

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**FRECUENCIA DE FALLO DE CRECIMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON SÍNDROMES GENÉTICOS**

HILDA NOEMÍ JUÁREZ ROCA

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencia Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Marzo 2021



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.137-2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Hilda Noemí Juárez Roca

Registro Académico No.: 200910068

No. de CUI : 1820098230101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **FRECUENCIA DE FALLO DE CRECIMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROMES GENÉTICOS.**

Que fue asesorado por: Dr. Edwing Rolando Rivas, MSc.

Y revisado por: Dr. Fabio Arturo Recinos López, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **marzo 2021**

Guatemala, 07 de noviembre de 2020.

FEBRERO 8, 2021.

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/rdjgs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Ciudad de Guatemala, 30 de julio de 2020

Doctor

FABIO ARTURO RECINOS LOPEZ

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social - IGSS

Presente.

Respetable Dr. Recinos:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **HILDA NOEMÍ JUÁREZ ROCA** carné **200910068**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula "**FRECUENCIA DE FALLO DE CRECIMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SINDROMES GENÉTICOS**".

Luego de la asesoría, hago constar que la doctora Juárez Roca, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión por la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Edwing Rolando Rivas
Médico y Cirujano
Colegiado No. 8718

DR. EDWING ROLANDO RIVAS MSC
Asesor de Tesis

Ciudad de Guatemala, 1 de junio de 2020

Doctora

MARÍA VICTORIA PIMENTEL MORENO MSc

Coordinadora Específica IGSS - EEP

Programa de Maestrías y Especialidades

Escuela de Estudios de Postgrado

Respetable Dra. Pimentel:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **HILDA NOEMÍ JUÁREZ ROCA** carné **200910068**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula "**FRECUENCIA DE FALLO DE CRECIMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SINDROMES GENÉTICOS**".

Luego de la revisión, hago constar que la doctora Juárez Roca, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión por la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. FABIO A. RECINOS
COLEGIADO 6230

DR. FABIO ARTURO RECINOS LOPEZ MSc

Revisor de Tesis



Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

DICTAMEN.UIT.EEP.219-2020

25 de agosto de 2020

Doctor

Fabio Arturo Recinos López, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Doctor Recinos López:


Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

Hilda Noemí Juárez Roca

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, registro académico 200910068. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

"Frecuencia de fallo de crecimiento en pacientes pediátricos con síndromes genéticos"

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: uit.eep14@gmail.com

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN

I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS.....	28
3.1 Objetivo general	28
3.2 Objetivos específicos	28
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
4.1 Tipo y diseño de la Investigación	29
4.2 Unidad de análisis	29
4.3 Población y muestra	29
4.4 Selección de los sujetos de estudio	30
4.4.1 Criterios de inclusión.....	30
4.4.2 Criterios de exclusión.....	31
4.5 Definición y medición de las variables:.....	32
4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos	35
4.6.1 Técnicas de recolección de datos.....	35
4.6.2 Procesos	35
4.6.3 Instrumentos de medición:	36
4.7 Procesamiento y análisis de datos	36

4.7.1 Procesamiento	36
4.7.2 Análisis de datos	36
4.8 Alcances y límites.....	37
4.8.1 Alcances	37
4.8.2 Límites	37
4.9 Aspectos éticos de la investigación.....	37
V. RESULTADOS.....	38
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	42
6.1 Conclusiones.....	45
6.2 Recomendaciones.....	46
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
VIII. ANEXOS.....	54

RESUMEN

Objetivo: describir la frecuencia de fallo del crecimiento en pacientes pediátricos con síndromes genéticos, que acuden a la Clínica de Nutrición del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. **Población y métodos:** estudio descriptivo transversal prospectivo realizado en 45 pacientes de 0 a 7 años que evidencian síndromes genéticos, mediante evaluación clínica, revisión sistemática del expediente médico y estudio confirmatorio, los cuales presentan fallo de crecimiento. **Resultados:** sexo predominante femenino, siendo el 78 % y 22 % masculino; principalmente de edades entre 3 y 4 años, con un peso inferior al 80 % ideal para la edad, lo que se traduce como fallo de crecimiento. Entre las características clínicas se destacan talla baja, cardiopatías congénitas y anomalías cráneo-faciales. El síndrome predominante asociado a fallo del crecimiento es el Síndrome de DiGeorge, siendo el 18 % de los pacientes, seguido de Síndrome de Turner y Síndrome de Silver Russell, ambos representando el 16% de los pacientes. **Conclusiones:** se determinó que, en los años 2017 a 2018, el 87% de los pacientes estudiados, que presentan síndromes diagnosticados, presentan fallo de crecimiento. Los principales síndromes encontrados son Síndrome de DiGeorge, Síndrome de Turner y Síndrome de Silver Russell. Detectados entre los tres y cuatro años de edad. Las características clínicas que sugieren síndromes genéticos son, predominantemente, talla baja, cardiopatías congénitas y anomalías cráneo-faciales. Por lo que debe existir un protocolo o guía de diagnóstico que permita realizar un diagnóstico temprano y oportuno a los pacientes pediátricos.

Palabras clave: Fallo de crecimiento, fallo de medro, síndromes genéticos.

I.INTRODUCCIÓN

El peso, la talla y la circunferencia cefálica son parámetros importantes para determinar el estado de salud de un niño. Desde el punto de vista fisiológico, el fallo de medro puede identificarse con la incapacidad para sostener una velocidad de crecimiento normal, tanto en peso como en talla, en niños menores de 3 años de edad. ⁽¹⁾ En niños mayores de esta edad la reducción en la velocidad de crecimiento suele denominarse fallo de crecimiento. ⁽²⁾ El fallo del crecimiento puede ser la manifestación más precoz de patologías congénitas y adquiridas.

Teniendo en cuenta que el crecimiento es un fenómeno biológico muy complejo, determinado genéticamente y modulado por diferentes factores, existe una gran variedad etiológica de trastornos del crecimiento. Debe tenerse en cuenta que el crecimiento no es continuo de forma que más del 20% de los niños sanos pueden presentar periodos de falta de crecimiento de hasta 3 meses de duración. Por lo tanto, un único registro de peso y talla es insuficiente para poder catalogar a un niño. En cuanto a la baja talla, constituye un motivo de consulta importante, la cual en un alto porcentaje es de etiología clara y obedece a variantes de normalidad; sin embargo, en aproximadamente el 20 % de los casos es patológica ⁽³⁾. La genética, y especialmente la genética molecular, han ayudado de un modo fundamental a aclarar muchas de estas etiologías, y a ofertar, en algunos casos, tratamientos con muy buenos resultados. El examen físico debe buscar dismorfias y fenotipos que orienten a algún síndrome genético asociado; el diagnóstico temprano (si es posible, su seguimiento y el apoyo interdisciplinario) es fundamental para clasificar el cuadro y abordar otras patologías sistémicas, frecuentemente asociadas.

En la actualidad no se cuenta con estudios que describan esta problemática en el

Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, aunque es elevado el número de pacientes que acuden a la clínica de nutrición con este motivo de consulta. Por lo cual, es de profundo interés y relevancia el estudio de dichos pacientes, que ven afectada su velocidad de crecimiento por presentar alteraciones genéticas asociadas.

Este estudio de investigación se realizó en 45 pacientes, de 0 a 7 años, que acudieron a la clínica de nutrición del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, quienes presentaron síndromes genéticos diagnosticados o sospecha clínica de los mismos, que afectaban la velocidad de crecimiento. Se tomaron en cuenta datos epidemiológicos y clínicos registrados en el instrumento diseñado para el efecto y se determinó que, en los años 2017 a 2018, el 87 % de los pacientes estudiados, que presentan síndromes genéticos diagnosticados por cariotipo, presentan fallo de crecimiento. Los principales síndromes diagnosticados son Síndrome de DiGeorge, Síndrome de Turner y Síndrome de Silver Russell, tal como está descrito en la literatura internacional. Predominó el sexo femenino, siendo el 78 % y 22 % masculino; principalmente de edades entre 3 y 4 años. Las características que sugieren síndromes genéticos son predominantemente la talla baja, cardiopatías congénitas y anomalías cráneo-faciales. El estudio fue realizado durante el periodo de enero 2017 a diciembre 2018.

II. ANTECEDENTES

En Guatemala, la investigación genética se realiza de manera muy escasa. Existen dos laboratorios que se encargan de este tipo de investigación: el primero en la Fundación Aldo Castañeda y el segundo, en las Obras sociales del Hermano Pedro. Dichos laboratorios fueron creados por iniciativa del Dr. Gabriel Silva, motivado por el Dr. Julio Cabrera Valverde, médico genetista. ⁽⁴⁾ Al momento del inicio de esta investigación, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social no contaba con Departamento de Genética para el estudio de los casos de anomalías genéticas que allí se presentan; sin embargo, era factible la realización de cariotipo para confirmar la sospecha de las mismas.

Se calcula que las anomalías congénitas afectan a 1 de cada 33 niños y que eso tiene como resultado 3,2 millones anuales de niños con discapacidades relacionadas con defectos de nacimiento. ⁽⁵⁾ Son de especial importancia las anomalías congénitas de causa genética, que representan el 25 %. ⁽⁶⁾ En Guatemala no existen registros estadísticos que determinen su prevalencia; sin embargo, se considera que 10 de cada 1000 nacidos vivos presenta algún tipo de anomalía. De acuerdo con datos registrados en el año 2001 por el Instituto Nacional de Estadística, la cantidad de mortinatos fue de 3152; de ellos se estima que aproximadamente 2262 presentaron alguna anomalía congénita ya que, según estadísticas a nivel de América Latina, el 72 % de mortinatos presenta algún tipo de anomalía congénita. Así mismo se registró una mortalidad neonatal de 14.6 %, mortalidad postnatal de 25.71 % y una tasa de mortalidad infantil del 39.77 x 1000 nacidos vivos. ⁽⁴⁾

El crecimiento es el proceso biológico más característico de la edad pediátrica. Está determinado por un incremento de masa, pero también una progresiva maduración que lleva al sujeto a adquirir la plena capacidad funcional. Tanto talla como ritmo madurativo están influenciados por mecanismos genéticos y epigenéticos que interaccionan a lo largo de todo el proceso de crecimiento con

factores ambientales intrínsecos y extrínsecos para que el potencial genético de crecimiento de un determinado individuo no se vea limitado. ⁽⁷⁾

En la actualidad, existen diferentes definiciones de fallo de medro y una falta de consenso en la delimitación conceptual del cuadro clínico, lo que dificulta el trabajo a la hora de comparar y analizar los resultados de los trabajos realizados sobre el tema. ⁽⁸⁾

Incluso hay discrepancia a la hora de establecer los aspectos fundamentales para el diagnóstico de fallo del medro. La utilidad práctica de los parámetros somatométricos ha sido universalmente aceptada, aunque aún existen diferencias en cuál o cuáles deben utilizarse como referencia diagnóstica; así como el tiempo necesario para considerar el problema como establecido. Actualmente, dado que el crecimiento del niño es escalonado y no continuo, y teniendo en cuenta que un niño sano puede presentar periodos de falta de crecimiento de hasta 3 meses de duración, se considera que un único registro de peso y talla es insuficiente para establecer el diagnóstico; por tanto, son las definiciones dinámicas, que evalúan la velocidad de crecimiento y su cambio a lo largo del tiempo, las preferidas por la mayoría de autores. Para confirmar el cuadro clínico, esta situación tendría que confirmarse en dos o más controles sucesivos. Se conoce que hasta un 10 % de los niños atendidos en consultas de Atención Primaria mostrarían signos de fallo del medro. ⁽⁸⁾

El fallo de medro puede identificarse como la incapacidad para sostener una velocidad de crecimiento normal, tanto en peso como en talla, en niños menores de 3 años de edad. En niños mayores de esta edad, la reducción en la velocidad de crecimiento suele denominarse fallo de crecimiento o maduración sexual retardada. Existe una gran variedad etiológica de trastornos de crecimiento. ⁽²⁾

En cuanto a la talla, el proceso del crecimiento que lleva a un individuo a alcanzar su talla final es un rasgo multifactorial influenciado por muchos aspectos reguladores o permisivos, pero determinado genéticamente. ⁽⁹⁾ La talla baja es

un motivo de consulta frecuente en pediatría en general y en la clínica de nutrición, que obliga a decidir si esta representa solamente una variación normal del crecimiento o la presencia de una enfermedad subyacente. En un alto porcentaje, su etiología es clara y obedece fundamentalmente a variantes de normalidad. Sin embargo, en aproximadamente un 20 % esta es patológica y obliga a estudios exhaustivos. ⁽³⁾

En cuanto al peso, existen diferentes definiciones aceptadas de fallo de medro:

1. Niño con peso por debajo de los percentiles 3 o 5 para la edad, en más de una ocasión. 2. Niño con peso inferior al 80 % del peso ideal para la edad. 3. Niño cuyo peso cae dos percentiles, a lo largo del tiempo, en una gráfica de crecimiento estandarizada. 4. Ganancia de peso menor de lo esperado para la edad: 26-31 g/día entre 0 y 3 meses; 17-18 g/día entre 3 y 6 meses; 12-13 g/día entre 6 y 9 meses; 9-13 g/día entre 9 y 12 meses; 7-9 g/día entre 1 y 3 años. ⁽¹⁰⁾

El estudio inicial del niño con fallo de crecimiento debe incluir una historia clínica exhaustiva, examen físico completo, valoración y determinación de la maduración ósea. Con ello se consigue establecer un adecuado enfoque diagnóstico en la mayoría de los casos y permite orientar las exploraciones complementarias a realizar. ⁽³⁾

Diversos factores influyen en el crecimiento. En el período prenatal inciden fundamentalmente el tamaño uterino, la placenta, la nutrición y la salud materna, el medio metabólico y los factores de crecimiento como la insulina. En el período posnatal se expresan los factores genéticos, étnicos, sistémicos, nutricionales, endocrinos y ambientales. ⁽¹¹⁾

El crecimiento lineal posnatal se caracteriza por una alta velocidad que declina progresivamente desde el nacimiento hasta el tercer año de vida. Posteriormente, hasta el inicio de la pubertad, tiene un ritmo casi constante de

entre 4 y 7 cm/año. Antes del inicio de la pubertad se produce una pequeña desaceleración del crecimiento lineal. El empuje de crecimiento puberal ocurre en promedio unos dos años antes en la niña que en el niño, habitualmente en el estadio 3 de Tanner de mamas en las niñas y en el estadio 4 de Tanner en los niños. ⁽¹²⁾

Las características dismórficas, las desproporciones corporales, los antecedentes de retraso del crecimiento intrauterino y el retardo mental pueden ser indicios variables pero importantes que apoyan el diagnóstico de trastornos genéticos como las displasias esqueléticas o determinados síndromes cromosómicos. ⁽¹³⁾

Entre los síndromes que evidencian fallo de crecimiento se describen los siguientes:

- Síndrome de Turner
- Síndrome de Noonan
- Síndrome Prader Willi
- Síndrome de Silver Russell
- Síndrome de Down
- Síndrome de Aarskog
- Síndrome de Cornelia de Lange
- Síndrome Kabuki
- Síndrome de Williams-Beuren
- Síndrome de Rubinstein-Taybi
- Síndrome de DiGeorge
- Otros

SÍNDROME DE TURNER (ST)

El síndrome de Turner (ST) es una entidad sindrómica caracterizada por talla baja, disgenesia gonadal y unos hallazgos fenotípicos característicos asociados a monosomía parcial o total del cromosoma X. La primera descripción corresponde a Ulrich en 1930; Henry H. Turner, en 1938, documentó siete casos con el síndrome, pero no fue hasta 1959 cuando C.E. Ford descubrió su base genética. ⁽¹⁴⁾

Se estima que la incidencia del ST está alrededor de 1:2000 a 1:2500 de niñas recién nacidas vivas, aunque hay que tener en cuenta que solo un escaso porcentaje de los fetos con monosomía 45X llega a término, y que dicha alteración cromosómica sería la responsable del 10-20 % de todos los abortos espontáneos. ⁽³⁾

Las alteraciones cromosómicas son variadas:

- Aneuploidía 45, X (ausencia completa de un cromosoma X): la más frecuente (60 %).
- Alteraciones estructurales del cromosoma X (20 %): deleciones mayores (46, XXp-; 46,XXq-); isocromosomas (46,X,i); cromosoma X en anillo (46,X,r); deleciones menores.
- Mosaicismos (20 %): presencia de dos o más líneas celulares con alteraciones estructurales o numéricas de un cromosoma X al menos en una de ellas (45,X/46,XX). ⁽³⁾

Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, siendo las más características la baja talla y el hipogonadismo por disgenesia gonadal. ⁽³⁾

– A nivel facial se describe la “facies de esfinge”, hipomímica y con expresión melancólica debido a la oblicuidad antimongoloide de los ojos y el labio superior

fino en V invertida. Pueden existir epicanto, ptosis y estrabismo. La nariz es recta y prominente. El *filtrum* largo y marcado. El paladar es ojival, y junto a la coexistencia con micrognatia, condiciona las dificultades en la alimentación y el fallo de medro que presentan estos pacientes fundamentalmente en los primeros años de vida. Los pabellones auriculares son grandes, de baja implantación y retrovertidos. El cuello es corto, debido a la hipoplasia de vértebras cervicales, con piel redundante formando el *pterygium colli*. El cabello se implanta bajo en la parte posterior del cuello. ⁽¹⁵⁾

– Talla baja (100 %): el crecimiento es patológico en la etapa fetal (longitud al nacimiento 2,5-3 cm menos de la media), infantil (menor velocidad de crecimiento) y puberal (menor estirón puberal). La talla final alcanzada es variable dependiendo de la talla media paterna, pero en general es unos 20 cm inferior a la media, oscilando entre 136-147 cm según distintas series. En 1994, en un estudio multicéntrico realizado en 58 pacientes que no habían recibido tratamiento con GH, la talla media fue de $142,9 \pm 5,8$ cm. ⁽³⁾

– Disgenesia gonadal que conduce a una insuficiencia ovárica en el 90 % de los casos con ausencia de caracteres secundarios, amenorrea e infertilidad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hasta un 10 % de las pacientes conservan tejido ovárico suficiente para producir estrógenos e inducir distintos cambios puberales, la mayoría telarquia grado 2 y en casos aislados hasta menarquia (en general con ciclos menstruales irregulares y menopausia precoz). ⁽³⁾

– Alteraciones linfáticas: higroma nucal prenatal que al reabsorberse deja piel redundante en cuello (*pterygium colli*); en periodo neonatal puede aparecer hasta en un 40 % de los casos edemas en dorso de pies y manos. ⁽³⁾

– Alteraciones esqueléticas: hábito recio (seudoatlético) con tórax ancho (en coraza), displasia de extremidades (*cubitus valgus*, acortamiento 4º

metacarpiano, deformidad de Madelung, clinodactilia, uñas hipoplásicas) y escoliosis. ⁽³⁾

– Cardiopatía congénita (30 %): predominan los defectos lado izquierdo (válvula aórtica bicúspide y coartación de aorta). También presentan mayor riesgo de aneurisma disecante de aorta. ⁽³⁾

– Malformaciones renales (30 %): riñón en herradura, hipoplasia o agenesia renal.

– Otros: otitis recurrentes y mayor riesgo de sordera, múltiples nevus, alteraciones oculares (estrabismo, miopía), problemas de aprendizaje, enfermedades autoinmunes (tiroiditis, enfermedad celiaca) y obesidad. ⁽³⁾

Tratamiento

Teniendo en cuenta el amplio abanico de alteraciones que pueden presentar estos niños, es necesario un abordaje multidisciplinar que incluya distintas subespecialidades de pediatría, como endocrinología, cardiología, oftalmología, ORL y ortopedia. Se debe iniciar tratamiento con GH de forma precoz (en general a partir de los 3- 4 años de vida (cuando se evidencia una pérdida de talla de -2DE) e inducción de la pubertad con estrógenos hacia los 13 años. ⁽³⁾

SÍNDROME DE NOONAN (SN)

El síndrome de Noonan es un trastorno genético de herencia autosómica dominante relativamente frecuente. Clásicamente se ha descrito como la asociación de talla baja, dismorfias craneofaciales (fundamentalmente hipertelorismo, inclinación hacia debajo de las hendiduras palpebrales, ptosis palpebral, pabellones auriculares rotados y de implantación baja, hélix grueso), cardiopatía congénita (característicamente estenosis pulmonar valvular y

miocardiopatía hipertrófica), malformaciones torácicas (pectus excavatum/carinatum, tórax amplio) y criptorquidia en los varones. ⁽¹⁶⁾

Se trata de una enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable, que afecta a 1 de cada 2.500 recién nacidos, y se caracteriza por presentar talla baja, dismorfia facial y defectos cardíacos. Fue descrito por primera vez en 1963 por la cardióloga pediatra JA Noonan, al describir 9 casos de niños que presentaban estenosis valvular pulmonar y una serie de estigmas comunes al fenotipo del síndrome de Turner. ⁽³⁾

El SN es genéticamente heterogéneo, con mutaciones *missense* en el gen PTPN11 en el 50 % de los casos ²⁶. Este gen se localiza en el cromosoma 12q24.1 y codifica la proteína tirosinkinasa SHP-2, especialmente implicada en la valvulogénesis de las válvulas cardíacas. Este gen también se ha relacionado con otras enfermedades como neurofibromatosis tipo 1, síndrome de LEOPARD y diferentes tipos de leucemias y tumores sólidos (neuroblastoma). Desde el punto de vista clínico se caracteriza por talla baja armónica (talla adulta en -2DE), cardiopatía congénita (especialmente estenosis pulmonar y miocardiopatía hipertrófica), fenotipo característico: hipertelorismo, fisuras palpebrales antimongoloides, orejas bajas y rotadas, cuello corto con piel redundante (*pterygium colli*), implantación baja del cabello, deformidades torácicas y vertebrales y *cubitus valgus*. Otras anomalías descritas son retraso mental leve y retraso puberal con criptorquidia en varones. ⁽³⁾

El peso y longitud son habitualmente normales al nacer, si bien en algunos pacientes el edema puede influir en el peso natal. Algunos estudios refieren tamaños al nacer entre las 0 y las -2 desviaciones estándar. Las dificultades para la alimentación se describen en cerca de un 77 % de los pacientes, y varían desde las dificultades leves con problemas para la succión, hasta casos graves que precisan alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. El fallo de

medro se presenta hasta en un 40 % de los casos, pero tiende a resolverse para los 18 meses de vida. En general se considera que el deterioro de la talla, observado en los primeros 12 meses de vida guarda relación con los problemas de alimentación, si bien algunos autores ponen en duda esta aseveración. ⁽¹⁷⁾

Los niños con SN desarrollan un patrón de hipocrecimiento postnatal caracterizado por un crecimiento prepuberal en el percentil 3, con retraso en la edad ósea de unos 2 años a partir de los 4, y un retraso en el inicio puberal. El estirón puberal es descrito como pobre, con un pico de velocidad de crecimiento particularmente bajo comparado con la media poblacional. Como consecuencia, la talla se deteriora aún más en términos relativos a partir de los 11 años en las mujeres y los 12 en varones. Dado el extremo retraso madurativo de estos pacientes, los datos disponibles sobre talla final deben ser tomados con cautela, como ilustran estudios realizados en adultos donde la talla es mayor que la previamente documentada. Algunos de estos pacientes, en particular los varones, podrían no haber alcanzado su talla final para la edad de 19 o 20 años. ⁽¹⁷⁾

SÍNDROME DE PRADER-WILLI (SPW)

El síndrome de Prader-Willi (SPW) está caracterizado por hipotonía, alteraciones de la talla, hiperfagia, hipogonadismo, escoliosis, retraso psicomotor, y alteraciones del comportamiento. Este síndrome es consecuencia de la pérdida de expresión de la parte paterna del cromosoma 15q11-q13, causada por delección paterna, disomía uniparental materna, alteración de la impronta o por translocación balanceada ⁽¹⁸⁾

El SPW es una enfermedad de origen genético descrita en 1956 por Prader, Labarth y Willi en pacientes que presentaban obesidad, baja talla y criptorquidia con hipotonía severa en periodo neonatal. Su prevalencia es de 1 de cada

10.000 a 25.000 RN, sin diferencia por sexo o raza. En aproximadamente el 70 % de los casos existe una delección en el brazo largo del cromosoma 15 paterno (15q11-q13), en el 20-25 % una disomía uniparental materna, en 5 % un defecto de la impronta y en menos del 1 % traslocaciones. El riesgo de transmisión de la enfermedad es bajo (< 1 %) en los casos de delección y disomía, pero elevado (hasta el 50 %) en el resto, por ello es importante diferenciar bien la alteración causante del síndrome para ofrecer un adecuado consejo genético. ⁽³⁾

El SPW presenta unas manifestaciones características, pero existe mucha variabilidad de presentación en cada persona afecta. Durante los primeros meses de vida es habitual que presenten dificultades en la succión, hipotonía, excesivo letargo y fallo de medro. Posteriormente aparecen otras manifestaciones como retraso del desarrollo, dificultades de aprendizaje y trastornos de conducta como rabietas y actitudes obsesivas y poca tolerancia a la frustración. Se asocia a una hiperfagia marcada y ausencia de control en la ingesta acompañado de otros trastornos endocrinos, lo que conduce a una obesidad importante con complicaciones que conllevan un empeoramiento de la calidad de vida y aumento de la mortalidad. ⁽¹⁹⁾

La clínica del SPW es variada con manifestaciones distintas según la edad. Se distinguen tres fases bien delimitadas:

1. Período fetal, neonatal y lactante. Disminución de los movimientos fetales, con mayor frecuencia de partos distócicos y presentación de nalgas. La talla y peso al nacer son normales. Los recién nacidos presentan una marcada hipotonía axial, con llanto y succión débiles, dificultades para la alimentación y escasa ganancia ponderal. Además, presentan hipogenitalismo (criptorquidia y micropene en el varón e hipoplasia de labios menores y clítoris en las niñas) y rasgos faciales característicos: frente estrecha con disminución de diámetro bitemporal, dolicocefalia, ojos

almendrados, pelo claro, nariz pequeña, labio superior fino con comisuras hacia abajo. Es también prácticamente constante el retraso en el desarrollo psicomotor. ⁽³⁾

2. Infancia: A partir de los 2 años más o menos, mejora la hipotonía y comienza la hiperfagia que condiciona el desarrollo de obesidad severa. Otras manifestaciones clínicas que aparecen en esta etapa son: retraso de crecimiento, manos y pies pequeños, escoliosis, problemas visuales (estrabismo, miopía), hipopigmentación cutánea, somnolencia diurna, caries, saliva espesa. Alrededor del 60 % presentan un retraso mental, generalmente leve (media CI de 70) con problemas de aprendizaje especialmente en el área de las matemáticas y de la memoria. Es característica su habilidad para resolver rompecabezas. Además, presentan trastornos de conducta como rabietas, arranques violentos, carácter obsesivo y posesivo (especialmente lo relacionado con comida) y es muy característico la tendencia a rascarse heridas e incluso a autolesionarse. ⁽³⁾

3. Adolescencia: Se incrementa la obesidad, se manifiestan los signos de hipogonadismo hipogonadotrópico, y se acentúan la baja talla, los trastornos del sueño y la conducta obsesiva. En esta etapa pueden aparecer complicaciones en relación a la obesidad, como diabetes tipo 2, HTA y alteraciones respiratorias que condicionan la calidad y esperanza de vida de estos pacientes. ⁽³⁾

Criterios diagnósticos

En 1993 se publicaron los criterios clínicos diagnósticos del SPW32 con el fin de evitar errores diagnósticos, tanto por exceso como por defecto. Estos criterios recogían una amplia lista de síntomas enumerados, agrupados en criterios mayores y menores. En 2001 se propuso una simplificación de los signos

clínicos, con criterios que difieren según la edad y justifican la realización del test genético para el diagnóstico definitivo de SPW:

- Nacimiento-2 años. Hipotonía y succión débil.
- De 2 a 6 años. Hipotonía con historia de succión débil, retraso global de desarrollo.
- De 6 a 12 años. Hipotonía con historia de succión débil, retraso global de desarrollo, apetito exagerado con obesidad central si no se controla.
- De 13 años a adulto. Déficit cognitivo, retraso mental leve, apetito exagerado y obesidad central si no se controla hipogonadismo hipotalámico y/o problemas de conducta característicos. ⁽³⁾

Tratamiento multidisciplinario

- El objetivo más importante y más difícil de conseguir es el control de la obesidad. Las recomendaciones se basan en la indicación de ejercicio físico y restricción calórica, dado que hasta el momento no se dispone de ningún tratamiento médico ni quirúrgico eficaz para estos pacientes.
- Seguimiento y estimulación precoz del retraso psicomotor y tratamiento de los trastornos de conducta.
- Tratamiento con GH34 (mejoría de talla y composición corporal).
- Inducción de pubertad con hormonas esteroideas, a valorar individualmente (en algunos pacientes el uso de testosterona conlleva un aumento de la agresividad).
- Fisioterapia respiratoria precoz y control de las apneas nocturnas. ⁽³⁾

SÍNDROME DE SILVER RUSSELL (SSR)

En 1953, Henry Silver describió dos casos clínicos caracterizados por retraso de crecimiento intrauterino, asimetría corporal y aumento de gonadotropinas en orina. Entre los principales se encuentran retraso de crecimiento intrauterino, peso bajo al nacimiento en relación con la edad gestacional, asimetría corporal,

precocidad en el desarrollo sexual y discrepancia entre la edad ósea y el estado de desarrollo sexual y entre los secundarios facies triangular, comisuras bucales dirigidas hacia abajo, mandíbula hipoplásica, malformaciones dentarias, clinodactilia y braquidactilia, sindactilia, manchas café con leche y embarazo con múltiples gestosis. ⁽²⁰⁾

En 1954 con la publicación más completa de cinco casos con CIR, baja talla y alteraciones craneofaciales. La incidencia real de SSR es desconocida, con variaciones en la estimación según distintas series desde 1:3.000 a 1:50.000 recién nacidos. Se han descrito distintas alteraciones genéticas del cromosoma 7 (disomía uniparental materna) y del cromosoma 11 (disomía uniparental materna, triple dosis materna de 11p e hipometilación del centro de *imprinting* telomérico del 11p). Las manifestaciones clínicas más típicas incluyen el retraso de crecimiento intrauterino (peso y/o longitud al nacimiento menos de 2 DE por debajo de la media) y postnatal, asimetría de extremidades, clinodactilia del 5º dedo y fenotipo característico con facies triangular, micrognatia y perímetro craneal normal. ⁽³⁾

Las manifestaciones clínicas características del SRS son:

- Retraso del crecimiento intrauterino: la mayoría de estos niños presentan retraso del crecimiento intrauterino con un peso y talla al nacimiento muy inferiores (entre -2 y -4 DE) al correspondiente para la edad de gestación.
- Restricción del crecimiento postnatal: en los dos primeros años de vida el ritmo de crecimiento suele ser normal, pero sin recuperación, por lo que se mantiene la talla baja. la talla final media suele ser de -4 DE.
- Escasa ganancia ponderal: es habitual el fallo de medro con escaso tejido graso y muscular. las dificultades de alimentación añadidas obligan en ocasiones a recurrir a la alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía en los primeros años de vida. ⁽²¹⁾

- Macrocefalia relativa: El crecimiento del cráneo no se ve afectado y el perímetro craneal se mantiene en el rango de la normalidad.
- Rasgos faciales característicos: frente amplia y prominente y micrognatia confieren una forma triangular a la cara.
- Asimetría corporal.
- Anomalías menores: clinodactilia del V dedo de la mano y las anomalías de los pabellones auriculares.
- Retraso del desarrollo psicomotor. ⁽²¹⁾

El fallo en el medro en niños con SRS es debido a una combinación de factores, que incluyen dificultades en la alimentación y problemas gastrointestinales. Las dificultades en la alimentación pueden incluir desde poco apetito hasta temas oromotores, que suelen implicar dificultades en el uso de los labios, lengua y mandíbula. Los problemas gastrointestinales incluyen reflujo gastroesofágico (a menudo sin síntomas visibles en los niños), vaciado gástrico retardado y estreñimiento (más frecuente a partir de los dos años de edad). ⁽²²⁾

Respecto al tratamiento, se han realizado ensayos terapéuticos con GH, con pobres resultados. ⁽³⁾

SÍNDROME DE DOWN (SD)

El síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente y la causa principal de discapacidad intelectual en todo el mundo. En la mayoría de los casos su causa es una copia extra del cromosoma 21 (*human chromosome 21 - Hsa21*). Abarca un conjunto complejo de patologías que involucran prácticamente todos los órganos y sistemas. Las alteraciones más prevalentes y distintivas son la dificultad para el aprendizaje, dismorfias craneofaciales, hipotiroidismo, cardiopatías congénitas, alteraciones gastrointestinales y leucemias. Se estima que es la causa de 1 de cada 150 abortos del primer

trimestre y de 8 % de las anomalías congénitas en Europa. ⁽²³⁾

El síndrome de Down se debe a una trisomía completa Hsa21 o una trisomía parcial que incluye la región crítica 21q22.3. El 95 % de los casos se debe a una trisomía completa o regular; alrededor de 3 % se debe a mosaicismo, una alteración en la que los pacientes tienen conjuntamente células normales y células con un Hsa21 extra; menos de 2 % se origina por una traslocación no equilibrada; es decir, un cariotipo con 46 cromosomas, pero uno de ellos, usualmente el cromosoma 14, contiene material cromosómico extra del Hsa21. ⁽²³⁾

El fenotipo del niño o niña con síndrome de Down al nacer tiene unas características particulares que hacen que sospechemos el diagnóstico, las que se deben a la activación e interacción de los distintos genes del cromosoma 21 entre ellos y con el resto del genoma. Presentan al nacer una hipotonía e hiperlaxitud ligamentosa que será variable de un bebé a otro. Presentan los siguientes rasgos fenotípicos:

- Cabeza y cuello: disminución del perímetro cefálico con braquicefalia y occipital aplanado. Cuello corto.
- Cara: presentan epicanto, nariz pequeña con puente nasal plano, protrusión lingual característica, orejas pequeñas y conducto auditivo externo estrecho.
- Manos y pies: manos pequeñas y cuadradas, braquidactilia y clinodactilia. Surco palmar único y el signo de la sandalia, por separación entre el primer y segundo dedo del pie.
- Piel y faneras: piel redundante en la región cervical especialmente en el periodo neonatal.
- Genitales: el tamaño del pene suele ser más pequeño, como el volumen testicular, y es frecuente la presencia de criptorquidia. ⁽²⁴⁾

El diagnóstico es clínico y se confirma por citogenética. El patrón de

características físicas observables es altamente sugestivo, así como las alteraciones sistémicas. Sin embargo, no todas las alteraciones están presentes en cada individuo afectado. ⁽²³⁾

En relación al crecimiento en los pacientes con Síndrome de Down, con la ubicación en percentiles para la edad, la mayoría de los menores de un año se concentraron en los percentiles inferiores y hasta el 25. Esta distribución se atribuye principalmente a las infecciones frecuentes que presentan, condicionadas por el estado de inmunodeficiencia que caracteriza a este tipo de paciente en edades tempranas de la vida, y a la presencia de cardiopatías congénitas u otros defectos del tracto digestivo que suelen acompañar a este síndrome; en los niños mayores de un año, las alteraciones del crecimiento se atribuyen a las dietas incorrectas, los trastornos endocrinos y los factores genéticos. ⁽²⁵⁾

La afectación del crecimiento en el SD parece estar relacionada con los genes que participan en el proceso de crecimiento presentes en el cromosoma 21, pues es una característica muy generalizada, aunque se han invocado como causas probables del hipocrecimiento, trastornos patológicos sobreañadidos como tiroiditis, hipofunción hipofisaria, celiaquía o hipoxia. ⁽²⁵⁾

SÍNDROME DE AARSKOG

El síndrome de Aarskog, también conocido como displasia fascio digito genital es una entidad monogénica, de herencia dominante ligada al X, causada por mutaciones en el gen FGD1 (displasia fascio genital) situado en el locus Xp11.21. El producto del FGD1 contiene los dominios de homología Dbl y plekstrina. Este transcripto se une específicamente a una proteína Rho, familia de GTPasa llamada Cdc42Hs y estimula el intercambio GDP-GTP de las formas isopreniladas de la Cdc42Hs y de igual modo aumenta la actividad mitogénica en

la cascada de las proteínas quinasas, entre estas la quinasa de unión SAPK/JNK1. ⁽²⁶⁾

Fue descrito por primera vez en 1970 por Aarskog, se caracteriza por tener una cara típica, escroto bífido y baja talla. Existe una variabilidad fenotípica entre los miembros de una familia y variabilidad de expresión entre los sexos, estando los varones afectados más severamente que las mujeres. Los criterios incluyen alteraciones de la talla, hipertelorismo, puente nasal ancho, nariz corta y narinas antevertidas, filtrum amplio, hipoplasia maxilar con o sin maloclusión, pliegues debajo del labio inferior, orejas dobladas en la parte superior, manos cortas y anchas, dedo corto con clinodactilia y escroto bífido. Los criterios para su diagnóstico son ptosis palpebral, hiperlaxitud articular, pies anchos, criptorquidia y hernia inguinal. ⁽³⁾

Las alteraciones de la talla, presente hasta en un 90% de los niños con este síndrome, es generalmente desproporcionada, a favor del segmento superior, siendo ésta una de las principales características del síndrome. El perímetro craneal es normal, pero en ocasiones podemos encontrar macrocefalia. Los hallazgos oftalmológicos incluyen estrabismo, oftalmoplejía, córnea grande, isotropía, nistagmus y ambliopía. Pueden aparecer alteraciones dentales como erupción retrasada de los dientes definitivos o mala oclusión dental. La herencia es recesiva ligada al X en la mayoría de casos. El gen, FGD1, se ha localizado en el cromosoma Xp11.21. Mutaciones en dicho gen se han encontrado en algunas familias, sin embargo, la baja frecuencia de mutaciones encontradas sugiere que otros genes pueden estar involucrados. ⁽³⁾

El peso y la talla al nacer están por debajo de la media. En un tercio de los niños el crecimiento se altera en el primer año de vida debido a problemas en la alimentación o infecciones repetidas del aparato respiratorio. En el resto de los niños el crecimiento se afecta entre el 1º y 3º año de vida. Casi todos los niños

se sitúan por debajo del percentil 3 a los 3 años de edad. El crecimiento es lento a lo largo de la infancia, y la pubertad generalmente se retrasa y falla el estirón puberal de crecimiento. La talla final en los varones se sitúa entre 150-160 cm y en las mujeres entre 140-150 cm. ⁽³⁾

Analizando los datos de KIGS (base de datos que incluye el seguimiento internacional de niños en tratamiento con GH), concluyen que no se produce un incremento significativo de la talla en el grupo, pero que existe una gran variabilidad individual, mostrando algunos de ellos un incremento considerable de la velocidad de crecimiento. Por tanto, se deduce que hacen falta más estudios para identificar qué pacientes se podrían beneficiar del tratamiento con HGH. ⁽³⁾

SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE

El Síndrome de Cornelia de Lange es un trastorno del desarrollo hereditario con transmisión dominante que se caracteriza por un fenotipo facial distintivo, anomalías en extremidades superiores y retraso del crecimiento y psicomotor. Fue descrito por primera vez en el año 1933 por la Dra. Cornelia de Lange en dos niñas. ⁽¹³⁾

El diagnóstico es fundamentalmente clínico; se basa en el reconocimiento de los rasgos fenotípicos faciales característicos, fallo del crecimiento intrauterino, anomalías en las extremidades, retraso del desarrollo postnatal y retraso mental, que puede ser moderado o severo. ⁽³⁾

El fenotipo facial se caracteriza por micro braquicefalia, implantación baja del cabello, pestañas largas, hipertrichosis, implantación baja de orejas, puente nasal bajo, fosas nasales antevertidas, filtro largo y boca en forma de carpa con labios

finos, prognatismo maxilar y micrognatia. Las anomalías de los miembros superiores pueden ser mayores o menores según el grado de discapacidad que produzcan, como micromelia, focomelia, implantación proximal de los pulgares, oligodactilia, agenesia o hipoplasia del cúbito, sindactilia y línea simiana. El llanto es típico y algunos pacientes pueden presentar convulsiones. También se han observado anomalías oculares, esqueléticas, cardíacas, digestivas, neurosensoriales, dermatológicas, genitales y endocrinas. El síndrome de Cornelia se asocia, además, con alteraciones del comportamiento, tipo autista o hiperactividad. La variabilidad clínica dentro de este síndrome ha llevado al reconocimiento de formas severas, clásicas tipo I y formas más leves o tipo II, que se presentan en el 20% de los casos, y pueden permanecer irreconocibles hasta la edad adulta. Casi todos los casos del Síndrome de Cornelia son esporádicos, pero se han descrito algunos familiares con patrones de herencia autosómica dominante. Recientemente Tonkin y col han encontrado mutaciones en el gen NIPBL (*Nipped-B gene like*) (5p13.1). Este gen codifica una proteína que promueve la expresión de otros genes, pero se desconoce su función exacta para regular el desarrollo. ⁽³⁾

El fallo de crecimiento es una de las principales características de este síndrome. En un estudio realizado por Kline y col en 180 pacientes encuentran que en el 89 % de pacientes el peso y la talla al nacer fueron <P50. La talla cae por debajo del P5 para los 6 meses de edad, y permanece así hasta la pubertad, que se produce a una edad normal, pero sin estirón de crecimiento. La talla adulta media en los varones es de 155 cm y en las mujeres de 131. ⁽³⁾

La deficiencia de HGH se ha implicado en algunos estudios como causa de la baja talla. Los datos de pacientes tratados con HGH en la base KIGS permiten concluir que no hay una adecuada respuesta al tratamiento con HGH a corto plazo. ⁽³⁾

SÍNDROME DE KABUKI

Fue descrito por primera vez en 1981 por Niikawa y col. y Kuroki y col. Su diagnóstico se basa en cinco criterios principales: retraso mental leve o moderado, anomalías esqueléticas, retraso de crecimiento postnatal, alteraciones dermatoglíficas, facies características. ⁽³⁾

Se han descrito otras muchas anomalías presentes en un elevado porcentaje de pacientes como son paladar ojival/fisura palatina, cardiopatía congénita, alteraciones urogenitales, anomalías oftalmológicas, y problemas de comportamiento. A pesar de su *facies* característica, con fisuras palpebrales largas, eversión del párpado inferior, cejas arqueadas y orejas grandes y despegadas, este síndrome no siempre es diagnosticado en nuestro medio. Es más frecuente en japoneses, con una prevalencia de 1/32.00061. La mayoría de los casos son esporádicos. Los casos familiares sugieren herencia AD con diferente expresividad. En cuanto al crecimiento, la longitud al nacer es normal, pero la deficiencia progresiva de crecimiento postnatal es una característica principal. Sin embargo, en el 20 % de los pacientes se han descrito tallas finales normales, pero nunca mayores del P50. ⁽³⁾

En una serie de 48 pacientes con síndrome de Kabuki, el retraso de crecimiento se presentó en el 35 %, en tres había un retraso de la maduración ósea y en dos, déficit de hormona de crecimiento. El retraso de crecimiento de estos niños en los primeros años de vida se ve influenciado por el fallo de medro secundario a las dificultades para la alimentación que presentan hasta en un 56 %, patrón que puede invertirse cuando llega la pubertad apareciendo obesidad en un 29 %. ⁽²⁸⁾

Algunos pacientes presentaban deficiencia o disfunción neurosecretora de HGH. Pocos pacientes han sido tratados con HGH sin apreciarse cambios en la velocidad de crecimiento a corto y/o largo plazo. En el 23 % de las pacientes se

ha producido desarrollo puberal temprano. La diabetes tipo 1, diabetes insípida y excesiva ganancia ponderal pueden también asociarse. Según los datos del KIGS, la terapia con HGH parece no ser efectiva en estos pacientes, aunque existe mucha variabilidad en el crecimiento. ⁽³⁾

SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN

El síndrome de Williams-Beuren es un cuadro dismórfico con alteraciones neurológicas y cardiopatía cuya incidencia es de 1/10.00064. Este síndrome presenta unas características faciales muy peculiares (labios gruesos y evertidos, boca grande y casi siempre abierta o semiabierta y enseñando dientes separados en arcada inferior, zonas malares hundidas, carrillos prominentes y blandos, nariz corta con final redondeado y ventanas nasales antevertidas, aperturas oculares bastante redondeadas y rodeadas de zonas orbiculares algo hundidas, y mandíbula discretamente pequeña), que hacen que su diagnóstico clínico ofrezca pocas dudas antes de confirmarse la malformación cardíaca (estenosis aórtica supravalvular) que presentan el 75 % de los casos. ⁽³⁾

La hipertensión, que puede ser de diversa etiología, aparece hasta en un 60 % de pacientes. Las alteraciones renales que pueden aparecer son nefrocalcinosis, riñones pequeños o asimétricos y estenosis de la arteria renal, acompañadas o no de trastornos funcionales. El retraso mental es una de las principales características, situando la mayoría de los autores el CI de los pacientes con síndrome de Williams- Beuren entre 40 y 79. Los pacientes tienen un comportamiento muy cariñoso, sin reservas ante extraños. Las alteraciones músculo-esqueléticas incluyen limitación articular, cifosis, escoliosis, lordosis y *pectus excavatum*. Algunos pacientes pueden presentar hipercalcemia que se resuelve después de la infancia. ⁽³⁾

Casi siempre se presenta de forma esporádica, pero existen algunos casos

familiares con herencia AD67,68. Está causado por una microdelección del cromosoma 7q11.23, que contiene el gen de la elastina, y se detecta en el 90-95 % de los casos. Además del gen de la elastina, en esta región se han identificado otros genes. ⁽³⁾

El retraso de crecimiento es de origen prenatal (nacen habitualmente con peso y talla reducidos) y como adultos suelen alcanzar una talla 10-15 cm inferior a la talla diana para cada familia, en parte también por una pubertad algo adelantada y un brote de crecimiento puberal pequeño. En los primeros meses de vida es frecuente la existencia de problemas alimentarios y complicaciones gastrointestinales que contribuyen al retraso de crecimiento. En algunos casos puede haber una enfermedad celiaca asociada. ⁽²⁹⁾

La pubertad, sin embargo, puede presentarse a veces de forma algo precoz y sin estirón puberal de crecimiento. No se han encontrado diferencias de talla entre los niños con síndrome de Williams-Beuren que mostraban cardiopatía y los que no la tenían. El déficit de hormona de crecimiento no es causa probable de la baja talla de estos niños. Los datos de KIGS muestran que la respuesta al tratamiento con GH es escasa. ⁽³⁾

SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI

El síndrome de Rubinstein-Taybi, con una prevalencia estimada del 1/100.000-1/125.000⁸³, se caracteriza por presentar retraso mental, pulgares y primeros dedos de los pies anchos (en porra o maza) y *facies* característica. Se trata de una enfermedad sistémica con variabilidad en su expresión clínica. Las anomalías craneofaciales pueden incluir microcefalia, frente prominente, estrabismo, astigmatismo, ptosis palpebral, pliegues antimongoloides, epicantus, puente nasal amplio, orificios nasales anormalmente grandes, paladar ojival y micrognatia. La mayoría presentan una mueca característica cuando sonríen.

Los pulgares y dedos gordos de los pies anormalmente anchos están presentes en el 100 % de los pacientes. La clinodactilia del quinto dedo está presente en el 50 % de los casos. Muchos pacientes con síndrome de Rubinstein Taybi pueden tener malformaciones del corazón, de los riñones, del aparato urogenital y del sistema esquelético, presentando una marcha rígida e inestable, y alteraciones en las costillas; pectum excavatum, cifosis, escoliosis, laxitud de ligamentos, hiperextensibilidad de las articulaciones e incremento de fracturas. En la mayoría de los casos, la piel también se afecta. Estos niños padecen con cierta frecuencia infecciones de repetición (del oído medio con pérdida auditiva), estreñimiento y dificultades en la alimentación. No son infrecuentes los problemas dentales por superposición de piezas. Hay un incremento en la tasa de malignidad, incluyendo rhabdomiomas, feocromocitomas, meningiomas, otros tumores cerebrales y leucemias. ⁽³⁾

La deficiencia mental es un hallazgo frecuente, con una media de coeficiente intelectual de 36, y casi todos los niños afectados presentan retrasos en las etapas del desarrollo y retraso psicomotor, y tienen dificultades de lenguaje. La mayoría de los casos son esporádicos. Se han descrito casos de transmisión entre padres e hijos, así como concordancia en gemelos monocigóticos. Esto sugiere una posible mutación autosómica dominante. No se descarta la heterogeneidad genética. Se han descrito mutaciones en el gen que codifica la proteína fijadora del coactivador transcripcional CREB, localizado en 16p13.3; se trata de una proteína nuclear que participa como coactivador en la expresión génica regulada por AMP cíclico. Aproximadamente el 25 % de los pacientes diagnosticados presentan una microdelección en la región 16p13.3 demostrable por técnicas de hibridación *in situ* (FISH). El crecimiento, el peso y la talla al nacer son normales. El retraso del crecimiento es evidente en la infancia. El estirón puberal está suprimido y la edad ósea retrasada. Es frecuente talla baja final y sobrepeso. En cuanto al tratamiento con hormona de crecimiento en estos niños, no hay suficientes datos longitudinales para apoyar su utilización. ⁽³⁾

SINDROME DE DIGEORGE (SDG)

Desde que, en 1968, el pediatra estadounidense Angelo Di George describió dicho síndrome, se han publicado múltiples casos y se conoce que es la segunda causa de defectos cardíacos congénitos, después del Síndrome de Down. ⁽³⁰⁾

Es también conocido como Síndrome Velocardiofacial, debido a un defecto incompleto del desarrollo de los arcos braquiales que puede producir hipoparatiroidismo con hipocalcemia; hipoplasia tímica con trastorno de la inmunidad celular, lo que propicia infecciones frecuentes; cardiopatías conotruncales y malformaciones faciales, como orejas pequeñas, hendiduras palpebrales pequeñas, labio leporino o paladar hendido; trastornos renales y trastornos psiquiátricos en relación con la dopamina plasmática, dependiente de la encima catecol-O-metiltransferasa (COMT) cuyo gen se localiza en la región 22q11. ⁽³⁰⁾

El Síndrome de Di George ocurre en uno de cada 4.000 nacidos vivos, y el 90 % de los casos son esporádicos. En un 10 % de las familias con un caso de Síndrome de Di George existe un origen hereditario y se comporta de forma autosómica dominante, por lo que una persona que padezca el problema tiene el 50 % de posibilidades de transmitirla a cada uno de sus hijos. ⁽³⁰⁾

El fenotipo clínico del síndrome de delección 22q11.2 es extremadamente variable. Determinadas personas presentan un fenotipo completo, mientras que otras presentan formas muy atenuadas, reconocidas tardíamente. Las malformaciones cardíacas congénitas, presentes en más del 50 % de los casos, incluyen malformaciones conotruncales o defectos septales (tronco arterioso común, tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, comunicación interventricular o interauricular, etc.). Más del 75 % de los afectados presentan insuficiencia funcional del velo del paladar, en ocasiones asociada a una hendidura del paladar (con poca frecuencia, paladar hendido; excepcionalmente, labio leporino). La insuficiencia velo-palatina provoca regurgitación a través de

las fosas nasales del bebé. Es responsable de una voz hipernasal. Numerosos niños presentan un dismorfismo facial moderado (fisuras palpebrales estrechas, punta nasal bulbosa, boca y orejas pequeñas, hipoplasia malar) y anomalías ortopédicas (cifosis, escoliosis, vértebra en mariposa, hemivértebra, pie zambo, polidactilia). Alrededor del 75 % de los niños presentan cierto grado de inmunodeficiencia (secundaria a una aplasia/hipoplasia tímica) por lo que presentan mayor riesgo de desarrollar infecciones. También presentan riesgo más elevado de desarrollar una enfermedad autoinmune, en particular hipotiroidismo secundario, púrpura trombocitopénica inmune y artritis idiopática juvenil. En el 50% de los casos se observa hipocalcemia neonatal, que por lo general remite con la edad, aunque puede reaparecer a cualquier edad o tras una infección, una intervención quirúrgica o un embarazo. ⁽³¹⁾

Las malformaciones cardiovasculares congénitas son una de las manifestaciones más comunes del síndrome; las de tipo troncoconal son las más frecuentes. En algunas ocasiones, los defectos troncoconales pueden ir acompañados de otros menos frecuentes como comunicación interauricular o la comunicación interventricular y los defectos valvulares como estenosis valvular pulmonar, entre otros. La evaluación inicial del paciente por un cardiólogo pediatra es fundamental para la identificación del tipo de cardiopatía. Aparte de los hallazgos clínicos que incluyen presencia de cianosis, dificultades en la alimentación, fatiga, falla en el medro, entre otros, son fundamentales las ayudas diagnósticas como los rayos X de tórax, el electrocardiograma y la ecocardiografía. ⁽³²⁾

El diagnóstico es importante para poder valorar y atender adecuadamente sus múltiples problemas y poder prever las complicaciones futuras, poner tratamiento precoz a las infecciones y detectar tempranamente los problemas psiquiátricos que debuten. Asimismo, es prioritario para el asesoramiento genético. ⁽³⁰⁾

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Determinar la frecuencia de fallo del crecimiento en pacientes pediátricos con síndromes genéticos, que acuden a la Clínica de Nutrición del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Clasificar según cariotipo o estudio molecular los síndromes genéticos observados en pacientes con fallo de crecimiento.
- 3.2.2 Describir la edad y sexo de los pacientes que presentan síndromes genéticos asociados a fallo de crecimiento.
- 3.2.3 Identificar las principales características clínicas que presentan los pacientes con síndromes genéticos.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de la Investigación

Descriptivo transversal.

4.2 Unidad de análisis

Unidad Primaria de Muestreo

Pacientes que acuden a la Clínica de Nutrición del Departamento de Pediatría, del Hospital General de Enfermedades del Instituto guatemalteco de Seguridad Social.

Unidad de Análisis

Datos clínicos y antropométricos, de pacientes que asisten a la Clínica de Nutrición del Departamento de Pediatría, del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, registrados en el instrumento determinado para el efecto.

Unidad de Información

Evaluación clínica, registros clínicos, resultados de cariotipo de alto bandeado o estudio molecular específico (Hibridación Fluorescente *in situ*) de acuerdo a las características clínicas de los pacientes que asisten a la clínica de nutrición del Departamento de Pediatría, del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.3 Población y muestra

Población o universo: pacientes femeninos y masculinos que asisten a la Clínica de Nutrición del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social que

evidencian características clínicas que orienten a síndromes genéticos.

Muestra: pacientes con síndromes genéticos a quienes se haya realizado cariotipo de alto bandeo o estudio molecular específico (Hibridación Fluorescente *in situ*) de acuerdo a las características clínicas, para confirmación diagnóstica.

Tamaño de la población: será por conveniencia, incluyendo todos los pacientes que cumplan con las características durante el periodo del estudio, por lo tanto, la selección de la muestra será de tipo no probabilístico.

4.4 Selección de los sujetos de estudio

Pacientes captados en la Clínica de Nutrición del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, que evidencian características clínicas que orienten a síndromes genéticos a quienes se haya realizado cariotipo de alto bandeo o estudio molecular específico (Hibridación Fluorescente *in situ*) de acuerdo a las características clínicas, para confirmación diagnóstica, y que evidencien fallo de crecimiento.

4.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de 0 a 7 años de edad.
- Pacientes que acudan a la Clínica de Nutrición del Departamento de pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el periodo comprendido de enero de 2017 a diciembre de 2018 con características clínicas de síndromes genéticos.
- Pacientes con cariotipo de alto bandeo o estudio molecular específico (Hibridación Fluorescente *in situ*) de acuerdo a las características clínicas, para diagnóstico confirmatorio de síndromes genéticos.

- Pacientes a quienes se haya evaluado índice peso para la edad para determinar si existe fallo de crecimiento.

4.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes sin la información básica requerida en la ficha de recolección de datos.
- Pacientes con cariotipo con resultados no concluyentes.

4.5 Definición y medición de las variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN
<p style="text-align: center;">Edad</p>	<p>Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo</p>	<p>Años de vida del paciente al momento del ingreso a la unidad de estudio, según lo anotado en el expediente, dividida en rangos</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Razón</p>	<p>Años</p>

<p>Sexo</p>	<p>Conjunto de características que dividen a los seres humanos en femenino y Masculino.</p>	<p>Dato de sexo femenino o masculino, según lo anotado en el Expediente.</p>	<p>Cualitativa Dicotómica</p>	<p>Nominal</p>	<p>-Femenino -Masculino</p>
<p>Fallo de crecimiento</p>	<p>Incapacidad para sostener una velocidad de crecimiento normal, tanto en peso como en talla.</p>	<p>Dato obtenido al evaluar el índice P/E del paciente, el cual sea inferior al 80 % del peso ideal para la edad, según las tablas del National Center for Health Statistics – NCHS</p>	<p>Cualitativa Dicotómica</p>	<p>Nominal</p>	<p>-Con fallo de crecimiento -Sin fallo de crecimiento</p>

<p>Síndromes genéticos</p>	<p>Afección médica hereditaria provocada por una anomalía en el ADN</p>	<p>Complejo de signos y síntomas resultantes como expresión de una alteración hereditaria.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<ul style="list-style-type: none"> -S. de Turner -S. de Noonan -S. Prader Willi -S. de Silver Russell -S. de Aarskog -S. de Cornelia de Lange -S. de Down -S. de Kabuki -S. de Williams-Beuren -S. de Rubinstein-Taybi -S. de Klippel-Feil -S. de DiGeorge
-----------------------------------	---	--	--------------------	----------------	--

4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos

4.6.1 Técnicas de recolección de datos

Por medio de boleta de recolección, elaborada por los investigadores para facilitar la obtención de datos del paciente de importancia para este estudio, con el fin de realizar un análisis que cumpla los objetivos de esta investigación.

4.6.2 Procesos

Procedimiento para la recolección de datos

1. Procedimos a identificar pacientes masculinos y femeninos en el rango de edad de 0 a 7 años que acuden a la Clínica de Nutrición del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
2. Se obtuvieron datos generales, así como una lista de rasgos fenotípicos de los principales síndromes implicados.
3. Se procedió a: a) explicar al paciente el estudio que se llevaría a cabo, b) llenar la ficha de recolección de datos.
4. Se solicitó trámite de cariotipo de alto bandeo o estudio molecular específico (Hibridación Fluorescente *in situ*) de acuerdo a las características clínicas, a la periférica del paciente, con el fin de confirmar la sospecha clínica.
5. Se obtuvo una muestra sanguínea, la cual fue enviada al laboratorio de genética para la realización de cariotipo de alto bandeo.

6. Al tener el resultado del cariotipo de alto bandeo o estudio molecular específico, confirmando un síndrome genético, se completó la información en la hoja de recolección de datos evaluando criterios de inclusión y exclusión.

7. Se evaluaron los índices de crecimiento de acuerdo a las tablas de la NCHS, para valorar fallo de crecimiento.

4.6.3 Instrumentos de medición:

Boletas de recolección de datos

Características clínicas y rasgos fenotípicos en los pacientes

Cariotipo de alto bandeo o estudio molecular específico (Hibridación Fluorescente *in situ*) de acuerdo a las características clínicas

4.7 Procesamiento y análisis de datos

4.7.1 Procesamiento

Ya obtenidos los datos en la investigación de campo se obtuvieron las variables especificadas. Se realizaron tablas y gráficas de las variables en una hoja de cálculo de Microsoft 2017, de acuerdo a los objetivos: determinando sexo, edad, rasgos fenotípicos, índice peso/edad, síndromes genéticos diagnosticados.

4.7.2 Análisis de datos

Con los datos recopilados durante el estudio se realizó el análisis descriptivo. Se identificó la frecuencia de fallo del crecimiento en pacientes pediátricos con síndromes genéticos, se clasificó según cariotipo o estudio molecular específico, los síndromes genéticos, describiendo edad, sexo y las principales características clínicas de los pacientes según los datos tabulados en un archivo de Excel, de acuerdo a los objetivos.

4.8 Alcances y límites

4.8.1 Alcances

Se identificó fallo de crecimiento en pacientes pediátricos con síndromes genéticos, lo cual es de mucha importancia ya que no se cuenta en nuestro país con estudios similares.

Se identificaron pacientes con síndromes genéticos que acudieron a la consulta externa de nutrición por fallo de crecimiento, evidenciando lo descrito en la literatura médica internacional acerca de dichos síndromes genéticos, permitiendo así el abordaje temprano de nuestros pacientes.

4.8.2 Límites

Procesamiento estadístico de los datos obtenidos. No se realizó una asociación de variables, se realizó un análisis puramente descriptivo.

Al momento del inicio del estudio no se contaba con Departamento de Genética, ni una base de datos que contara con la totalidad de los pacientes con síndromes genéticos que acuden a la unidad, razón por la cual no se utilizó la totalidad de estos.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

Este trabajo de investigación cumple los principios éticos universales, dado que el objetivo principal fue identificar fallo de crecimiento en los pacientes pediátricos con síndromes genéticos. No revelando la identidad de ninguno de ellos. Clasificando el estudio como categoría II (riesgo mínimo).

V. RESULTADOS

Tabla 1

Distribución de los pacientes según edad y sexo

Sexo \ Edad	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
0 - 2 años	2	4.50	9	20	11	24
3 - 4 años	6	13	16	36	22	49
5 - 7 años	2	4.50	10	22	12	27
Total	10	22	35	78	45	100

Tabla 2

Distribución de síndromes genéticos según cariotipo

Síndrome	f	%
Síndrome de DiGeorge	8	18
Síndrome de Turner	7	16
Síndrome de Silver Russell	7	16
Síndrome de Down	3	7
Deleción del brazo largo del cromosoma 3	2	5
Síndrome de Miller Dieker	2	5
Síndrome de Noonan	2	5
Síndrome de Ehler Danlos	1	2
Síndrome de Nail Patella	1	2
Ictiosis lamelar congénita	1	2
Síndrome de Prader Willi	1	2
Otros	10	20
TOTAL	45	100

Tabla 3

Distribución de acuerdo a las características clínicas

Características	F	%
Talla baja	39	87
Cardiopatía congénita	37	82
anomalías craneofaciales	34	76
Malformaciones renales	14	31
Asimetría corporal	14	31
Alteraciones esqueléticas	13	29
Hipotonía	7	16
Malformaciones torácicas	6	13
Alteraciones del comportamiento	6	13
Alteraciones oftalmológicas	5	11
Malformaciones genitourinarias	3	7
Anomalías de la mano	1	2

Tabla 4

Frecuencia de fallo de crecimiento asociado a síndromes genéticos

FALLO DE CRECIMIENTO	f	%
SÍ	39	87
NO	6	13
TOTAL	45	100

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El 87 % de los pacientes que acuden a la Clínica de Nutrición del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, que evidencian síndromes genéticos diagnosticados, presentan fallo de crecimiento. Siendo treinta y nueve los pacientes diagnosticados. El fallo del crecimiento puede ser la manifestación más precoz de patologías congénitas y adquiridas, por lo que se considera que el peso, la talla y la circunferencia cefálica son parámetros importantes para determinar el estado de salud de un paciente pediátrico.

En este estudio se analizaron cuarenta y cinco pacientes en el periodo de dos años, los cuales fueron evaluados en la Clínica de Nutrición del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en la evaluación los pacientes evidenciaban características clínicas y fenotípicas, sugestivas de síndromes genéticos, por lo que se solicitó la realización cariotipo o estudio molecular específico, para realizar diagnóstico de los mismos. En los pacientes con diagnóstico genético confirmado, se realizó índice peso edad, encontrando en un porcentaje significativo de pacientes, un peso inferior al ochenta por ciento del peso ideal para la edad, lo que se traduce como fallo de crecimiento. Por lo que se describen en estos pacientes síndromes genéticos importantes que limitan su crecimiento, tal como está descrito en la literatura médica para estos síndromes.

Se cuenta con muy pocos estudios acerca de la relación del fallo de crecimiento y síndromes genéticos a nivel latinoamericano, por lo que se considera de especial relevancia hacer una descripción de los mismos, en uno de los departamentos de Pediatría más importantes del país, siendo captados por medio de la Clínica de Nutrición.

A lo largo del estudio fue posible evaluar a cuarenta y cinco pacientes de los cuales, treinta y nueve evidenciaron fallo de crecimiento, quienes previamente fueron diagnosticados con síndromes genéticos. Se observa un predominio del género femenino, puesto que ocho de cada diez pacientes pertenecen a este; haciendo una relación entre los mismos se considera que por cada dos niños, hay siete niñas que presentan fallo de crecimiento asociado a un síndrome genético. No es posible descartar que la relación sea predominantemente femenina, dado al elevado número de niñas que son referidas a la Clínica de Nutrición, sin embargo, es un dato importante para tomar en cuenta en estudios posteriores.

La edad de los pacientes es otro factor de importancia en este estudio. La edad predominante de los pacientes que acuden a la Clínica de Nutrición del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, que presentan fallo de crecimiento y síndromes genéticos, es de 3 a 4 años. Esta es la edad en la cual se realiza el diagnóstico confirmatorio. A pesar de que el diagnóstico en casi la mitad de los pacientes se realiza de manera temprana, existe una cuarta parte de los mismos a la que el diagnóstico se realiza después de los 5 años, lo cual hace que el abordaje multidisciplinario de estos pacientes se realice de manera tardía, lo que repercute en su calidad de vida.

Al evaluar a los pacientes que acuden a la Clínica de Nutrición, es posible notar que un porcentaje alto evidencian características tales como talla baja, alteraciones esqueléticas, cardiopatías congénitas, malformaciones renales, anomalías craneofaciales, malformaciones genitourinarias, hipotonía, alteraciones del comportamiento, alteraciones oftalmológicas y asimetría corporal. Los hallazgos previamente descritos se encuentran en la literatura

como las características predominantes en los síndromes genéticos que se ven afectados por fallo de crecimiento. Entre las características previamente mencionadas predominan la talla baja, las cardiopatías congénitas y las anomalías craneofaciales. Nueve de cada diez pacientes evidencian talla baja; ocho de cada diez, tienen una cardiopatía congénita asociada y siete de cada diez pacientes evidencian anomalías craneofaciales; características importantes para tomar en cuenta al momento de evaluar integralmente a los pacientes, para considerar la posible asociación entre el fallo de crecimiento y un síndrome genético.

Se realizó cariotipo o estudio molecular específico a los pacientes que presentan fallo de crecimiento y características clínicas sugestivas de síndromes genéticos, entre estos se evidenciaron los siguientes: deleción del brazo largo del cromosoma 3, síndrome de Miller Dieker, deleción del brazo corto del cromosoma X, Síndrome de Turner, síndrome de DiGeorge, deleción del cromosoma 17 y del cromosoma 12, síndrome de Silver Russell, síndrome de Down, síndrome de Plateau, deleción del brazo largo del cromosoma 19 y del cromosoma 16, así como síndrome de Noonan, síndrome de Ehler Danlos, síndrome de Nail Patella, síndrome de Preder Willi, síndrome de Hiperlaxitud, etc. El síndrome genético predominante es el Síndrome de DiGeorge, presentado en ocho de los cuarenta y cinco pacientes estudiados; seguidamente, el síndrome de Turner y síndrome de Silver Russell, ambos representando el dieciséis por ciento de los pacientes. Estos síndromes se encuentran descritos en la literatura como los principales asociados a fallo de crecimiento.

Es importante mencionar que el presente estudio fue un análisis únicamente descriptivo por lo que no se realizó una asociación de variables. Sin embargo, fue un estudio prospectivo que permitió obtener información actualizada y relevante para la institución en donde fue realizado.

6.1 Conclusiones

- Se determinó que, en los años 2017 al 2018, el 87 % de los pacientes estudiados que presentan síndromes genéticos confirmados por cariotipo o estudio molecular específico, presentan fallo de crecimiento. Siendo treinta y nueve los pacientes diagnosticados.
- Los principales síndromes genéticos que evidencian fallo de crecimiento, diagnosticados en los pacientes pediátricos de la Clínica de Nutrición son síndrome de DiGeorge, como el predominante; seguido por el Síndrome de Turner y el síndrome de Silver Russell; los cuales son de importancia clínica dentro de la unidad hospitalaria.
- Las características clínicas sobresalientes que permiten orientar a algún síndrome genético asociado a fallo de crecimiento son la talla baja, las cardiopatías congénitas y las anomalías craneofaciales.
- Los pacientes estudiados que presentan fallo de crecimiento y síndromes genéticos se encuentran, predominantemente, ente los tres y cuatro años de edad y corresponden principalmente al sexo femenino con un 78 % de los casos.

6.2 Recomendaciones

Siendo Guatemala un país con un gran índice de desnutrición, proveer a los servicios de salud los materiales y capacitaciones para conocer que existen otras causas, además de la anteriormente mencionada, de fallo de crecimiento, tales como son los síndromes genéticos.

Se recomienda dar a conocer la importante relación que existe entre el fallo de crecimiento y síndromes genéticos en la unidad hospitalaria para conseguir diagnosticar al mayor número de pacientes a edades más tempranas y de esta manera dar el tratamiento oportuno a los mismos.

Brindar guías o protocolos que permitan realizar un diagnóstico temprano y oportuno de los pacientes que presentan síndromes genéticos que afectan la velocidad de crecimiento, ya que es una entidad frecuente en la unidad hospitalaria.

Brindar al paciente una evaluación integral, basándose en las características clínicas y fenotípicas, así como de los estudios complementarios del mismo, para orientar la posibilidad de un síndrome genético asociado a falla de crecimiento.

Realizar un diagnóstico temprano de los Síndromes Genéticos frecuentes en nuestro medio para brindar un tratamiento multidisciplinario a los pacientes y de esta manera mejorar su calidad de vida.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrio A, Calvo C. *Actuación ante un niño con fallo de medro*. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP [En línea]. Valladolid: Ergón S.A., 2010 [citado 15 noviembre 2019]. Pp. 67-75. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/fallo_medro.pdf
2. Barrio A, Calvo C. *Evaluación del niño con fallo de medro*. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría, AEPED [En línea]. 2002 [citado 15 noviembre 2019]; Pp. 89-97 Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/9-fallo_medro.pdf
3. Chueca M. J, Berrade S. y Oyarzábal M. Low height and rare diseases. *Anales Sis San Navarra* [En línea]. Pamplona 2008. [Citado 25 marzo 2017]; 31 (Supl. 2): 31-53. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400004
4. Santizo H. A. Atlas de casos de anomalías genéticas. [Tesis de Maestría] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2015 [Citado 20 marzo 2017]. Disponible en http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9622.pdf
5. Organización Panamericana de la salud (OPS)/ Organización Mundial de la Salud (OMS) (OPS/OMS). *Children: reducing mortality*. [En línea]. Washington, DC. 2019. [Citado 14 diciembre 2019]. Disponible en:

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>

6. Rojas M, Walker L. Malformaciones Congénitas: Aspectos Generales y Genéticos. Int. J. Morphol. [En línea]. 2012 [Citado 14 diciembre 2019]; 30(4):1256-1265. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v30n4/art03.pdf>
7. Pozo Román J. Crecimiento normal y talla baja. Pediatr Integral [En línea]. 2015 [Citado 10 marzo 2020]; XIX (6): 411.e1–411.e23. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2015/xix06/04/n6-411e1-e23_Talla%20baja_Pozo.pdf
8. Bueno Pardo S. Fallo de medro. Pediatr Integral [En línea]. 2015 [Citado 10 marzo 2020]; XIX (5): 308-312 Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-06/fallo-de-medro/>
9. Quinteiro C, Castro-Feijóo L, Loidi L, Barreiro J, Domínguez F, Pombo M. Análisis genético de la talla baja. An Pediatr [En línea]. 2004 [Citado 10 marzo 2020]; 60 (Supl. 2):9-14. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-13062589>
10. Rodríguez M, Lang R, Lucas J, Méndez V. Estudio prospectivo de un grupo de niños con talla baja o disminución de la velocidad de crecimiento, o ambas. Rev Med Uruguay [Internet], 2005 [Citado 28 marzo 2017]; 21: 49-58. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v21n1/v21n1a07.pdf>

11. Yugar F., Flores E., Vargas N., Vásquez P. Estudio de talla baja en preescolares de 2 a 5 años atendidos en consulta externa de Pediatría en el Hospital La Paz. Rev. Méd. La Paz [En línea]. 2009 [Citado 28 marzo 2017]; 15 (2): 15-20. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582009000200003
12. Pozo J., García R., Argente J. *Hipocrecimiento: concepto, clasificación y metodología diagnóstica*. En: Argente J. Editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª Ed. Barcelona: Doyma; 2000. Pp. 201-238
13. Hamill P. V., Drizd T. A., Johnson C. L., Reed R. B., Roche A. F., Moore W. M. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. Am J Clin Nutr, 1979; 32(3): 607-29.
14. Vogiatzi M. G., Copeland K. C. The short child. Pediatr Rev, 1998; 19(3): 92-9.
15. Barreda A., González I., Síndrome de Turner. Protoc diagn ter pediatr. Madrid. España [En línea]. 2019 [Citado 10 marzo 2020]; 1:267-83. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/17_sind_turner_retr.pdf
16. Carcavilla A, Santomé J L, Galbis L, Ezquieta B. Síndrome de Noonan. Rev Esp Endocrinol Pediatr [En línea]. 2013 [Citado 05 abril 2017]; 4:71-85. Disponible en: <http://endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E6/P1-E6-S174-A163.pdf>

17. Carcavilla A., López J.P., Zubicaray B. Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan. Rev Esp Endocrinol Pediatr [En línea]. 2014 [Citado 05 abril 2017]; 5(1):12-28. Disponible en: https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&id_articulo=209&idlangart=ES
18. Yturriaga R. Síndrome de Prader-Willi. Rev Esp Endocrinol Pediatr [En línea]. 2010 [Citado 06 abril 2017]. 1 (Suppl. 1):71-73 Disponible en: https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&id_articulo=15&idlangart=
19. Ramon-Krauel M. Síndrome de Prader Willi. Rev Esp Endocrinol Pediatr [En línea]. 2018 [Citado 10 marzo 2020]; 9(3):31-36. Disponible en: https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&id_articulo=485&idlangart=ES
20. Martínez A. M., Teixeira M. J., Saraiva H. P., Araujo H. Síndrome de Russel-Silver. An Esp Pediatr [En línea]. 2001 [Citado 10 abril 2017]; 54: 591-594. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S169540330177600X>
21. García S., Martínez F., Guerrero J., Mayo S. *Síndrome Silver-Russell*. En: Pérez G., Lapunzina P., (eds). Enfermedades de Impronta: Guías de buena práctica clínica. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Barcelona: Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). 2015. Pp 47-66.
22. Wakeling E., Brioude F., Lokulo-Sodipe O., O'Connell S., Salem J., Blik

- J., et al. Diagnosis and Management of Silver-Russell Syndrome: First International Consensus Statement. *Nature Reviews/Endocrinology* [En línea]. 2017 [Citado 10 marzo 2020]; 13, 105-124. Disponible en: <https://www.magicfoundation.org/Downloads/FamilySRSSpanishConsensus.pdf>
23. Díaz-Cuéllar S., Yokoyama-Rebollar E., Del Castillo-Ruiz V. Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex.* [En línea]. 2016 [Citado 10 marzo 2020]; 37(5):289-296. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v37n5/2395-8235-00289.pdf>
24. Alpera R., Morata J., López M. J. Alteraciones Endocrinológicas en el Síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr* [En línea]. 2012 [Citado 10 marzo 2020]; 68(6): 403. Disponible en: https://www.sindromedown.net/wp-content/uploads/2014/09/122L_revista.pdf
25. Rubio T., Norbert L., García D. Evaluación del crecimiento y desarrollo de pacientes con síndrome Down. *MEDISAN* [En línea]. 2018 [Citado 10 marzo 2020]; 22(1):19-26. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v22n1/san03221.pdf>
26. Hernández I. Aarskog syndrome: phenotypic findings in a cohort of patients. *Rev Cubana Pediatr* [En línea]. 2008 [Citado 12 abril 2017]; 80(4) Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/262471441_Sindrome_de_Aarskog_hallazgos_fenotipicos_en_una_cohorte_de_pacientes
27. Ribate M., Ramos F. Síndrome de Cornelia de Lange. *Protoc diagn ter pediatr.* [En línea]. 2010 [Citado 12 abril 2017]; 1:1-12. Disponible en:

- http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/sindrome_de_cornelia_de_lange.pdf
28. Torrabías Rodas M., Nunes Cabrera T., Esteva Nuto N., Martorell Sampol L. Síndrome de Kabuki, una causa rara de hiperinsulinismo. Rev Esp Endocrinol Pediatr [En línea]. 2016 [Citado 12 abril 2017]; 7(1):48-52. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E19/P1-E19-S825-A313.pdf>
29. Del Campo M., Pérez Jurado L. Protocolo de seguimiento en el Síndrome de Williams. Protoc diagn ter pediatr. [En línea]. 2010 [Citado 16 mayo 2020]; 1:116-124. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/protocolo_de_seguimiento_en_el_sindrome_de_williams.pdf
30. Sierra L., Casaseca P., García A., Martín V. DiGeorge syndrome. Rev Clin Med Fam [En línea]. 2014 [Citado 16 mayo 2020]; 7(2):141-143. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2014000200010
31. Orpha.net [En línea]. España CNSA; 2016. Síndrome de delección 22q11.2 o síndrome de DiGeorge. [actualizado oct 2017; citado 4 nov 2017]. Disponible en: https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/es/SindromeDelecion22q11.2_Es_es_HAN_ORPHA567.pdf
32. Vásquez-Echeverri E., Sierra F., Trujillo-Vargas .C, Orrego-Arango J., Garcés-Samudio C., Lince R., et al. Immunological approaches to 22q11.2

Deletion Syndrome. Infectio [En línea]. 2015 [Citado 16 mayo 2020]; 20(1)
45-55. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012393921500082X>

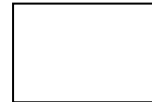
VIII. ANEXOS



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS



DATOS GENERALES:



Nombre (solo iniciales) _____ No. de Registro: _____

Género: _____ Edad: _____

Servicio: _____

DATOS PREVIOS

Diagnóstico clínico:

INDICES

Fecha de evaluación						
Peso/Talla						
Talla/Edad						
Peso/Edad						
Circunferencia cefálica						

- Fallo de crecimiento: Si ___ No ___

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Talla baja		
Anomalías cráneo-faciales		
Alteraciones esqueléticas		
Cardiopatía congénita		
Malformaciones renales		
Malformaciones torácicas		
Malformaciones genitourinarias		
Hipotonía		
Hiperfagia/Obesidad		
Alteraciones del comportamiento		
Alteraciones oftalmológicas		
Asimetría corporal		
Precocidad en el desarrollo sexual		
Anomalías de la mano		
Manchas café con leche		
Otras		

Diagnóstico según cariotipo:

Tabla 2 (Completa)

Distribución de síndromes genéticos según cariotipo

Síndrome	F	%
Síndrome de DiGeorge	8	18
Síndrome de Turner	7	16
Síndrome de Silver Russell	7	16
Síndrome de Down	3	7
Deleción del brazo largo del cromosoma 3	2	5
Síndrome de Miller Dieker	2	5
Síndrome de Noonan	2	5
Deleción del brazo corto del cromosoma X	1	2
Ictiosis lamelar congénita	1	2
Deleción del cromosoma 17 región 11	1	2
Deficiencia de hormona del crecimiento	1	2
Síndrome de Plateau	1	2
Deleción del brazo largo del cromosoma 19	1	2
Deleción del brazo largo del cromosoma 16	1	2
Síndrome de Ehler Danlos	1	2
Síndrome de Nail Patella	1	2
Síndrome de deleción del cromosoma 12	1	2
Anomalía hereditaria del ciclo de la urea	1	2
Síndrome de Prader Willi	1	2
Síndrome de Hiperlaxitud	1	2
Deleción del brazo corto del cromosoma 17	1	2
TOTAL	45	100

PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "**FRECUENCIA DE FALLO DE CRECIMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROMES GENÉTICOS**" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.