvo la primera relación sexual?

19.7 ¿Recuerda la fecha exacta en la que la tuvo?

- Si (Especifique fecha)
- No

Fecha de primera relación sexual:

19.8 ¿Desde la primera relación sexual hasta hoy, incluyendo su pareja actual cuántos compañeros sexuales ha tenido?

19.9 ¿Cuántos años tenía cuando tuvo la primera relación sexual con el padre de este bebé?

19.9.1 ¿Recuerda la fecha exacta en la que la tuvo?

- Si (Especifique fecha)
- No

Fecha primera relación sexual con el padre de este bebé:

19.9.2 ¿Cuáles de los siguientes métodos de planificación familiar ha utilizado desde que inició las relaciones sexuales?

	Semanal	Mensual
1. Condones	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Diafragma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Semanal	Mensual
3. DIU	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Espuma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Gel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Norplant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Inyecciones	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Método del ritmo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Coito interrumpido	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Vasectomía	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Ligaduras de trompas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Pastillas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Otro	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

13 a) Especifique los Otros métodos de planificación familiar:

19.9.3 Si a tomado alguna vez en su vida pastillas, selecciones del siguiente listado las que ha usado e indique cuántos meses tomó cada una:

	Semanal	Mensual
1. brevicon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. demulen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. jenest	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. levlen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. lo/ovral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. loestirin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. micronor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. modicon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. nordette	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. norethin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. norinyl	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. nor-Q.D.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. ortho-cyclen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. ortho-novum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. ovcon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Semanal	Mensual
16. ovral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. ovrette	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. tri-levien	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. tri-norinyl	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. triphasil	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. pí. Día después	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. otro	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

22 a) Especifique Otras pastillas que ha tomado:

SECCIÓN C - HISTORIA DE EMBARAZOS

1. ¿Cuántas veces estuvo embarazada antes de (FFE), incluyendo esos embarazos que hayan terminado en aborto, parto muerto, embarazo en las trompas de falopio o embarazo molar?

2. Ahora voy a preguntarle sobre cuántos bebés llevaba en el vientre en cada embarazo y cuáles fueron los resultados para cada bebé según las siguientes opciones:

2.1 Parto vivo

2.2 Parto muerto:

2.3 Aborto inducido:

2.4 Aborto espontáneo:

2.5 Embarazo en los tubos:

2.6 Embarazo molar

2.7 No responde

- 2.8 No sabe

2.9 Embarazo 1 - N° de Bebés

2.9.1 Bebé 1

2.9.1 Bebé 2

2.9.1 Bebé 3

2.9.1 Bebé 4

2.9.1 Bebé 5

2.9.2 Embarazo 2 - N° de Bebés

2.9.2 Bebé 1

2.9.2 Bebé 2

2.9.2 Bebé 3

2.9.2 Bebé 4

2.9.2 Bebé 5

2.9.3 Embarazo 3 - N° de Bebés

2.9.3 Bebé 1

2.9.3 Bebé 2

2.9.3 Bebé 3

2.9.3 Bebé 4

2.9.3 Bebé 5

2.9.4 Embarazo 4 - N° de Bebés

2.9.4 Bebé 1

2.9.4 Bebé 2

2.9.4 Bebé 3

2.9.4 Bebé 4

2.9.4 Bebé 5

2.9.5 Embarazo 5 - N° de bebés

2.9.5 Bebé 1

2.9.5 Bebé 2

2.9.5 Bebé 3

2.9.5 Bebé 4

2.9.5 Bebé 5

2.9.6 Embarazo 6 - N° de bebés

2.9.6 Bebé 1

2.9.6 Bebé 2

2.9.6 Bebé 3

2.9.6 Bebé 4

2.9.6 Bebé 5

2.9.7 Embarazo 7 - N° de bebés

2.9.7 Bebé 1

2.9.7 Bebé 2

2.9.7 Bebé 3

2.9.7 Bebé 4

2.9.7 Bebé 5

2.9.8 Embarazo 8 - N° de bebés

2.9.8 Bebé 1

2.9.8 Bebé 2

2.9.8 Bebé 3

2.9.8 Bebé 4

2.9.8 Bebé 5

2.9.9 Embarazo 9 - N° de bebés

2.9.9 Bebé 1

2.9.9 Bebé 2

2.9.9 Bebé 3

2.9.9 Bebé 4

2.9.9 Bebé 5

2.9.10 Embarazo 10 - N° de bebés

2.9.10 Bebé 1

2.9.10 Bebé 2

2.9.10 Bebé 3

2.9.10 Bebé 4

2.9.10 Bebé 5

3. ¿Alguno de los productos de los embarazos antes de este tuvo una malformación congénita?

- Si
- No

3.1 ¿cuál embarazo?

3.2 ¿Cuál malformación congénita?

3.3 ¿En su familia ha habido algún caso de malformación congénita?

- Si
- No
- No sabe

3.3.1 Parentesco suyo con la afectada:

3.3.2 ¿Cuál malformación congénita?

3.4 ¿En la familia del papá ha habido algún caso de malformación congénita?

- Si

- No
- No sabe

3.4.1 Parentesco del padre con la afectada:

3.4.2 ¿Cuál malformación congénita?

3.5 ¿Cuál fue la fecha en que terminó el embarazo anterior a este?

4. ¿Cuánto pesaba usted antes de este embarazo? (Kilogramos)

4.1 Considera que durante el embarazo su peso:

- Aumentó
- Disminuyó
- No cambió

4.2 En total, ¿cuánto peso aumentó o perdió? (Kilogramos)

4.3 ¿Cuál es su estatura sin zapatos? (Metros)

5. Cuánto tiempo (semanas) llevaba de embarazo cuando supo que estaba esperando?

6. ¿Entre (-3) y (FFE), usó algún método anticonceptivo?

- Si
- No

6.1 ¿Durante qué meses y por cuánto tiempo?

6.1.1 Método 1

	Diario	Semanal	Mensual
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Diario	Semanal	Mensual
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6.1.2 Método 2

	Diario	Semanal	Mensual
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6.2 ¿Dejó de usar el método anticonceptivo para quedar embarazada?

- Si
- No

6.3 ¿Quedó embarazada durante una interrupción en el uso del anticonceptivo?

- Si
- No

6.4 ¿Quedó embarazada durante el uso constante del anticonceptivo?

- Si
- No

6.5 Cuando quedó embarazada de el/la bebé, era su intención:

6.6 Entre (-3) y (FFE), usó algún método de los que se usan luego de tener relaciones sexuales, o luego de estar embarazada, para no continuar con el embarazo?

- Si
- No

6.6.1 ¿Cuál método?

6.1.2 Durante qué meses y por cuánto tiempo?

6.1.2.1 Método 1

	Diaria	Semanal	Mensual
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6.1.2.2 Método 2

	Diaria	Semanal	Mensual
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7. Detalles sobre fertilidad

7.1 ¿Usted tomó alguna medicina o se sometió a algún tratamiento para ayudar a que usted pudiera quedar embarazada?

- Si

- No

7.2 ¿Cuál medicina o remedio usó o tomó? - M1

7.2.1 ¿En que fecha comenzó a tomarlo (s)?

7.2.2 ¿En que fecha dejó de tomarlo (s)?

7.3 ¿Cuál medicina o remedio usó o tomó? - M2

7.3.1 ¿En que fecha comenzó a tomarlo (s)?

7.3.2 ¿En que fecha dejó de tomarlo (s)?

7.4 ¿Cuál medicina o remedio usó o tomó? - M3

7.4.1 ¿En que fecha comenzó a tomarlo (s)?

7.4.2 ¿En que fecha dejó de tomarlo (s)?

7.5 ¿Cuál medicina o remedio usó o tomó? - M4

7.5 ¿En que fecha comenzó a tomarlo (s)?

7.5 ¿En que fecha dejó de tomarlo (s)?

7.6 ¿Usted se sometió a algún procedimiento quirúrgico para ayudar a que pudiera quedar embarazada?

- Si
- No

7.6.1 ¿Cuál (es) de los siguientes procedimientos?

- 1. Abrir las trompas de falopía
- 2. Juntar las trompas de falopio
- 3. Tratamiento de fibroides uterinos
- 4. Quitar endometriosis

- Other:

1. ¿En qué fecha le realizaron estos procedimientos?

2. ¿En qué fecha le realizaron estos procedimientos?

3. ¿En qué fecha le realizaron estos procedimientos?

4. ¿En qué fecha le realizaron estos procedimientos?

5. ¿En qué fecha le realizaron estos procedimientos?

7.7 ¿le realizaron a usted algún otro procedimiento para ayudarle a quedar embarazada de este bebé?

- Si
- No

7.7.1 Cuál (es) de los siguientes procedimientos?

- 1. Inseminación artificial
- 2. Transferencias del embrión
- 3. Transf intrafalopial del cigoto
- 4. Inyección intracitoplasm del esperma
- Other:

1. ¿En qué fecha fue la última fase?

2. ¿En qué fecha fue la última fase?

3. ¿En qué fecha fue la última fase?

4. ¿En qué fecha fue la última fase?

5. ¿En qué fecha fue la última fase?

7.8 ¿Células Donadas (D) o Congeladas (C)?

- Si
- No
- No sabe

	Ovulo Donado	Esperma Donada	Cigoto Donado	Ovulo Congelado	Esperma Congelada	Cigoto Congelado
Fila 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fila 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fila 3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fila 4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fila 5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7.9 Durante los dos meses antes de este embarazo, ¿tomó usted algún medicamento para ayudarle a quedar embarazada?

- Si
- No

7.9.1 ¿Cuál (es) de los siguientes medicamentos?

- 1. Citrato de clomifeno
- 2. Pergonal
- 3. Danazol
- 4. Parlodel
- 5. Bromocriptina
- 6. Depo provera
- 7. Provera
- Other:

7.9.1.1.¿ En que fecha comenzó a tomarlo (s)?

7.9.1.1.¿ En que fecha dejo de tomarlo (s)?

7.9.1.2.¿ En que fecha comenzó a tomarlo (s)?

7.9.1.2.¿ En que fecha dejo de tomarlo (s)?

7.9.1.3.¿ En que fecha comenzó a tomarlo (s)?

7.9.1.3.¿ En que fecha dejo de tomarlo (s)?

7.9.1.4.¿ En que fecha comenzó a tomarlo (s)?

7.9.1.4.¿ En que fecha dejo de tomarlo (s)?

7.9.1.5.¿ En que fecha comenzó a tomarlo (s)?

7.9.1.5.¿ En que fecha dejo de tomarlo (s)?

7.9.1.6.¿ En que fecha comenzó a tomarlo (s)?

7.9.1.6.¿ En que fecha dejo de tomarlo (s)?

7.9.1.7.¿ En que fecha comenzó a tomarlo (s)?

7.9.1.7.¿ En que fecha comenzó a tomarlo (s)?

7.9.1.8.¿ En que fecha comenzó a tomarlo (s)?

7.9.1.8.¿ En que fecha dejo de tomarlo (s)?

8. Medicinas para prevención de complicaciones

8.1 ¿Después de quedar embarazada usted tomó alguna medicina para prevenir la pérdida del embarazo?

- Si
- No

8.2 ¿Cuál (es) de los siguientes medicamentos?

- 1.Esteroides
- 2.Depo provera
- 3.Bloqueadores de calcio
- 4.Progesterona
- 5.Anti D Globulina
- 6.Betamiméticos
- 7.Sulfato de magnesio
- Other:

8.2.1. ¿En qué fecha comenzó a tomarlo (s)?

- 8.2.1. ¿En qué fecha dejo de tomarlo (s)?
- 8.2.2. ¿En qué fecha comenzó a tomarlo (s)?
- 8.2.2. ¿En qué fecha dejo de tomarlo (s)?
- 8.2.3. ¿En qué fecha comenzó a tomarlo (s)?
- 8.2.3. ¿En qué fecha dejo de tomarlo (s)?
- 8.2.4. ¿En qué fecha comenzó a tomarlo (s)?
- 8.2.4. ¿En qué fecha dejo de tomarlo (s)?
- 8.2.5. ¿En qué fecha comenzó a tomarlo (s)?
- 8.2.5. ¿En qué fecha dejo de tomarlo (s)?
- 8.2.6. ¿En qué fecha comenzó a tomarlo (s)?
- 8.2.6. ¿En qué fecha dejo de tomarlo (s)?
- 8.2.7. ¿En qué fecha comenzó a tomarlo (s)?
- 8.2.7. ¿En qué fecha dejo de tomarlo (s)?
- 8.2.8. ¿En qué fecha comenzó a tomarlo (s)?
- 8.2.8. ¿En qué fecha dejo de tomarlo (s)?

9. Náusea y Vómito durante el embarazo

9.1 ¿Durante este embarazo tuvo náuseas?

- Si
- No

9.2 ¿Durante qué meses tuvo náuseas?

9.3 ¿Con qué frecuencias presentó náuseas? - NOTA: La frecuencia se indagará por semanas (S) y por día (D)

	Si	No	Semanal	Diario
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Si	No	Semanal	Diario
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9.4 ¿Usó o tomó alguna medicina o remedio para las náuseas?

- Si
- No

9.5 ¿Cuál (es) medicinas o remedios usó o tomó?

9.5.1 Medicamento 1

9.5.1 ¿Durante qué meses y por cuánto tiempo usó o tomó estas medicinas?

	Diaria	Semanal	Mensual
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9.5.2 Medicamento 2

9.5.2 ¿Durante qué meses y por cuánto tiempo usó o tomó estas medicinas?

	Diaria	Semanal	Mensual
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9.5.3 Medicamento 3

9.5.3 ¿Durante qué meses y por cuánto tiempo usó o tomó estas medicinas?

	Diaria	Semanal	Mensual
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Diaria	Semanal	Mensual
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9.5.4 Medicamento 4

9.5.4 ¿Durante qué meses y por cuánto tiempo usó o tomó estas medicinas?

	Diaria	Semanal	Mensual
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9.6 ¿Durante este embarazo tuvo vómito?

- Si
- No

9.6.1 ¿Durante qué meses tuvo vómito?

9.6.2 ¿Con qué frecuencias presentó náuseas? - NOTA: La frecuencia se indagará por semanas (S) y por día (D)

	Si	No	Semanal	Diaria
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9.7 Uso o tomó alguna medicina o remedio para el vómito?

- Si

- No

9.8 ¿Cuál (es) medicinas o remedios usó o tomó?

9.8.1 Medicamento 1

9.8.1 ¿Durante qué meses y por cuánto tiempo usó o tomó estas medicinas?

	Diaria	Semanal	Mensual
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9.8.2 Medicamento 2

9.8.2 ¿Durante qué meses y por cuánto tiempo usó o tomó estas medicinas?

	Diaria	Semanal	Mensual
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9.8.3 Medicamento 3

9.8.3 ¿Durante qué meses y por cuánto tiempo usó o tomó estas medicinas?

	Diaria	Semanal	Mensual
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9.8.4 Medicamento 4

9.8.4 ¿Durante qué meses y por cuánto tiempo usó o tomó estas medicinas?

	Diaria	Semanal	Mensual
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9.9 ¿Perdió algo de peso durante el tiempo que tuvo náusea o vómito?

- Si
- No

9.10 ¿Cuánto peso perdió? (Kilogramos)

10. Cuidado Prenatal

10.1 ¿En este embarazo asistió a algún servicio de salud para control prenatal?

- Si
- No

10.2 ¿Cuántos controles hizo?

10.3 En caso de su respuesta ser negativa en la pregunta 10.1, justifique porque no realizó los controles:

10.4 ¿Cuántas semanas tenía cuando tuvo el primer control?

10.4.1 ¿Cuál fue la fecha cuando tuvo el primer control?

10.5 ¿En cuál (es) institución (es) realizó usted el control prenatal?

I1:

I2:

I3:

I4

10.6 ¿Le hicieron ecografías?

- Si
- No

10.7 ¿la primera ecografía indicó algo anormal en el feto, la placenta o el líquido?

- Si
- No

10.7.1 ¿Cuál (es) anomalía (as)?

A1:

A2:

A3:

A4:

10.8 ¿Cuántas semanas tenía en la primera ecografía?

10.8.1 ¿Cuál fue la fecha en la que se realizó la primera ecografía?

10.8.2 ¿En cuál institución se realizó ésta primera ecografía?

10.9 ¿En otras ecografías descubrieron alguna anomalía diferente a la identificada en la primera ecografía?

- Si
- No

10.9.1 ¿Cuántas ecografías mostraron anomalías (sin contar la primera ecografía)?

10.9.2 ¿Cuál (es) anomalía (es) nueva(s) se encontraron cada una de las ecografías posteriores a la primera?

E2

E3

E4

E5

10.9.3 ¿Cuántas semanas de embarazo tenía cuando le hicieron estos exámenes?

E2

E3

E4

E5

10.9.4 ¿En cuál (es) institución (es) se realizó estas ecografía?

E2

E3

E4

E5

11. ¿En este embarazo le hicieron alguno de los siguientes exámenes para el diagnóstico de defectos congénitos?

	Si	No
Amniocentesis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Extracción de muestra de vello coriónico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Otro	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Examen 1

11. ¿Cuál fue la fecha o cuántas semana tenía cuando se realizó este examen?

11.1 ¿Cuántas semana tenía cuando se realizó este examen?

11.2 ¿El resultado del examen reportó alguna anomalía?

- Si
- No

11.3 ¿Cuál anomalía?

11.4 ¿Tuvo alguna complicación después de este examen?

- Si
- No

11.5 ¿Cuál complicación?

11.6 ¿Cuál fue el tratamiento para la complicación?

Examen 2

12. ¿Cuál fue la fecha o cuántas semana tenía cuando se realizó este examen?

12.1 ¿Cuántas semana tenía cuando se realizó este examen?

12.2 ¿El resultado del examen reportó alguna anomalía?

- Si

- No

12.3 ¿Cuál anomalía?

12.4 ¿Tuvo alguna complicación después de este examen?

- Si
- No

12.5 ¿Cuál complicación?

12.6 ¿Cuál fue el tratamiento para la complicación?

13. Vitaminas

Ahora le voy a preguntar sobre algunas vitaminas simples, minerales, complejos multivitamínicos, antioxidantes u otros nutrientes.

13.1 ¿Entre (-3) y (FFE), tomó alguna de estas vitaminas y minerales?

	Si	No
1. vitamina A	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. retinol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. betacaroteno	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. complejo B	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. B6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. B12	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ácido fólico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. vitamina C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. vitamina D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. vitamina E	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. hierro	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. calcio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. zinc	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. selenio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. multivitamínico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Si	No
16. anti-oxidante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. mineral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. otro nutriente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Mencione los nombres de los multivitamínicos, anti- oxidantes, minerales y otros nutrientes.

15.a Nombre / Marca

15.b Nombre / Marca

15.c Nombre / Marca

16.a Nombre / Marca

16.b Nombre / Marca

16.c Nombre/ Marca

17.a Nombre/ Marca

17.b Nombre/ Marca

17.c Nombre/ Marca

18.a Nombre/ Marca

18.b Nombre/ Marca

18.c Nombre/ Marca

13.2 Durante qué mes tomó estas Vitaminas? (use el mismo número de fila de la pregunta anterior) *

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

14. Tabaco - Madre

14.1 ¿Alguna vez en la vida USTED fumó cigarrillo?

- Si
- No

14.2 ¿Cuántos años tenía cuando COMENZÓ a fumar?

14.3 ¿Cuántos años tenía cuando DEJÓ de fumar?

14.4 ¿Entre (-3) y (FFE), fumó Usted alguna vez cigarrillos?

- Si
- No

14.5 ¿Durante qué mes (es) fumó cigarrillo?

	Si	No
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

14.6 ¿Entre (-3) y (FFE), alguien que vivía en su hogar fumó cigarrillos DENTRO DE LA CASA?

- Si
- No

14.7 ¿Durante qué mes (es) fumó?

	Si	No
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

14.8 ¿Entre (-3) y (FFE), alguien fumó cigarrillos cerca de usted en SU TRABAJO o en la ESCUELA a la que asistía?

- Si
- No

14.9 ¿Durante qué mes (es) fumó?

	Si	No
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

15. Alcohol - Madre

15.1 ¿Alguna vez en la vida USTED tomó bebidas alcohólicas?

- Si
- No

15.2 ¿Cuántos años tenía cuando tomó licor por PRIMERA vez?

15.3 ¿Alguna vez en la vida USTED tomó licor hasta EMBORRACHARSE?

- Si
- No

15.4 ¿Cuántos años tenía cuando se emborrachó por ÚLTIMA vez?

15.5 ¿Entre (-3) y (FFE), tomó alguna bebida alcohólica?

- Si
- No
- No responde

15.6 ¿Durante qué mes (es) tomó licor?

	Si	No
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

15.7 ¿Cuál fue la mayor cantidad de licor que tomó en este mes? "mililitros"

15.7.1 B3

15.7.2 B2

15.7.3 B1

15.7.4 P1

15.7.5 P2

15.7.6 P3

15.7.7 T1

15.7.8 T2

15.8 ¿En los días cuando usted tomó alcohol, que tipo de bebida alcohólica tomaba regularmente?

	Si	No
Cerveza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vino	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Whisky	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Otro alcohol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

15.8.1 Si su respuesta es Otro alcohol, por favor especifique:

16. Abuso de sustancias - Padre (Si el padre no es conocido pase a la siguiente sección)

16.1 ¿Usted sabe si el padre de el/la bebé ha usado algúnA vez en su vida cualquiera de las siguientes sustancias?

	Si	No	No sabe	No responde
Marihuana	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Basuco	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cocaína o perico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Heroína	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Solución,boxer,sacol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hongos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Popper	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pepas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

16.1.1 ¿Cuáles?

16.2 ¿Entre (-3) y (FFE), el padre de el/la bebé usó algunas de las drogas mencionadas?

- Si
- No
- No responde
- No sabe

16.2.1 En caso de afirmación en la pregunta anterior, especifique cuáles sustancias:

16.3 ¿Durante qué mes (es) la usó?

	Si	No
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

16.4 ¿Con qué frecuencia la usó?

	Diaria	Semanal	Mensual
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

16.4.1 ¿Cuáles sustancias?

17. Abuso de sustancias - Madre

17.1 ¿Usted alguna vez en su vida usó cualquiera de las siguientes sustancias?

	Si	No
Marihuana	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Basuco	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cocaína o perico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Heroína	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Solución,boxer,sacol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hongos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Popper	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pepas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

17.1.1 ¿Cuáles sustancias?

17.2 ¿Entre (-3) y (FFE), usted usó algunas de las drogas mencionadas?

- Si
- No
- No responde
- No sabe

17.2.1 En caso de afirmación en la pregunta anterior, especifique cuáles sustancias:

17.3 ¿Durante qué mes (es)?

	Si	No
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Si	No
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

17.4 ¿Con qué frecuencia la usó?

	Diaria	Semanal	Mensual
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

17.4.1 ¿Cuáles sustancias?

18. Trabajo de la Madre

18.1 ¿Ha trabajado alguna vez en su vida?

- Si
- No

18.2 ¿Si nunca ha trabajado, cuál es el motivo?

- Es estudiante
- No ha buscado trabajo
- Ha buscado trabajo pero no encuentra

18.3 ¿En el periodo entre (-3) y (FFE), usted trabajó/ ha estado trabajando?

- Si
- No

18.4 ¿El trabajo que realizaba se puede clasificar como?

- Dependiente (asalariada con o sin contrato)

- Independiente

18.4.1 ¿Cuál es el nombre de la empresa o el oficio independiente que usted hacía?

Si es Dependiente:

18.4.2 ¿A qué se dedica la empresa?

18.4.3 ¿Cuál era su cargo?

18.4.4 ¿Cuáles eran las principales actividades que usted hacía?

18.4.5 ¿Cuánto tiempo trabajó o lleva trabajando en la empresa u oficio independiente? (Tiempo en meses)

18.4.6 ¿Cuántos días a la semana trabajaba regularmente?

18.4.7 ¿Cuántas horas al día trabajaba regularmente?

18.4.8 ¿En el periodo entre (-3) y (FFE), a qué otra actividad se dedicó?

18.5 ¿Entre (-3) y (FFE), con cuáles de las siguientes sustancias tuvo contacto directo en el trabajo?

	Si	No
Gases anestésicos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Radiación ionizante (rayos X)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metales pesados plomo,mercurio,etc	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Si	No
Venenos para plagas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Disolventes de pintura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

18.5.1 Mencione el nombre de la (s) sustancias:

▲

▼

18.5.2 ¿Durante qué meses tuvo contacto con estas sustancias?

	B3	B2	B1	P1	P2	P3	T2	T3
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

19. Trabajo del Padre

19.1 ¿El padre del bebé ha trabajado alguna vez en su vida?

- Si
- No

19.2 Si nunca ha trabajado, ¿Cuál es el motivo?

- Es estudiante
- No ha buscado trabajo
- Ha buscado trabajo pero no encuentra

19.3 ¿En el periodo entre (-3) y (FFE), el padre del bebé trabajó?

- Si
- No
- No sabe

19.4 El trabajo que realizaba se puede clasificar como:

- Dependiente (asalariada con o sin contrato)
- Independiente

19.4.1 ¿Cuál es el nombre de la empresa o el oficio independiente?

Si es Dependiente:

19.4.2 ¿A qué se dedica la empresa?

19.4.3 ¿Cuál era su cargo?

19.4.4 ¿Cuáles eran las principales actividades que el padre hacía?

19.4.5 ¿Cuánto tiempo trabajó o lleva trabajando en la empresa u oficio independiente? (Tiempo en meses)

19.4.6 ¿Cuántos días a la semana trabajaba regularmente?

19.4.7 ¿Cuántas horas al día trabajaba regularmente?

19.4.8 ¿E el periodo entre (-3) y (FFE), a que otra actividad se dedicó?

20. Actividades dentro de la casa:

20.1 ¿Se realizó manipulación de baterías de carros o motos?

- Si
- No
- No sabe

20.1.1 Si la respuesta fue afirmativa en la pregunta anterior, describa la actividad:



20.1.2 ¿Cuántas veces al día se realiza esta actividad?

20.1.3 ¿Con qué frecuencia (S,M,A) se realizan estas actividades?

- Semanal
- Mensual
- Anual

20.1.4 ¿Usa protección cuando se realizan estas actividades?

- Siempre
- Algunas veces
- Nunca
- No responde

20.1.5 ¿Qué tipo de protección usa?



20.1.6 ¿Usted cree que la manipulación de baterías puede producir algún efecto perjudicial en la salud?

- Si
- No

- No sabe

20.1.7 ¿Cuáles?

20.2 ¿Se realizaron actividades que producen olores fuertes o penetrantes?

- Si
- No
- No sabe

20.2.1 Si la respuesta fue afirmativa en la pregunta anterior, describa la actividad:

20.2.2 ¿Cuántas veces al día se realiza esta actividad?

20.2.3 ¿Con qué frecuencia (S,M,A) se realizan estas actividades?

- Semanal
- Mensual
- Anual

20.2.4 ¿Usa protección cuando se realizan estas actividades?

- Siempre
- Algunas veces
- Nunca
- No responde

20.2.5 ¿Qué tipo de protección usa?

20.2.6 ¿Usted cree que estos olores puede producir algún efecto perjudicial en la salud?

- Si
- No
- No sabe

20.2.7 ¿Cuáles?

20.3 ¿Se realizaron actividades que producen polvo muy fino? (excepto barrer y sacudir)

- Si
- No
- No sabe

20.3.1 Si la respuesta fue afirmativa en la pregunta anterior, describa la actividad:

20.3.2 ¿Cuántas veces al día se realiza esta actividad?

20.3.3 ¿Con qué frecuencia (S,M,A) se realizan estas actividades?

- Semanal
- Mensual
- Anual

20.3.4 ¿Usa protección cuando se realizan estas actividades?

- Siempre
- Algunas veces

- Nunca
- No responde

20.3.5 ¿Qué tipo de protección usa?

20.3.6 ¿Usted cree que este polvo muy fino puede producir algún efecto perjudicial en la salud?

- Si
- No
- No sabe

20.3.7 ¿Cuáles?

20.3 ¿Se realizó manipulación de insecticidas, plasticidas u otro veneno?

- Si
- No
- No sabe

20.3.1 Si la respuesta fue afirmativa en la pregunta anterior, describa la actividad:

20.3.2 ¿cuantas veces al día se realiza esta actividad?

20.3.3 ¿Con qué frecuencia (S,M,A) se realizan estas actividades?

- Semanal
- Mensual

- Anual

20.3.4 ¿Usa protección cuando se realizan estas actividades?

- Siempre
- Algunas veces
- Nunca
- No responde

20.3.5 ¿Qué tipo de protección usa?

20.3.6 ¿Usted cree que la manipulación de estos venenos puede producir algún efecto perjudicial en la salud?

- Si
- No
- No sabe

20.3.7 ¿Cuáles?

21. Consumo de Agua

21.1 El agua que usted consume en su CASA proviene principalmente de:

- Acueducto
- Botella/bolsa
- Pozo
- Río
- No sabe
- No responde
- Other:

21.1.1 Especifique el nombre del río:

21.2 Al agua que usted consume, ¿le hacen algún tratamiento adicional en la casa?

- Si
- No
- No sabe

21.2.1 ¿Cuáles?

21.2.2 ¿Cada cuánto realizan estos tratamientos?

- Siempre
- Algunas veces
- Pocas veces

21.2.3 ¿Por qué razones realizan estos tratamientos?

21.2.4 ¿Si HIERVEN el agua, de qué material es la olla?

21.3 ¿El agua que usted consume en su TRABAJO o colegio proviene de?

- Acueducto
- Botella/bolsa
- Pozo
- Río

- No sabe
- No responde
- Other:

21.3.1 Especifique el nombre del río:

21.3.2 ¿Al agua que usted consume, le hacen algún tratamiento adicional en el trabajo o colegio?

- Si
- No
- No sabe

21.3.2.1 ¿Cuáles?

21.3.3 ¿Cada cuánto realizan estos tratamientos?

- Siempre
- Algunas veces
- Pocas veces

21.3.4 ¿Por qué razones realizan estos tratamientos?

21.3.5 Si HIERVEN el agua, de qué material es la olla?

A continuación le haré unas preguntas sobre el consumo de agua, que incluye tanto el agua sola, como la empleada para jugos y otras bebidas

21.4 ¿Antes de este embarazo más o menos cuántos vasos de agua tomaba al día?

21.5 ¿Cuando usted tenía mucha sed, hasta cuántos vasos de agua tomaba?

21.6 ¿Cuánto es la mínima cantidad de vasos de agua que tomaba al día?

21.7 ¿Entre (-3) y (FFE), dónde tomaba la mayor cantidad de agua durante el día?

- La casa
- El colegio
- El trabajo
- La calle
- Other:

21.8 ¿Durante este embarazo, cambió sus costumbres de tomar agua? Es decir empezó a tomar más o menos agua?

- Si
- No

21.9 ¿Qué tipo y en qué mes ocurrió ese cambio en la cantidad de agua que tomaba?

	B3	B2	B1	P1	P2	P3	T2	T3
Más	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Menos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

21.10 Qué tipo de agua empezó a tomar desde que cambió sus costumbres de tomar agua?

a) Sin tratar

b) Filtrada

c) Hervida

d) Embotellada

e) Otro ¿Cuál?

22. Uso de agua en el hogar

Ahora le voy a preguntar acerca del uso del agua en su hogar, como por ejemplo para lavar los utensilios de la cocina, la ropa, bañar a los niños.

22.1 Entre (-3) y (FFE) cuántas veces por semana usted:

22.1.1 ¿Lavaba o enjuagaba a mano los platos/trastos/vajilla?

22.1.2 ¿Lavaba la ropa a mano?

22.1.3 ¿Bañaba a los niños

22.1.4 ¿Bañaba a algún animalito?

22.2 ¿Por estar de paseo u otra razón, USTED se baño en algún río?

- Si
- No

22.2.1 En caso afirmativo mencione cuáles:

22.2.2 ¿Con qué frecuencia (S,M,A)?

- Semanal

- Mensual
- Anual

22.2.3 ¿Cuántas horas permaneció dentro del agua?

22.2.4 ¿Entre (-3) y (FFE), alguna vez hizo usted ejercicio o relajamiento dentro de una piscina, o pasó algún tiempo cerca o alrededor de una piscina?

- Si
- No

22.2.5 ¿La piscina estaba cerrada?

	Si	No
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

22.2.6 ¿La piscina estaba al aire libre?

	Si	No
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

22.2.7 ¿La piscina tenía cloro?

	Si	No
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Piscina 1

22.3 ¿Durante qué meses y con qué frecuencia usó la piscina?

	Si	No
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Si	No
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

22.3.1 Frecuencia

	Diaria	Semanal	Mensual
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Piscina 2

22.4 ¿Durante qué meses y con qué frecuencia usó la piscina?

	Si	No
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

22.4.1 Frecuencia

	Diaria	Semanal	Mensual
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Diaria	Semanal	Mensual
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Piscina 3

22.5 ¿Durante qué meses y con qué frecuencia usó la piscina?

	Si	No
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

22.5.1 Frecuencia

	Diaria	Semanal	Mensual
B3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. 23. Factores de Riesgo Percibidos

Ahora le voy a preguntar por actividades, lugares, personas u objetos que USTED crea pudieron relacionarse con malformaciones o con el resultado de este embarazo

23.1 ¿Hay algún factor DENTRO de la casa que usted CREA podría relacionarse con malformaciones o el resultado de este embarazo?

- Si
- No
- No sabe

23.1.1 En caso afirmativo en la pregunta anterior, mencione cuales:

23.2 ¿Hay algún factor en su BARRIO que usted CREA podría relacionarse malformaciones o con el resultado de este embarazo ?

- Si
- No
- No sabe

23.2.1 En caso afirmativo en la pregunta anterior, mencione cuales:

23.3 ¿Hay algún factor en la CIUDAD que usted CREA podría relacionarse con malformaciones o el resultado de este embarazo?

- Si
- No
- No sabe

23.3.1 En caso afirmativo en la pregunta anterior, mencione cuales:

24 Resultado del Cariotipo



25 Resultado del Cariotipo



26 Resultado del FISH

