



UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA,
OPTOMETRÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA Y
ANATOMÍA PATOLÓGICA

Estudio de la psicopatología en una
población de pacientes con
microdelección 22q11.2

D^a Fuensanta Robles Sánchez
2015



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Vicente Vicente Ortega , Catedrático de Universidad del Área de Anatomía Patológica en el Departamento de Oftalmología, Optometría, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Estudio de la psicopatología en una población de pacientes con microdelección 22Q11.2", realizada por D^a. Fuensanta Robles Sánchez, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 20 de octubre de 2015



Mod:T-20

D^a ENCARNACIÓN GUILLÉN NAVARRO, Jefa de Sección de Genética Médica
(en excedencia temporal por cargo público) del Servicio de Pediatría del
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "*Estudio de la Psicopatología en el Síndrome de delección 22q11.2*", realizada por D^a María Fuensanta Robles Sánchez bajo mi dirección y supervisión, que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 19 de Octubre de 2015



Fdo. Dra. D^a Encarnación Guillén Navarro



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Manuel Canteras Jordana , Catedrático de Universidad del
Área de Medicina Preventiva y Salud Pública en el Departamento de
CIENCIAS SOCIO-SANITARIAS, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Estudio de la
psicopatología en una población de pacientes con microdelección
22Q11.2", realizada por D^a. Fuensanta Robles Sánchez, bajo mi
inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención
del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 20 de octubre de 2015



Mod:T-20

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero y profundo agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial a mis directores de tesis.

A la Dra Encarnación Guillén Navarro por impulsar y apoyar este trabajo y por su larga y sincera amistad.

Al Dr Vicente Vicente Ortega, por su valiosa y desinteresada ayuda sin la cual no hubiera sido posible realizar este trabajo.

Al Dr Manuel Canteras Jordana, por su ayuda y colaboración desinteresada en el análisis estadístico de los resultados.

Al personal de la Sección de Genética Médica, en especial Reme y Toñi por su colaboración.

A Juan García Sánchez, por su ayuda como psicólogo clínico y amigo.

A los pacientes y sus familiares que participaron en este estudio, por su colaboración que prestaron de modo desinteresado.

Por último, a mi familia por su apoyo, comprensión y esfuerzo

ABREVIATURAS:

22Q11.2 DS:	``22q11.2 Deletion Syndrome`` (Síndrome de delección 22q11.2)
CI:	Cociente intelectual.
COMT:	Catecol -O-Metil -Transferasa.
DSM:	``Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders`` (Manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales)
DGS:	`` DiGeorge Syndrome`` (Síndrome de DiGeorge)
FISH:	``Fluorescent Hibridation in situ`` (Hibridación fluorescente in situ)
CGH:	``Comparative Genomic Hibrization`` Hibridación genómica comparada
LCRs:	`` Low copy repeats `` (Bajo número de copias de repetición)
Mb:	Megabases.
MLPA:	``Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification`` (Amplificación múltiple dependiente de ligasa)
OMIM:	`` On line mendelian inheritance in man`` (Herencia mendeliana on line)
PRODH:	Prolina deshidrogenasa.
TEA:	Trastornos del espectro autista.
TDHA:	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
TDR:	`` Typical DiGeorge Region`` (Región típica del Síndrome de DiGeorge)
VCFS	`` Velo cardio facial síndrome``(Síndrome velocardiofacial)

ÍNDICE

I.	Resumen	19
II.	Introducción.....	25
III.	Antecedentes.....	29
	Introducción histórica	31
	Prevalencia	34
	Base Genética	35
	Manifestaciones clínicas.....	41
	Manifestaciones clínicas psiquiátricas.....	49
	Patogénesis de los trastornos psiquiátricos	69
IV.	Justificación y Objetivos	71
V.	Material y métodos.....	77
	1. Material	79
	Descripción de variables	81
	Instrumentos de evaluación	83
	2. Métodos.....	103
	Métodos de evaluación.....	103
	Método estadístico	112
VI.	Resultados	113
	Estudio descriptivos de las variables	115
	Est. de las dimensiones obtenidas mediante análisis factorial	123
	Est. descriptivo de la inteligencia	125

Est. comparativo de los índices de inteligencia mediante anova de medidas repetidas.....	130
Est. comparativo de variables en relación con la inteligencia mediante el test de T de Student.....	139
Estudio comparativo de la discapacidad intelectual y factores genéticos y clínicos mediante la chi de pearson.....	139
Est. descriptivo de psicopatología.	143
Est. comparativo de Psicopatología con inteligencia mediante la T de Student	150
Est. comparativo de trastornos psiquiátricos (K-SAD-PL) con problemas mentales de escalas de padres (SDQ Y CBCL).....	130
Est. comparativo de psicopatología con factores demográficos y clínicos mediante el test de la chi cuadrado:.....	151
Análisis de correlaciones entre las variables cuantitativas mediante el test de Pearson	152
Est. descriptivo de los problemas de conducta perturbadora...155	
Est. descriptivo de los problemas de somatización: descriptiva. 155	
VII. Discusión.....	157
Subpruebas del cociente intelectual	164
Factores relacionados con el cociente intelectual:.....	166
Psicopatología:	169
Factores asociados con la psicopatología.....	180
VIII. Conclusiones	185
IX. Bibliografía	189

I. RESUMEN

El síndrome de delección 22q11.2 (22q11.2 DS; OMIM # 188400) es un trastorno genético que puede presentar diversas malformaciones físicas, déficit cognitivo y trastornos psicopatológicos.

Los objetivos del estudio han consistido en evaluar el nivel de inteligencia y los trastornos psiquiátricos de los pacientes con este síndrome en la etapa infanto-juvenil y determinar los factores genéticos, clínicos y sociodemográficos asociados.

Hemos estudiado el perfil cognitivo y los trastornos psiquiátricos en 27 pacientes y lo hemos comparado con diversas variables demográficas (sexo, nivel cultural y de renta), clínicas (prematuridad, factores de riesgo prenatales, hipoxemia neonatal, cardiopatía, cirugía cardíaca, número de cirugías extracorpóreas, factores de riesgo quirúrgicos, patología velopalatina, alteraciones inmunitarias, hipoacusia, escoliosis y anomalía estructural del SNC) y genéticas (tipo de mutación y tamaño de la delección).

Nuestros resultados demuestran que el nivel intelectual de los pacientes era variable con un nivel medio de discapacidad intelectual leve, con peores rendimientos en comprensión verbal y razonamiento perceptivo, asociándose dicha discapacidad a cardiopatías quirúrgicas, a mayor número de intervenciones extracorpóreas y mayor factor de riesgo quirúrgico, así como a las delecciones de novo y a las delecciones de mayor tamaño.

Los trastornos psiquiátricos se presentaban en el 81.5% de los pacientes con un predominio de los trastornos de ansiedad que presentaban el 56% de los mismos, así como la fobia simple que se relacionaba con las mujeres.

En conclusión, los niños y adolescentes con síndrome de delección 22q11.2 presentan un nivel de inteligencia con discapacidad intelectual leve, que se asocia a factores quirúrgicos cardíacos y a las delecciones de novo así como de mayor tamaño. También presentan una prevalencia alta de

trastornos psiquiátricos, sobre todo de patología ansiosa que no se asocia a factores genéticos ni clínicos.

SUMMARY:

The 22q11.2 [22q11.2 DS; OMIM #188400] deletion syndrome is a genetic disorder which can include physical malformations, cognitive deficit and psychopathological disorders.

The aim of this work is to study the intelligence and the Psychiatric disorders of 22q11.2DS patients in the child and adolescent period and also to determine the genetic, clinical and sociodemographic factors associated to them.

We have analyzed the cognitive profile and the Psychiatric disorders in 27 children and adolescents with 22q11.2DS and we have compared it with multiple demographic (sex, cultural level and income level), genetic (mutation type and deletion size) and clinical variables (prematurity, prenatal risk factors, neonatal hypoxaemia, cardiopathy, heart surgery, number of interventions with extracorporeal surgery, presurgery risk factors, velopalatal pathology, immune disorders, hypoacusia, scoliosis, and CNS structural anomaly).

Our results show that the intellectual level of these patients is variable, with an average level of mild intellectual disability and poorer performance in verbal understanding and perceptive reasoning.

We have found differences in intelligence related to genetic factors, with association between intellectual disability and new and bigger deletions. We have also found a more important intellectual deficit in patients with surgical cardiopathy, more extracorporeal surgical interventions and higher presurgical risk.

Psychiatric disorders were present in more than 81.5% of the patients, with a higher proportion of anxiety disorders, which amounted to 56% of the patients.

Our results show a relation between psychopathology and gender, with simple phobia being more prevalent among women. We did not find an association between psychopathology and other variables.

To conclude, 22q11.2DS children and adolescents show a mild average level of intellectual disability, which is associated to new and bigger deletions and to heart surgery factors. Also, they show a high prevalence of Psychiatric disorders, predominantly anxiety, which is not associated to genetic or clinical factors.

II. INTRODUCCIÓN

El síndrome de delección 22q11.2 es una patología genética poco frecuente que afecta a uno de cada 6000 individuos nacidos. Fue reconocida a nivel clínico a principios de la década de 1980 y posteriormente se pudo determinar la causa genética a nivel de la delección de la banda q del cromosoma 22.

El desarrollo de la genética clínica ha facilitado mediante distintas técnicas la identificación de estos pacientes así como un mayor conocimiento de los problemas médicos que pueden asociarse lo que ha permitido planificar la intervención sobre los mismos.

Los pacientes pueden presentar un fenotipo somático con expresividad muy variable, tanto respecto al número de malformaciones asociadas, como a su gravedad de modo que puede estar afectado cualquier órgano o sistema. La expresión más característica asocia dismorfias faciales particulares, cardiopatía congénita y alteraciones velopalatinas que generan una voz típicamente nasalizada. Actualmente se han descrito hasta 200 condiciones médicas que pueden asociarse con distinta frecuencia a este síndrome, entre las que destacan, los déficits de inmunidad, hipocalcemia o distintas alteraciones musculoesqueléticas.

A nivel psiquiátrico, este síndrome se suele asociar a déficit cognitivo, problemas de aprendizaje y a trastornos psiquiátricos diversos con especial incidencia de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos en la edad adulta, considerándose en la actualidad, como el síndrome genético de mayor riesgo para el desarrollo de esquizofrenia.

En los últimos años se ha incrementado el interés por el conocimiento de este trastorno, tanto en sus aspectos físicos como psíquicos, aunque los estudios realizados sobre la población infantil son mucho menos frecuentes que en la población adulta.

III. ANTECEDENTES

1-INTRODUCCIÓN HISTÓRICA:

La primera definición del síndrome 22q11.2DS como un trastorno genético específico se atribuye a Shprintzen que en la década de los setenta, describió doce personas afectadas que incluían una madre y su hijo. Estos pacientes habían sido evaluados en el Centro de alteraciones craneofaciales del Hospital y Centro Médico Montefiore, Shprintzen denominó al cuadro malformativo síndrome velo-cardio-facial [VCFS; OMIM #217095]. Los afectados presentaban en común anomalías tipo hendidura de paladar secundario, insuficiencia velofaríngea, defectos cardíacos y facies peculiar (Shprintzen, 1978). Sin embargo los primeros casos comunicados en la bibliografía probablemente fueron los de Eva Sedlačková, foniatra que describió una serie de niños afectados con voz nasalizada y expresión facial peculiar, Sedlačková atribuyó la voz nasalizada al acortamiento congénito de la musculatura del paladar blando y a alteraciones de inervación que afectarían a la musculatura facial generando escasa expresividad (Sedlačková, 1955 y 1967). En ese momento no era posible la identificación genética de la microdelección por lo que no podemos asegurar que los pacientes padecieran 22q11.2DS aunque al revisar sus publicaciones parece probable que al menos gran parte de los pacientes que describió podrían tener 22q11.2DS.

Posteriormente, en 1967 Cayler describió la asociación entre cardiopatía conotruncal y asimetría facial (Cayler, 1967) y un año más tarde lo denominó síndrome cardiofacial y realizó varias publicaciones de algunos pacientes afectados (Cayler, 1969; Cayler, 1971). Algunos de estos pacientes fueron publicados con fotografía, esto permite asegurar actualmente que muchos de ellos fenotípicamente son compatibles con el síndrome de delección 22q11.2, en el que en ocasiones se puede asociar cardiopatía conotruncal y asimetría facial de predominio con el llanto bien por parálisis facial congénita o por agenesia del músculo cuadrado del mentón asociadas al 22q11.2DS.

William Strong cardiólogo infantil describió en 1968 una familia con una madre y tres hijos con un fenotipo facial compatible con 22q11.2DS que

asociaba cardiopatía y déficit intelectual. Otros tres hijos habían muerto en la infancia, dos de ellos con malformaciones por lo que posiblemente estuvieran también afectados. La madre además presentaba trastorno psicótico en tratamiento psiquiátrico. Se trataría de la primera comunicación de trastorno psiquiátrico asociado a los rasgos dismórficos faciales y malformaciones somáticas compatibles con el síndrome 22q11.2DS. Aunque su artículo no tuvo mucha trascendencia científica, se trataría en realidad de la primera descripción del síndrome y también la primera evidencia de su origen genético con herencia dominante (Strong, 1968). El propio Shprintzen (1981), al que se atribuye el descubrimiento del síndrome, reconoció posteriormente que el estudio de Strong describió por vez primera lo que posteriormente él denominó VCFS, también le atribuye a Strong el reconocimiento del patrón de transmisión autosómica dominante del síndrome (Shprintzen, 1981).

Poco después, en 1968 DiGeorge, endocrinólogo infantil describió la asociación en tres pacientes de aplasia de timo, hipoparatiroidismo y cardiopatía congénita en niños que no sobrevivieron y atribuyó estos hallazgos a un anormal desarrollo del tercer y cuarto arco branquial (Kirkpatrick, 1968). Posteriormente se reconoció que la secuencia de DiGeorge [DGS; OMIM#188400] se podía asociar al VCFS de forma secundaria (Goldbert, 1985). Cuando se identificó el defecto genético se comprobó su asociación a la microdelección 22q11.2 hasta en el 80-95% (Carey, 1992; Driscoll, 1993), aunque se han implicado otras causas genéticas en un camino patogénico común que sería capaz de producir un fenotipo idéntico (Greenberg, 1993).

En el inicio de 1976 se publicó en la literatura japonesa distintos artículos que describían un fenotipo que combinaba defectos de los tractos de salida cardíacos con una facies característica semejante entre ellos, por lo que distintos autores definieron lo que consideraban un nuevo síndrome con la denominación de síndrome facial con anomalía conotruncal [CAFS; OMIM #217095] (Kinouchi, 1976; Momma, 2001). Estudios posteriores encontraron la delección 22q11.2 en el 84% de los pacientes diagnosticados de CAFS (Matsuoka, 1994).

Por lo tanto aunque la primera descripción del síndrome con denominación en ese momento de VCFS se publicó en 1981 por Shprintzen, previamente distintos autores habían reconocido y comunicado el patrón de malformaciones asociadas al 22q11.2DS [CFS, DGS, CAFS] y le dan diferentes denominaciones considerando que eran síndromes distintos

Fue el hallazgo de una alteración común en el genotipo para el conjunto de anomalías o síndromes antes diferenciados por cuadros fenotípicos diferentes lo que permitió reconocer que los trastornos descritos por Shprintzen (1978), DiGeorge (1968), Kinouchi (1976), Sedlačková (1967) y Cayler (1967) con distintas nosologías representaban el mismo trastorno con una expresividad muy variable (Robin y Shprintzen, 2005). Por otro lado permitió la exclusión de pacientes fenotípicamente similares, pero que no presentaban la microdeleción (Hall, 1993). La unificación de estos trastornos hizo necesaria una nosología única para denominar el síndrome. Algunos autores, se refirieron al mismo como síndrome de Shprintzen, por ejemplo Cohen (1978) y Smith (1982), que utilizaron esa denominación en la tercera edición de su famoso tratado de dismorfología humana.

Otros autores, tras la identificación de la deleción en el cromosoma 22q11 utilizaron el acrónimo que propuso Wilson (1993) de CATCH22 ,que recogía las iniciales en inglés de las palabras que definían defectos cardíacos conotruncuales, facies anormal, deficiencia de células T, hendidura palatina e hipocalcemia, todo debido a la anomalía del cromosoma 22. Sin embargo este término fue rechazado por distintos genetistas clínicos (Burn 1993) por la connotación negativa asociada al término ``catch-22`` que utilizó el escritor Joseph Heller en su novela de humor negro del mismo nombre escrita en 1962 con el significado “sin salida o sin solución” (Robin y Shprintzen ,2005). Por tanto se utilizó poco tiempo, no volviendo a aparecer en publicaciones más recientes.

Actualmente el término preferido a nivel clínico es el de síndrome de microdeleción del cromosoma 22q11.2 (22q11DS) siendo el utilizado por el Consorcio Internacional de 22q11.2DS y por el propio Shprintzen en sus publicaciones más recientes .La denominación parece adecuada, pues por una

parte, describe el defecto genético causante de la enfermedad y además, el síndrome no siempre se asocia a malformaciones velopalatinas, cardíacas o dismorfias faciales.

2- PREVALENCIA:

La prevalencia del síndrome descrita varía de 1 de cada 4000 (Burns, 1996) a uno de cada 6395 individuos nacidos (Devriendt ,1998). Es probable que la prevalencia sea mayor debido a pacientes que pasan desapercibidos por la baja expresividad clínica o a los fallecidos perinatalmente por cardiopatías severas. Algunos autores han encontrado prevalencias de 1/2000 en países con mayores tasas de supervivencia tras la cirugía cardíaca (Robin y Shprintzen, 2005; Shprintzen ,2008). Un estudio que evaluó con técnicas de array-CGH 30150 muestras recogidas sistemáticamente en casos de estudio de discapacidad intelectual o abortos espontáneos han encontrado proporciones de hasta 1 de cada 100 (McDonald-Mc Ginn, 2010). El uso de las nuevas técnicas de diagnóstico permite detectar un mayor número de casos por lo que el número de pacientes diagnosticado se ha incrementado en los últimos años.

La mayoría de autores no han encontrado evidencia de que la delección esté más frecuentemente asociada a ninguna etnia (Mc Donald-Mc Ginn, 2005) aunque en una población de Estados Unidos estudiada por el centro de control de enfermedades (CDC) sí encontró diferencias étnicas, con una prevalencia aproximada de uno de cada 6000 en etnia caucásica, negra y asiática y uno de cada 3000 en población hispana (Botto, 2003).

3- BASE GENÉTICA:

Shprintzen en la primera serie publicada describió una madre y su hijo afectados por lo que pensó en un posible origen genético del síndrome (Shprintzen ,1978). En la segunda serie de treinta y nueve pacientes describió la transmisión de una madre a su hijo varón y de una madre a su hija, lo que sugería un patrón de herencia de tipo autosómico dominante aunque no se podía descartar el patrón de transmisión genética dominante ligada a X (Shprintzen ,1981). Fue la posterior descripción de transmisión de un varón a su hijo varón lo que permitió confirmar el tipo de herencia como autosómica dominante. (Williams, 1985). La causa genética específica se encontró en 1992 cuando se descubrió la microdelección del cromosoma 22 en la banda q11.2 (Scambler, 1992), posteriormente otros estudios confirmaron la delección (Driscoll, 1992; Kelly, 1993).

El 93% de las delecciones son de novo, es decir, no es transmitida por ningún progenitor, y el 7% son heredadas (McDonald-McGinn, 1997; McDonald-McGinn, 1999).

El diagnóstico se puede realizar prenatalmente ya que se puede detectar la microdelección tras el estudio genético de biopsia de vellosidades coriónicas y amniocentesis, esto permite el asesoramiento genético (Hall, 1993). Es posible el diagnóstico genético preimplantatorio.

La región del brazo largo del cromosoma 22 donde se encuentra la delección submicroscópica se denominó inicialmente región crítica del síndrome de DiGeorge (DGCR) (Wadey, 1993). La extensión de la delección en un 85-90% de los casos es de 3 millones de pares de bases de longitud (3Mb), denominándose a esta región TDR (del inglés 'typical deletion región') y se identifican en ella unos 52 genes (Swillen ,2015). Un 10-12%de los casos tienen una delección de aproximadamente 1.5 Mb abarcando 32 genes y de forma muy infrecuente, en menos de un 2% la delección es menor de 1.5 Mb situados dentro o justo en el límite de TDR (Carlson ,1996; Robin, 2005).

No se ha encontrado correlación entre la extensión de la deleción y la gravedad de los síntomas (Lindsay, 2001; Sandrin 2007). Rauch (2005), sugiere la relación de cardiopatía con deleciones proximales de la región TDR y lo relaciona con la haploinsuficiencia del gen TBX1 [OMIM #602054] y posiblemente con otros genes, como Hira [OMIM #600237], y Ufd1 [OMIM #164762]. También aporta dos casos con deleción atípica distal, con trastorno de aprendizaje, uno de ellos asociando trastorno de ansiedad.

La mayoría de las deleciones, entre el 90 y el 94% son *de novo* (McDonald-McGinn, 1997 y 1999) como resultado de recombinaciones no homólogas debidas a la presencia de bajas copias repetidas [Low copy repeats, LCRs], también conocidas como duplicaciones segmentarias, que soportan la región. Los LCRs conducen a intercambios intercromosómicos aberrantes en la meiosis en la deleción o duplicación 22q11.2 (Edelmann, 1999; Shaikh, 2000).

En la región 22q11.2 se localizan cuatro bloques discretos y cada bloque se compone de múltiples repeticiones. Estos bloques son denominados LCRA-D, siendo A el más proximal. Esto define el punto de ruptura y es usado para describir el tamaño de la deleción o duplicación resultante. La típica deleción de 3 millones de bases de pares involucra la haploinsuficiencia de 52 genes, que se extienden de LCR A-D. Una deleción más pequeña se puede extender de A-B, A-C, B-C, B-D, o C-D (Figura 1). Entre un 84 y 90% de las deleciones son totales, el 7-14% muestran deleciones parciales. Dentro de las deleciones parciales, la más frecuente es A-B (44%), seguidas por B-D (27%), A-C (16%), C-D (3%) y otras en zonas limítrofes de los bloques LCR (10%) (Mc Donald-McGinn, 2001).

Se ha sugerido que las deleciones pequeñas están más ligadas a herencia familiar que las grandes, posiblemente debido a factores psicosociales o biológicos asociados (Fernández ,2005).

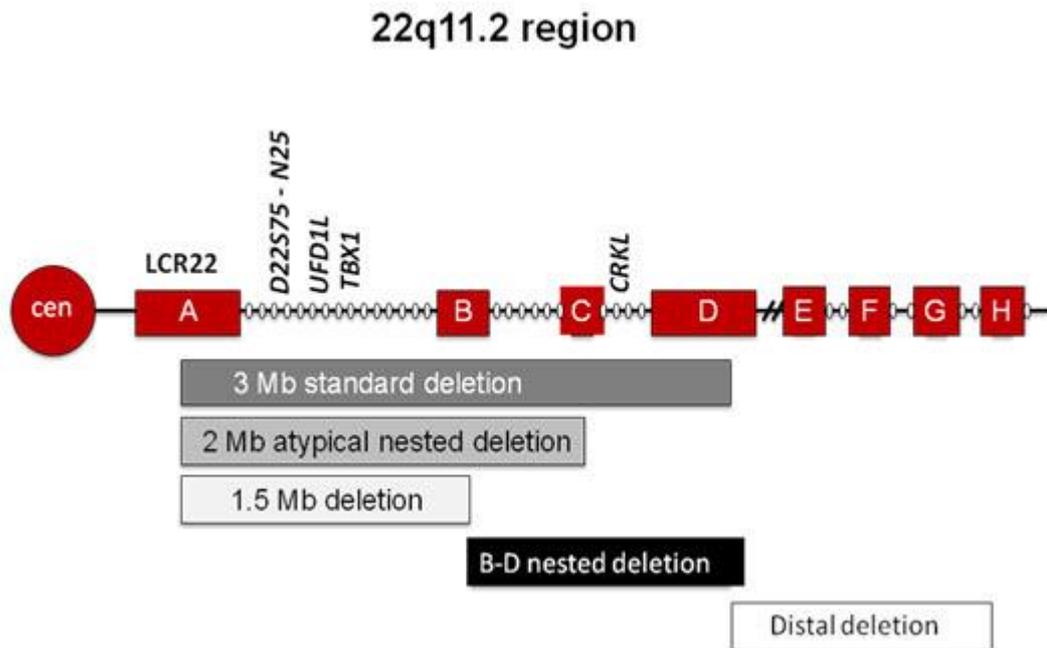


Figura 1: Bloques y tamaños de deleción.

El síndrome 22q11.2DS puede diagnosticarse mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) que es una técnica citogenética de marcaje de cromosomas mediante la cual éstos son hibridados con sondas que emiten fluorescencia y permiten la visualización tal y como se muestra en la siguiente imagen:

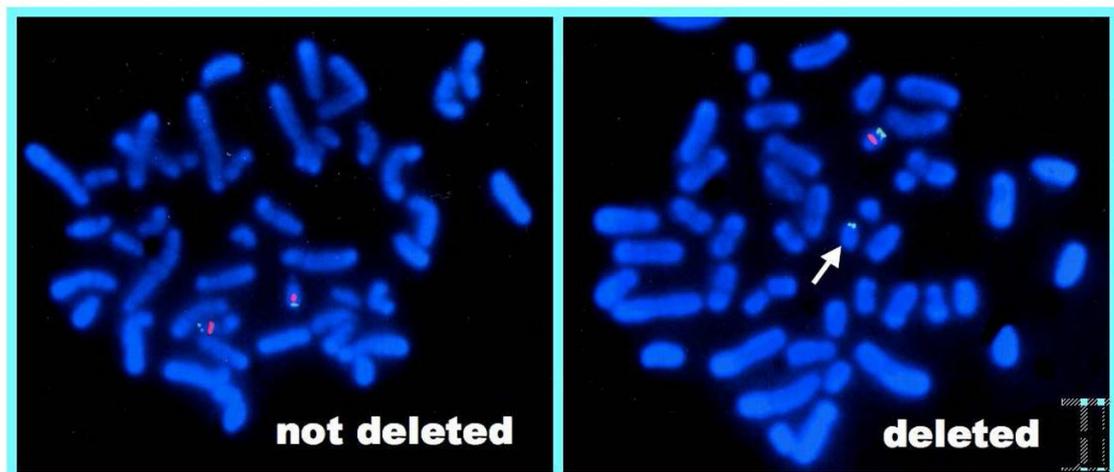


Figura 2: Imagen de Fish: se observa a la derecha (flecha) la ausencia de señal roja en uno de los cromosomas 22 en interfase, correspondiente a la deleción.

La ``hibridación in situ'', fue la primera técnica utilizada para el diagnóstico genético de la enfermedad y permite detectar la delección hemicigota en alrededor de 94% de los casos con fenotipo DiGeorge y aproximadamente un 83% de los casos con VCFS. (Driscoll ,1993; Carlson, 1997; Sandrin 2007). Sin embargo, un resultado negativo en FISH no excluye necesariamente un diagnóstico de 22q11.2DS por ser posible la existencia de una delección menor o atípica (<40Mb) o mutaciones puntuales en la TDR (Driscoll, 1993). Las sondas de FISH [TUPLE y N25] se encuentran localizadas en la región A-B por lo que una delección que abarque delecciones en la zona B-D/CD puede no detectarse mediante FISH. (McDonald-McGinn, 2015).

Más recientemente, se utiliza la técnica de amplificación de sonda de ligamiento múltiple (MLPA de las iniciales en inglés "multiplex ligation-dependent probe amplification") [KIT MLPA con salsas P250 y P023-B] como una alternativa más efectiva, que también detecta microduplicaciones en esa región y otras anomalías genéticas asociadas con el fenotipo 22q11.2DS. (Fernández ,2005; Jalali, 2008).El MLPA es una técnica de biología molecular que permite detectar copias anormales de secuencias genómicas del ADN. La técnica se basa en una primera reacción de ligamiento de sondas con la zona homóloga de interés y posterior análisis de fragmentos. Aprovechando la diferencia de tamaño de cada una de las sondas, se pueden identificar aberraciones en el número de copias genómicas.

Otra técnica utilizada en la actualidad es el microarray cromosómico [Array-CGH 60K] que consiste en la comparación del ADN con un control mediante hibridación genómica. Esta técnica permite la identificación de delecciones muy pequeñas y atípicas y es utilizada dentro del protocolo diagnóstico de retraso psicomotor o discapacidad intelectual.

Tanto la técnica MLPA como el array- CGH son más específicas que el FISH y permiten la detección de formas atípicas así como determinar el tamaño de la delección. (Fernández, 2005; Swillen 2015), por ello son utilizados en el momento actual como métodos de elección para el diagnóstico. En caso de sospecha diagnóstica donde sea preciso un diagnóstico rápido se puede utilizar

MLPA por ser el array-CGH una técnica que precisa más tiempo para el resultado (McDonald-McGinn, 2011).

Con las recientes técnicas de array-CGH se han detectado más puntos de rotura en la región TDR que los que habían sido descritos previamente y se ha sugerido que la localización de estos podrían correlacionarse con el espectro fenotípico (Urban, 2006).

Se han identificado 52 genes en la región 22q11.2. No hay un único gen candidato que explique el fenotipo del síndrome. Es posible que un número de genes pequeño contribuya a la mayoría de los efectos fenotípicos y que las manifestaciones fenotípicas se deban a la interacción de varios genes con otros factores ambientales (Squarcione, 2013).

Algunos de estos genes han sido más estudiados en relación a las manifestaciones clínicas del 22q11.2DS. Tienen especial relevancia los genes que están incluidos en la región de puntos de rotura proximal, localizados en la región crítica de delección de 1.5 Mb del 22q11.2DS, destacándose, entre otros:

-Gen PROD (enzima prolina deshidrogenasa) [OMIM#239500] implicado en la degradación de la prolina, agonista de receptores glutaminérgicos y potenciadores de la transmisión excitadora.

-Gen COMT (catecol-o metil-transferasa) [OMIM#116790] que interviene en la codificación de la enzima implicada en la degradación de dopamina.

-Gen TBX1 (T-box1) [OMIM#602054] activador de la transcripción que interviene en la morfogénesis cardiovascular, tímica y de paratiroides.

-Gen ZDHHC8 [OMIM#6087821] que codifica la enzima palmitato transferasa que interviene en la estructura de la membrana celular.

Los puntos de rotura distales incluyen los genes localizados en la región de delección de 3Mb pero fuera de la región crítica, siendo de especial relevancia los siguientes:

Antecedentes

-Gen PI4KA (fosfatidilinositol 4-kinasa, catalítica, alfa polipéptido) [OMIM#600286] que interviene en la biosíntesis de fosfatidilinositos 4,5-bifosfato.

-Gen SNAP 29 (proteína sinaptosómica asociada) [OMIM#610786] que forma parte de la familia de genes SNAP25 que codifican una proteína implicada en el intercambio de la membrana celular (Rauch ,2005).

Los progenitores, monosómicos para esta región tienen un 50% de probabilidades de tener un nuevo hijo afectado, independientemente de cuál sea el grado de expresión fenotípica de esta microdelección en ellos mismos, siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante. Cuando una pareja tiene un hijo afectado aunque no se demuestre la delección en ninguno de ellos no se puede descartar totalmente la recurrencia en la futura descendencia ya que es posible la presencia de un mosaicismo germinal que la convierta en heredable (<1%). Asimismo, todos los pacientes en los que se detecta la microdelección tienen el mismo 50% de riesgo de transmisión de ésta a su descendencia. Es muy importante por tanto, proporcionar asesoramiento genético tras el diagnóstico de 22q11.2DS.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Manifestaciones clínicas somáticas:

Shprintzen en su primera definición del síndrome velo-cardio-facial describió un patrón común en los doce pacientes incluidos en su estudio, como la voz nasalizada, hendidura palatina submucosa con diástasis de la musculatura velofaríngea en la línea media o paladar hendido y nivel facial presentaban rasgos similares. Todos ellos tenían nariz bulbosa con puente nasal ancho, hipoplasia de la región malar, fisuras parpebrales estrechas con oblicuidad hacia abajo, maloclusión dentaria y retroversión mandibular, sinofridia, abundante pelo y facies alargada. Nueve pacientes tenían defectos del septo ventricular. Todos menos uno presentaban trastornos específicos del aprendizaje con afectación de la abstracción, habilidad matemática y capacidad visomotora. Los doce pacientes mostraron ligeros retrasos en el desarrollo motor aunque solo dos mostraron discapacidad intelectual. Todos los pacientes presentaban talla y peso inferior al percentil 25, seis de ellos inferior al percentil 3. La circunferencia cefálica fue inferior al percentil 25 en seis pacientes y dos de ellos inferior al percentil tres. Otras alteraciones que describió con variable frecuencia fueron hipotonía en la infancia, escasa coordinación motora, estenosis hipertrófica de píloro, hernia inguinal, hipospadias, criptorquidia, anomalías en los pabellones auriculares, hiperextensibilidad de grandes articulaciones, membrana laríngea, hipoacusia de conducción o neurosensorial. También describió anomalías en los dermatoglifos y pliegues palmares en mayor proporción que en la población normal (Shprintzen ,1978).

En total Shprintzen en su primera serie de pacientes describió veintinueve hallazgos asociados al síndrome de los que veintisiete eran somáticos (Shprintzen ,1978). Este mismo autor y otros en publicaciones posteriores fueron ampliando los hallazgos asociados al síndrome. En la actualidad, se han descrito más de doscientas alteraciones asociadas pudiendo estar afectado cualquier órgano o sistema pero con gran variabilidad, por lo que no hay hallazgos específicos, obligatorios ni criterios diagnósticos mínimos, no

ocurriendo ningún síntoma con una frecuencia del 100% (Shpritzzen, 2000; McDonald-McGinn 2011).

La variabilidad fenotípica es alta incluso en gemelos homocigóticos (Hillebrand, 2000), de tal forma que ante la misma pérdida de material genético se pueden presentar diferencias de expresión clínica, asociando más o menos malformaciones y con un rango de afectación muy variable desde leve hasta grave o incluso incompatible con la vida. (Swillen, 2015). Esta variabilidad no parece depender del género, de forma que no existe diferencia en la expresión fenotípica entre hombres y mujeres (McDonald-McGinn, 2005).

Muchos de los hallazgos en el 22q11DS son comunes en otros síndromes de anomalías múltiples creando de este modo superposición de fenotipos con síndromes de otra etiología como son el síndrome de CHARGE, la asociación VATER, el síndrome alcohólico-fetal, el síndrome de Down, el síndrome de Noonan o el Síndrome de Opitz, este último en su forma autosómico-dominante GBBB asocia la microdelección 22q11.2 (McDonald-McGinn, 1995).

Las manifestaciones más comunes incluyen los trastornos cardiovasculares, anomalías palatinas sobre todo insuficiencia velopalatina, inmunodeficiencia, hipocalcemia debida a hipoparatiroidismo, anomalías genitourinarias, anomalías gastrointestinales, trastornos graves de alimentación y rasgos dismórficos característicos (McDonald-McGinn, 2001; Philip y Basset, 2011).

Muchos pacientes son diagnosticados prenatalmente por ecografía prenatal, la mayoría de ellos por cardiopatía congénita aunque también por otras malformaciones asociadas que se hacen evidentes en los controles ecográficos del embarazo (McDonald-Ginn, 2011). En otras ocasiones el diagnóstico se hace postnatalmente en las primeras etapas de vida en los casos en que hay afectación grave por cardiopatía compleja (76%), fallo de medro (74%) o complicaciones respiratorias (65%) (Shpritzzen, 2000). Otros casos se hacen evidentes en etapas posteriores de la infancia o en adultez, y un número de casos difícil de determinar no dan clínica por lo que el diagnóstico puede demorarse o incluso no llegar a realizarse nunca.

Se describen a continuación las malformaciones por órganos y sistemas:

1- Anomalías cardiovasculares:

Las anomalías vasculares son las más frecuentemente reconocidas en la actualidad a nivel estructural, entre ellas la localización aberrante de vasos, pérdida de vasos o vasos pequeños que ocurre en prácticamente todos los individuos aunque no son tan fácilmente reconocidas como las anomalías cardíacas (Shprintzen y Golding-Kushner, 2008).

Los defectos cardíacos congénitos están presentes en el 74% de los pacientes y es la mayor causa de mortalidad del síndrome siendo responsable de más del 90% de los fallecimientos (Mc-Donnald-McGinn, 2001, Gene reviews, 2013). Las anomalías cardíacas más frecuentes son las alteraciones conotruncales incluyendo un 15% de los individuos con tetralogía de Fallot y 50% o más niños con arco aórtico interrumpido tipo B y tronco arterioso (Goldmuntz ,1998). El arco aórtico interrumpido tipo B (entre la arteria carótida común izquierda y la arteria subclavia izquierda) aparece en un 6 a 13% de los afectados y es el hallazgo cardíaco más específico de forma que hasta un 50% de los pacientes con este tipo de cardiopatía tienen 22q11DS. (Momma, 1999; McDonnald-McGinn, 2010b). Otras cardiopatías descritas incluyen defectos ventriculares en 14%, tronco arterioso en 6% y otros menos frecuentes como defectos auriculares o defectos valvulares (McDonnald-McGinn ,2010b).

En un estudio de población murciana con 22q11.2 se ha encontrado prevalencia de cardiopatías de un 89%, siendo los defectos más frecuentes la tetralogía de Fallot y la comunicación interventricular (Ballesta, 2008).

2-Anomalías velopalatinas:

Las alteraciones velopalatinas se manifiestan precozmente y pueden incluir la insuficiencia velopalatina, fisura palatina submucosa, fisura labial con o sin paladar hendido y secuencia de Pierre Robin hasta en 75% de los pacientes (Shprinzen y Golding-Kushner, 2008; McDonald-McGinn, 2011).

La hipernasalidad ha sido observada en el 98.7% de los casos y aunque a veces no se hace evidente hasta que se inicia el lenguaje se trata, junto a los rasgos faciales, de uno de los síntomas más característicos observables en el paciente (Basset, 2005).

La incompetencia velopalatina puede deberse a un problema estructural como el paladar corto, a un problema funcional por hipotonía de la musculatura velofaríngea o a una combinación de los dos. La hendidura palatina submucosa y la úvula bífida son también muy prevalentes mientras que el paladar hendido y la fisura labial son menos frecuentes (Mc-Donnald-McGinn, 1999; GeneReviews, 2013).

En la población murciana con 22q11.2 se ha detectado insuficiencia velopalatina en 47% de los pacientes (Ballesta, 2008).

3-Sistema inmune:

La inmunodeficiencia puede afectar hasta el 67% de los casos y sucede como resultado de la hipoplasia del timo. La producción anormal de células T es la causa primaria ya que el timo interviene en la maduración de las células T. Otros defectos como alteración de la funcionalidad de las células T o déficits de inmunoglobulinas son menos comunes y secundarios a la baja producción de células T (Sullivan, 1999). Cuando el número de células T es significativamente inferior a lo normal suelen presentarse en la infancia síntomas de inmunodeficiencia. La inmunodeficiencia asociada a otros factores de riesgo como la cardiopatía, la disfunción palatina o el reflujo gastroesofágico pueden favorecer infecciones respiratorias graves.

Las enfermedades autoinmunes también son comunes en el 22q11.2 DS, sin embargo no se correlaciona con la disfunción severa de células T e incluye un rango amplio de enfermedades. Entre ellas citopenias, sobre todo púrpura trombopénica idiopática que se da con una frecuencia 200 veces superior a la población normal o neutropenia, tiroiditis autoinmune o artritis reumática juvenil siendo ésta última hasta 20 veces más frecuente que en población normal (Sullivan ,2004).

En un estudio de población murciana, el 58% de los pacientes presentó infecciones recurrentes. El 53% tenían un número bajo de linfocitos T totales, el 21% alteración en la respuesta a mitógenos y el 10% presentaba inmunodeficiencia humoral o alteraciones en el complemento (Ballesta, 2011).

4-Sistema endocrino:

En la mitad de los casos existe hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo que suele presentarse en la etapa infantil aunque en ocasiones se detecta posteriormente en situaciones de estrés como la pubertad, situaciones de enfermedad médica o cirugía.

También pueden aparecer alteraciones tiroideas de tipo hipertiroidismo o hipotiroidismo y déficit de la hormona de crecimiento. (McDonald-McGinn, 2011; GeneReviews, 2013).

5-Sistema nervioso:

Aunque la mayoría de los niños presenta retraso psicomotor en la infancia las manifestaciones neurológicas específicas son poco comunes.

A nivel estructural se han descrito alteraciones como microcefalia, polimicrogiria, craneosinostosis, malrotación del hipocampo, heterotopias periventriculares, anomalías de la intensidad de la sustancia blanca subcortical, hipoplasia del vérmix cerebeloso, quistes periventriculares, y déficit de la girificación cortical (Robín, 2005; Schaer, 2006; Kunwar, 2012; Andrade, 2013).

6 -Sistema músculo esquelético:

Las anomalías vertebrales son frecuentes incluyendo vértebras en mariposa, hemivértebras o fusiones vertebrales sobre todo en columna cervical y escoliosis hasta en 15%, también se han descrito alteraciones en los miembros como polidactilia preaxial o postaxial, sindactilia membranosa, uñas hipoplásicas, pulgares trifalángicos, contracturas articulares, anomalías del radio o pie zambo (Robín, 2005; Sphrintzen, 2005; McDonald-McGinn, 2011; GeneReviews, 2013).

7-Sistema genitourinario:

Las anomalías genitourinarias pueden aparecer entre el 30% y el 40% de los casos de pacientes a pesar de no presentar sintomatología clínica en esta área. Entre las malformaciones descritas se encuentran la agenesia renal, hipoplasia renal, riñones con displasia multiquística, riñones en herradura, hidronefrosis, patología litiásica, hipospadias, criptorquidia o agenesia uterina (McDonald-McGinn, 2011; GeneReviews, 2013).

8-Sistema gastrointestinal:

El estreñimiento es una característica que aparece en prácticamente todos los pacientes. Hasta un tercio de los casos pueden presentar otras anomalías gastrointestinales como el reflujo gastroesofágico, que en ocasiones precisa intervención quirúrgica y disfagia severa que suele manifestarse en etapas neonatales y que pueden impedir la alimentación espontánea del niño. Las hernias inguinales o umbilicales son relativamente frecuentes. Menos frecuentes son el ano imperforado, malrotación intestinal, hernia diafragmática congénita, atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, enfermedad de Hirschprung o anillos esofágicos (McDonald-McGinn, 2011; GeneReviews, 2013).

9-Sistema respiratorio:

En ocasiones las alteraciones respiratorias dan síntomas en la primera infancia pudiendo ser graves. Se han descrito membrana laríngea, fístula traqueoesofágica, estenosis subglótica, anillos vasculares, atresia de coana, hernia diafragmática y patrón anómalo de la lobulación pulmonar (McDonald-McGinn, 2011; Gene reviews, 2013).

10-Alteraciones sensoriales:

El déficit auditivo es el déficit sensorial más frecuente. Hasta un 30% pueden presentar hipoacusia de tipo conductivo asociado a malformaciones del conducto auditivo, microtia o a la insuficiencia velopalatina que favorece las infecciones auditivas recurrentes. En otras ocasiones el déficit es de tipo neurosensorial mixto.

En un estudio de población murciana se detectaron problemas auditivos en el 22% de los pacientes (Campillo, 2011).

Menos frecuentemente se asocia el síndrome a déficit visual, en ocasiones debido a malformaciones oculares como esclerocórnea, microftalmía, párpados superiores redundantes, anoftalmía, ptosis parpebral, cataratas, nódulos del iris, coloboma del iris, coloboma de retina, disco óptico pequeño, embriotoxón posterior o vasos retinianos tortuosos (Robín, 2005; Sphrintzen, 2005; McDonald-McGinn, 2011).

11-Otras alteraciones:

Anomalías dentarias con malposiciones dentales, dientes pequeños y anomalía de la dentina. Estos factores favorecen una peor salud dental mayor incidencia de caries (McDonald-McGinn, 2011).

Antecedentes

Neoplasias incluyendo hepatoblastoma, tumor de Wilms, carcinoma de células renales o neuroblastoma (Robín, 2005; Sphrintzen, 2005; McDonald-McGinn, 2011).

Secuencias o asociaciones malformativas, como la secuencia de Pierre Robin, secuencia de Potter y holoprosencefalia (McDonald-McGinn, 2011).

Alteraciones cutáneas, con piel fina, enrojecida, seca y escamosa sobre todo en extremidades (McDonald-McGinn, 2011).

Secuencias o asociaciones malformativas, como la secuencia Pierre Robin, secuencia DiGeorge, secuencia de Potter, asociación CHARGE y holoprosencefalia (Robín, 2005; Shprintzen, 2006; Mc Donald-McGinn, 2011).

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS PSIQUIÁTRICAS:

La primera descripción de patología psiquiátrica asociada al 22q11.2DS fue aportada por William Strong, (1968) en una paciente que tenía el fenotipo físico característico del síndrome y que presentó un trastorno psicótico que precisó ingreso en un hospital psiquiátrico. Sin embargo, el primer artículo en referencia a la patología psiquiátrica asociada al entonces llamado VCFS fue publicado por Shprintzen el mismo año en que se reconoció que el síndrome se asociaba a la microdeleción del brazo largo del cromosoma 22 (Shprintzen, 1992). Desde entonces se han incrementado los artículos en referencia a los síntomas psiquiátricos del 22q11.2DS aunque continúan siendo menos estudiados que los físicos a pesar de que los trastornos psiquiátricos son muy prevalentes y en muchas ocasiones son los que producen más afectación en la calidad de vida de los pacientes. Un estudio sobre la actitud de los genetistas médicos ante la patología psiquiátrica de los 22q11.2DS, realizado con 380 encuestas demostró que éstos se centraban menos en exponer y discutir con los pacientes y sus familias los riesgos de los trastornos psiquiátricos que los somáticos (Morris, 2013).

Gran parte de los estudios sobre trastornos mentales en el 22q11.2DS son referidos a adultos o estudian grupos sin diferenciar edad. Son pocas las publicaciones que estudien de forma específica la psicopatología en etapa infanto-juvenil y que utilicen los instrumentos de evaluación adecuados a la edad para realizar un diagnóstico según criterios psiquiátricos internacionales DSM-IV.

La mayoría de los autores demuestran la alta prevalencia de trastornos psiquiátricos asociados al 22q11.2DS. Algunos demuestran la existencia en el 93% de los pacientes evaluados de al menos un diagnóstico psiquiátrico (Gothelf, 2007). Otros autores encuentran alrededor del 75% de trastornos mentales (Sobín, 2005b; Green, 2009; Jolín, 2009; Ousley, 2013; Tang, 2013) y en la cuarta parte de ellos más de un diagnóstico psiquiátrico comórbido (Ousley, 2013).

Sin embargo en un estudio colaborativo multicéntrico italiano en el que se revisaron 228 pacientes entre 0 y 36 años, detectaron sólo entre un 3 y 7% de trastornos psiquiátricos (Cancrini, 2014). El estudio tiene importantes limitaciones metodológicas que pondrían en cuestión la validez de los resultados y explicarían la no coincidencia con el resto de los autores sobre la alta prevalencia de psicopatología en el síndrome.

La alta incidencia de psicopatología encontrada en estos pacientes ha justificado la recomendación del grupo de trabajo del Consorcio Internacional para el Estudio e Investigación de Cerebro y Comportamiento de 22q11.2 DS, de evaluación sistemática en todos los pacientes para descartar posibles problemas psiquiátricos. En el consorcio participan más de 100 expertos clínicos de 22 centros de distintos países (Bassett ,2011; Schneider, 2014; Fung, 2015).

Algunos investigadores han sugerido que a excepción de la psicosis, todos los trastornos psiquiátricos que aparecen asociados al 22q11.2DS podrían resultar de la expresión no específica de los factores que afectan la función y el desarrollo cerebral del síndrome (Basset, 2005; Karayiorgou, 2010; Baker, 2012; Vorstman, 2013).

En la infancia y adolescencia, las alteraciones de aprendizaje y los trastornos de conducta son los problemas psiquiátricos más frecuentemente descritos como asociados al 22q11.2 DS resultando en muchos casos ser los mayores responsables de morbilidad del síndrome (Shprintzen, 2005; Oskarsdóttir, 2005). Un estudio murciano revisó 10 escolares con 22q11.2DS observando que el 80%presentaban dificultades de aprendizaje y requerían de apoyos (Campillo, 2011). Sin embargo en la edad adulta son más frecuentes los trastornos afectivos y los trastornos psicóticos (Swillen, 2015).

Los factores de riesgo en infancia para presentar psicopatología en etapa infantil o adultez han sido objeto de algunas investigaciones .Un estudio de seguimiento a 3.5 años de 42 pacientes entre 7 y 16 años presenta como predictores de psicopatología posterior la presencia de cociente intelectual bajo y puntuación alta en problemas externalizantes y de comportamiento social (Hooper, 2012).

La psicopatología descrita en el síndrome según categorías diagnósticas se expone a continuación:

1- Desarrollo psicomotor:

La mayoría de los niños con 22q11.2DS tienen retraso del desarrollo psicomotor tanto en el área motórica con retraso de la marcha, que se inicia a la edad media de 18 meses así como retraso en el inicio del lenguaje que se inicia en muchos niños posteriormente a los dos años de edad (Fine, 2005; Óskarddóttir, 2005).

Óskarddóttir (2005) revisó el desarrollo psicomotor de 32 niños y encontró retraso de la marcha en todos ellos, en más de la mitad de los casos los niños no habían presentado un patrón normal de gateo, la edad media de gateo fue a los 12 meses frente a los 9 en que lo adquiere la población normal, también encontró hipotonía y trastorno de coordinación en el 78% de los casos de los que en 53% resultaron ser definitivos. Otra revisión de 86 niños con la delección detectó casi un 100% de retraso del lenguaje y retraso motórico (Aneja ,2006). Una revisión de 10 escolares murcianos con 22q11.2DS comprobó retraso psicomotor en todos ellos (Campillo, 2011).

2- Nivel intelectual y perfil cognitivo:

El cociente intelectual (CI) se clasifica según la DSM-IV (clasificación internacional de trastornos mentales) en distintas categorías que son CI normal (puntuaciones entre 80-120), CI límite (puntuaciones entre 70 y 79) y retraso mental (puntuaciones inferiores a 70). Sin embargo hoy día el término de retraso mental está en desuso por las connotaciones negativas que asocia por lo que en adelante utilizaremos la denominación de discapacidad intelectual salvo cuando nos refiramos a resultados del test de psicopatología donde no modificaremos el término original.

El nivel de inteligencia en pacientes con 22q11.2DS es muy variable tanto entre individuos como en el transcurso de la enfermedad (Duijff ,2012).

Como ocurre en la población general, el cociente intelectual sigue una distribución normal pero desviada alrededor de 30 puntos hacia la izquierda (De Smedt, 2007). El promedio de inteligencia en el que coinciden la mayoría de los autores está en torno a 70 lo que correspondería a un nivel intelectual en la zona límite de la normalidad, sin embargo el rango estimado es bastante amplio con niveles extremos de CI desde 45 a 95 con una media de 71.8 y una desviación estándar de 11.3. Aproximadamente la mitad de los casos tienen un nivel de inteligencia normal o límite. En un 25 a 40% de los casos el nivel intelectual es discapacidad, aunque esta suele ser leve o moderada, entre niveles de 55 y 70 de cociente y solo una minoría tienen cocientes inferiores correspondientes a discapacidad intelectual grave (Shprintzen, 2000; Óskarsdóttir, 2005; Niklasson, 2009; Swillen, 2015). El nivel intelectual determina el tipo de escolarización de los niños y adolescentes con 22q11.2DS, la mayoría de ellos pueden seguir escolarización en centros normalizados con apoyos o refuerzos pero los que presentan un nivel de discapacidad intelectual grave pueden precisar centros específicos de educación especial (Swillen, 2015).

La mayoría de autores demuestran diferencias de género en el cociente intelectual a favor de las mujeres, que presentan menos afectación cognitiva que los varones, sobre todo en el dominio no verbal del perfil cognitivo (Antshel, 2005; Niklasson, 2009; Dujiff, 2012). Algunos no encuentran estas diferencias en cociente intelectual según el género (Desmedt, 2007).

Otro factor que se ha relacionado con el nivel cognitivo es el tipo de herencia de la delección de forma que los pacientes con delecciones heredadas muestran un fenotipo cognitivo más gravemente afectado que las delecciones que se presentan *de novo* (Swillen, 1997; Gerdes, 1999; De Smedt, 2007; Furniss, 2011). Se ha sugerido que en los casos de presentación familiar, el bajo nivel educativo de los padres afectados podría explicar los peores rendimientos obtenidos a nivel cognitivo respecto a los pacientes en que la delección aparece *de novo* (Swillen, 1997). El nivel de inteligencia, como ocurre en la población general está relacionado con múltiples factores genéticos, psicosociales, y clínicos. Los defectos cardíacos, que son bastante comunes en los pacientes con 22q11.2DS, se ha demostrado que pueden afectar el

desarrollo neurológico y la capacidad cognitiva por distintos mecanismos, algunos de ellos son prequirúrgicos como la hipoperfusión o acidosis secundaria a la cardiopatía, otros intraoperatorios como la disminución de flujo cerebral por arresto circulatorio por hipotermia y bypass cardiopulmonar y por último por factores de tipo postquirúrgicos como son los cambios de presión sanguínea, el bajo gasto cardíaco postcirugía o complicaciones de tipo tromboembólicas (Mahle, 2001). Sin embargo algunos autores no han encontrado diferencias en el nivel cognitivo en pacientes con o sin cardiopatía con 22q11.2DS (Swillen, 1997; Gerdes, 1999; Óskarsdóttir, 2005).

Hay estudios que intentan determinar si la variación genética podría explicar la variabilidad cognitiva en el síndrome, así, polimorfismos de genes de la región delecionada como COMT y PRODH parece afectar la función cognitiva (Gothel, 2005; Gothel, 2014). Sin embargo otros autores no han encontrado dicha relación (Glasser, 2006). Otro factor genético estudiado en asociación al nivel intelectual en el 22q11.2 DS, es el tamaño de la deleción aunque debido la escasa frecuencia de deleciones pequeñas o atípicas resulta difícil hacer análisis de esta variable. Algunos autores demuestran mayor capacidad intelectual en los pacientes con deleciones más pequeñas (Rauch, 2005) sin embargo otros autores no encuentran relación entre el tamaño de la deleción y la expresión fenotípica intelectual (Basset, 2011).

A nivel cognitivo los pacientes muestran variabilidad en los rendimientos de forma que suelen manifestar mejores resultados relativos en las áreas de lectura, ortografía y memoria de trabajo y relativamente peores en las áreas de memoria visoespacial y aritmética (Simmon, 2005). Los mejores resultados en pruebas verbales respecto a no verbales o manipulativos se han demostrado de forma consistente por distintos autores (Campell, 2005; Óskarsdóttir, 2005; Schoch, 2012). Estas diferencias entre cociente intelectual verbal y no verbal parecen variar en función de la edad, de tal forma que en estudios transversales de niños con 22q11DS se han encontrado entre 8-10 puntos más de resultado en cociente verbal que en manipulativo (Campbell, 2005; Swillen, 2005; Óskarsdóttir, 2005). En adultos el cociente intelectual verbal es inferior al manipulativo en 3.6 puntos (Henry, 2001), por tanto, el perfil cognitivo de superioridad de las áreas verbales sobre las manipulativas en la infancia

parece invertirse con la edad, de forma que a partir de la adolescencia es más común la superioridad de las áreas manipulativas (Campbell, 2005; Swillen, 2005).

El nivel intelectual total, en algunos casos no se mantiene estable en pacientes con 22q11.2DS de forma que hay estudios longitudinales que confirman que durante la adolescencia, puede haber un declinar de cociente intelectual total, sobre todo debido a las puntuaciones verbales ya que se producen menos cambios en las manipulativas (Gothelf, 2005; Green, 2009). Esta falta de estabilidad del cociente intelectual ha sido objeto de investigación en los últimos años, demostrándose que la capacidad intelectual de los pacientes en la edad escolar puede seguir tres trayectorias divergentes, que son:

a) Estabilidad relativa del cociente intelectual con un el rendimiento adecuado respecto a la edad.

b) Descenso del cociente intelectual, con un incremento de la discrepancia con las normas requeridas para la edad.

c) Declinar absoluto en las habilidades cognitivas con descenso en al menos dos subpruebas del test de inteligencia.

Un resultado interesante es que el declinar absoluto no ocurre en todos los sujetos sino solo en el subgrupo de pacientes con 22q11.2DS que desarrollan esquizofrenia por lo que podría ser el primer síntoma de esquizofrenia en pacientes con 22q11DS, y podría ser tomado como un marcador de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia en los pacientes con 22q11.2DS (Duijff, 2012 y 2013; Vortsman, 2015).

En un estudio reciente colaborativo realizado por el consorcio internacional de estudio de cerebro y comportamiento del 22q11.2DS se analizó longitudinalmente el desarrollo cognitivo de 388 pacientes entre 8 y 24 años y se demostró que el nivel intelectual promedio de niños declinó 7 puntos en el CI total y 9 puntos en el CI verbal; por otra parte, en el subgrupo de pacientes que desarrollaron trastorno psicótico este declinar fue significativamente más pronunciado y se manifestó a partir de los 11 años de

edad (Vorstman, 2015). De esta forma, el descenso del cociente intelectual verbal en los pacientes con 22q11.2DS resultó ser un precursor precoz de psicosis. Esta relación entre psicosis y deterioro del cociente verbal se ha demostrado también en población normal. (Hedman, 2013; Swillen, 2015) y se ha hipotetizado que el deterioro a nivel cognitivo podría deberse a un proceso neurodegenerativo que afectaría al menos a tres sistemas de neurotransmisión (serotonina, dopamina y norepinefrina) aunque no se han elucidado los mecanismos precisos del deterioro cognitivo en algunos pacientes con 22q11.2DS (Evers, 2014).

Hay estudios de comorbilidades que relacionan el nivel intelectual con los distintos trastornos mentales, algunos relacionan el trastorno del espectro del autismo con peores puntuaciones en cociente intelectual. (De Smed, 2007). En otros trastornos, como el déficit de atención con hiperactividad (TDHA) no se ha encontrado relación con el cociente intelectual. (Gothel, 2005; De Smed, 2007).

3- Problemas de aprendizaje:

Es una de las manifestaciones que más se han asociado al síndrome con historia de dificultades de aprendizaje en la escuela entre el 77 % y el 100% (Shprintzen ,2005; Oskardóttir, 2005; Bassett ,2005; Monteiro, 2013). Otros autores describen una incidencia inferior, entre 48 y 65% (Jolín, 2009; Cancrini, 2014). Estas dificultades se asocian a disfunción visoespacial y déficits en el procesamiento numérico secundario a la alteración del lóbulo parietal posterior (Simon, 2005).

La disfunción visoespacial se ha encontrando en el 25% de los casos (Óskarsdóttir, 2005). Varios estudios comparativos de pacientes con 22q11.2DS y controles del mismo nivel intelectual han evidenciado que las capacidades visomotoras son significativamente inferiores en el grupo con delección con déficits en las habilidades visoespaciales y déficit de memoria visual a corto plazo (Henry ,2002; Vicari, 2012).

Los déficits en las habilidades visomotoras, se demuestran en la dificultad en comparar y juzgar la dirección de figuras y líneas en las distintas direcciones, esto genera problemas en comprender conceptos cuantitativos y reduce la memoria para figuras geométricas así como memoria a corto plazo.

Las habilidades visomotoras intervienen en la capacidad lectoescritora, por tanto, las alteraciones visomotrices tienen como consecuencia dificultades en el proceso de lectura y escritura. Los niños y adolescentes con 22q11.2 DS presentan habilidades de lectura comprensiva 2 desviaciones estándar por debajo de la media normal y 1 desviación estándar por debajo de la media en habilidad de lectura de palabras (Lewandoswdky ,2007; AnstheI, 2014). Algunos autores encuentran alteraciones en la adquisición de lectoescritura en el 100% de los niños evaluados ,sobre todo del tipo desfase temporal así como alteraciones de la adquisición del cálculo básico en 75%.(Campillo, 2011).

4- Problemas de conducta:

Los problemas de conducta se han descrito asociados al 22q11.2DS en niños y adolescentes con una frecuencia variable según el método diagnóstico empleado y la edad estudiada .Estudios transversales, utilizando escalas de comportamiento infantil referidas por padres y profesores, han encontrado una mayor prevalencia de problemas internalizantes (Swillen, 1999; Jansen, 2007; Brieguel, 2008) y más problemas sociales, de atención y de pensamiento, sobre todo en aquellos con cociente inferior a 70 (Jansen, 2007).

Se ha demostrado que los niños con discapacidad intelectual tienen mayor tendencia a presentar problemas de comportamiento que los niños con capacidad cognitiva normal (De Smedt ,2007; Emerson, 2003). También se ha demostrado la mayor prevalencia de trastornos comportamentales en los individuos con déficit cognitivo asociado a síndromes genéticos respecto a los individuos con discapacidad cognitiva sin causa genética conocida (Arron, 2001; Powis, 2014). Sin embargo los pacientes con 22q11.2 DS tienen comparativamente más problemas de comportamiento que pacientes con otros síndromes genéticos con los mismos niveles de cociente intelectual (Jansen, 2007).

Otro factor asociado a la presencia de trastornos conductuales son los niveles de estrés parental (Baker, 2003), Un estudio realizado con padres de pacientes con 22q11.2DS correlaciona el estrés parental con trastornos de conducta sobre todo con los de tipo externalizante (Briegel, 2006).

Los trastornos de comportamiento perturbador se presentan en el 11% de los pacientes con 22q11.2DS, siendo el más frecuente el trastorno desafiante oposicionista, sobre todo en edad infanto-juvenil y en varones (Shneider, 2014).

Se ha estudiado la relación entre factores genéticos y trastornos de conducta, tanto de tipo internalizantes como externalizantes, encontrando algunos autores asociación con el fenotipo COMT (Bearden, 2005).

5- Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos:

La esquizofrenia es uno de los trastornos psiquiátricos más estudiados en el 22q11.2DS y se considera el trastorno mental más específico de la enfermedad.

La mayor frecuencia de la mayoría de trastornos psiquiátricos en pacientes con 22q11.2DS es similar a la descrita en niños con otras alteraciones del desarrollo (Feinstein ,2002; Baker y Skuse, 2005). Sin embargo, en el caso de los trastornos psicóticos, sobre todo la esquizofrenia, la prevalencia resulta mucho mayor en la población con 22q11.2DS. La esquizofrenia tiene una prevalencia del 1% de la población normal y en pacientes con discapacidad intelectual la prevalencia es del 3% (Papolos, 2015). En la población con 22q11.2DS la prevalencia en la adolescencia tardía y adultez temprana es muy superior, de forma que más de un 30% de personas con el síndrome desarrollan trastornos psicóticos sobre todo esquizofrenia. Por tanto, el 22q11DS podría considerarse el mayor factor de riesgo genético conocido para el desarrollo de esquizofrenia, siendo incluso mayor que tener un gemelo homocigoto con la enfermedad mental (Murphy, 1999; Gothelf, 2007; Vorstman, 2013) Algunos autores encuentran prevalencias aún mayores, de 41% en adultos mayores de 25 años con la delección (Schneider, 2014).

La asociación entre esquizofrenia y 22q11.2DS también se ha comprobado en estudios de pacientes esquizofrénicos donde se ha demostrado entre un 20 y 80% más de prevalencia de la delección respecto a la población general (Murphy, 2002; Bassett, 2003).

A nivel neuroanatómico se han encontrado similitudes morfométricas entre personas con 22q11.2DS y pacientes esquizofrénicos sin la delección (Kates ,2006; Karayiorgou, 2010).

Se ha sugerido que la región 22q11 podría contener uno o varios genes relevantes para la etiología de la esquizofrenia en la población general. (Murphy ,1999; Murphy, 2002; Vorstman, 2009; Williams, 2013). El elevado riesgo de esquizofrenia podría deberse a la interacción de factores ambientales, aleatorios y genéticos con mecanismos complejos poligénicos de mutación de doble impacto o ``second hit`` (Williams, 2013). El tamaño de la delección, sin embargo, no parece relacionarse con el riesgo de esquizofrenia (Basset, 2008).

En relación a la sintomatología de los pacientes con 22q11.2DS que desarrollan esquizofrenia, hay autores que no han encontrado diferencias sintomatológicas entre pacientes esquizofrénicos con y sin delección (Basset, 2000; Basset, 2005; Sporn, 2004; Monks, 2014). Otros, sin embargo, han descrito ciertas diferencias en la sintomatología psicótica, de forma que los pacientes con esquizofrenia y 22q11.2DS manifiestan más síntomas negativos y peor funcionamiento global (Armando ,2012). En un estudio comparativo de esquizofrenia en 30 adolescentes con delección y 81 sin delección, no se encontraron diferencias clínicas en síntomas positivos pero sí en sintomatología negativa de la esquizofrenia, de tal manera que los pacientes con la delección presentaban menos síntomas negativos (Armando ,2012).

En relación a la edad de debut, se ha descrito un inicio más tardío de la enfermedad en pacientes esquizofrénicos con 22q11.2DS respecto a los no sindrómicos (Kieran,1999; Armando, 2012); aunque la adolescencia, entre los 12 y 17años es una edad de riesgo en que debutan hasta el 65% de los esquizofrénicos con 22q11.2DS (Tang, 2014).

La incidencia de esquizofrenia en niños y adolescentes con la delección varía, según las series y la edad de estudio, entre el 0 y el 10% (Feinstein, 2001; Arnold, 2001; Sobín, 2005b; Debbané, 2005; Jolín, 2009; Schneider, 2014) siendo más frecuente ese diagnóstico en adolescencia que en niños prepuberales. Aunque en niños y adolescentes con la delección la incidencia de esquizofrenia es muy inferior a la descrita en adultos, la presencia de síntomas psicóticos en etapa infanto-juvenil se ha reportado entre un 11 y 35% por lo que podrían ser las manifestaciones iniciales de la enfermedad esquizofrénica. (Feinstein, 2001; Arnold, 2001; Sobín, 2005b; Debbané, 2005; Jolín, 2009). Estos síntomas psicóticos se incrementan progresivamente con la edad. En un estudio de 43 niños y adolescentes con 22q11.2DS el 17% de los preadolescentes y el 28% de adolescentes presentaban síntomas psicóticos aunque no todos cumplían criterios para esquizofrenia (Debbané, 2005). Actualmente, se habla de un continuo de gravedad del espectro psicótico entre síntomas prepsicóticos o psicóticos y el trastorno psicótico de forma que los síntomas se iniciarían en etapas precoces de infancia y adolescencia y el trastorno lo haría posteriormente (Debbané, 2006; Vorstman, 2013).

Hay pocos estudios que investiguen los signos y síntomas precoces de esquizofrenia en pacientes con 22q11.2 DS. Se han descrito cuatro indicadores tempranos:

- Declinación en la capacidad cognitiva sobre todo en la parte verbal de la inteligencia (Vorstman, 2015)

- Deficiencia en atención sostenida, funciones ejecutivas y memoria de trabajo, que son dependientes del lóbulo frontal (Lewandowski, 2007).

- Deterioro significativo en el funcionamiento social y académico en infancia y adolescencia temprana (Yuen, 2013).

- Los trastornos de ansiedad y trastornos del estado del ánimo asociados a la disminución de la adaptabilidad a las actividades de la vida diaria (Jonas, 2014).

Estos signos y síntomas precoces no son específicos de los pacientes con delección y también se asocian de forma temprana al desarrollo de

esquizofrenia en población sin 22q11.2DS (Hans, 2004; MacCabe, 2014, Agnew-Blais, 2015).

Un estudio prospectivo en niños con 22q11.2DS encuentra en el seguimiento en cinco años de 28 pacientes que la ansiedad y trastornos del ánimo, bajo cociente intelectual verbal y síntomas psicóticos junto al genotipo COMT predice el inicio y severidad de psicosis (Gothelf, 2007).

Varios estudios retrospectivos han demostrado que la incidencia de trastorno depresivo mayor, TDHA, fobias, enuresis y los déficits de habilidades sociales son mayores en aquellos adolescentes con 22q11.2DS que desarrollan esquizofrenia (Gothel, 2007; Feinstein, 2002; Antshel, 2006; Debbané, 2006 y Antshel, 2010). También se ha relacionado los déficits en la cognición social con la aparición de sintomatología positiva de esquizofrenia (Jalbrzikowski, 2012).

Hay varios estudios prospectivos que exploran específicamente los síntomas prodrómicos que predicen esquizofrenia en niños y adolescentes con 22q11.2DS, los resultados se exponen a continuación:

- El estudio de Gothelf (2007) realizó seguimiento durante dos años de 31 pacientes demostrando que el 32% de la muestra desarrolló esquizofrenia durante el seguimiento. La presencia de síntomas psicóticos atenuados, ansiedad y depresión a la edad de 12 años predijo el desarrollo de síntomas psicóticos entre los 12 y 18 años (Gothelf, 2007).

- Antshel (2010) siguió 70 pacientes de 11 a 15 años durante tres años y demostró que el mejor predictor de síntomas prodrómicos psicóticos, con muy pocos falsos positivos, fue la presencia de conductas excéntricas relatadas por los padres y la alteración de las funciones ejecutivas de los niños (Antshel, 2010).

- Hooper (2013) en el seguimiento de 42 niños entre 7 y 16 años durante tres años encuentra como predictores de esquizofrenia el cociente intelectual bajo (sobre todo en los índices de procesamiento de información y de memoria de trabajo) y más problemas externalizantes de conducta.

- Antshel (2014) en su estudio de seguimiento de 23 adolescentes durante 6 años evidenció el deterioro de la capacidad de comprensión lectora sin afectación de la capacidad de lectura de palabras como precursor precoz de psicosis.

En cuanto a los distintos diagnósticos posibles dentro del espectro de la psicosis en la población con 22q11.2DS, más del 60% son de tipo esquizofrenia, siendo otros trastornos psicóticos como el trastorno esquizoafectivo, el trastorno bipolar o el trastorno psicótico no especificado, mucho menos frecuentes (Schneider ,2014).

6. Trastornos del espectro del autismo (TEA)

Ha sido uno de los diagnósticos psiquiátricos menos estudiados en los pacientes con 22q11.2DS, posiblemente porque en la mayoría de estudios sobre psicopatología se utilizan escalas de evaluación que no incluyen este diagnóstico.

La mayoría de autores coinciden en una prevalencia de 20% (Fine, 2005; Antshel, 2006; Nikklason, 2009; Schneider ,2014) aunque se han comunicado incidencias de hasta un 45% (Vorstman, 2006) .Algunos de estos estudios se realizan mediante encuestas telefónicas a padres lo que pone en cuestión su validez metodológica. Sólo hemos encontrado un estudio con un método estandarizado de observación para diagnóstico (ADOS) que de 100 niños evaluados encuentra un 15% de TEA (Angkustisiri ,2014).

Un estudio demuestra más trastornos psiquiátricos comórbidos en pacientes con TEA cuando asocian 22q11.2DS (Anstshel, 2006). Otro estudio encuentra una edad de diagnóstico más tardía de los TEA en los pacientes con 22q11.2DS (Schneider, 2014).

Solo hemos encontrado un estudio que investigue la relación entre el 22q11.2DS y los distintos diagnósticos categoriales dentro de los trastornos del espectro autista, demostrando que el 80% de los TEA son atípicos (Nikklason, 2009).

En cuanto a factores de riesgo para el desarrollo de los TEA en pacientes con 22q11.2DS, se ha demostrado la asociación entre los comportamientos autistas y los trastornos inmunológicos, concretamente con la elevación de citoquinas inflamatorias séricas (Ross, 2013).

El sexo no ha sido considerado un factor de riesgo, lo que difiere con la población general donde los TEA son más prevalentes en varones (Schneider, 2014).

7. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA):

La prevalencia descrita de TDHA en pacientes con 22q11.2DS es mayor que en la población general que es del 5% (American Psychiatric Association, 1994). En los pacientes con delección se ha descrito alrededor del 40% en varios estudios (Arnold, 2001; Anstshel, 2006; Gothelf, 2004; Schneider, 2014)

Las diferencias de género a favor de los varones descritos en la población general se han estudiado por varios autores con resultados contradictorios, de forma que algunos autores no encuentran diferencias de género (Antshel, 2007; Campel 2009) pero otros sí (Schneider, 2014).

Tal y como ocurre en el TDHA de pacientes no sindrómicos, se han descrito en los pacientes con TDHA y 22q11.2DS, déficits en las funciones ejecutivas que dependen del lóbulo frontal y que serían responsables de déficit de atención con dificultad de autorregulación, planificación, organización y memoria de trabajo asociados (Campbell, 2005, Lewandoski, 2007, Campbel, 2009).

Se ha propuesto el gen COMT, posiblemente en interacción con otros genes como candidato para la susceptibilidad de las habilidades cognitivas dependientes del córtex prefrontal que resultan alteradas en el TDHA (Bearden, 2005; Michaelovsky, 2007; Campel, 2009), sin embargo hay autores que no han encontrado dicha relación (Glaser, 2006).

La gravedad de los síntomas de desatención e hiperactividad está en relación inversa con el cociente intelectual tal y como sucede en la población general (Campel, 2009).

A nivel sintomatológico, existen diferencias en las manifestaciones clínicas de pacientes con TDHA y 22q11.2DS, de forma que, en la población general es más frecuente la clínica de hiperactividad predominando el subtipo TDHA hiperactivo, mientras que en población con 22q11.2DS, es más frecuente la clínica de desatención predominando el subtipo TDHA desatento hasta un 60-80% (Anstshel, 2007; Schneider, 2014). Por otro lado, también se han demostrado más síntomas de inadecuación conductual, mayor tendencia a la interrupción e invasión de los otros y más sintomatología comórbida de tipo depresión y trastorno obsesivo-compulsivo (Anstshel, 2007).

Los padres de pacientes con TDHA y 22q11.2DS refieren más problemas internalizantes y externalizantes que los padres de pacientes con TDHA sin 22q11.2DS (Anstshel, 2006).

La evolución de la sintomatología del TDHA con la edad se ha estudiado en un trabajo de seguimiento durante 3 años de 37 niños con TDHA y 22q11.2DS, demostrándose que el diagnóstico de TDHA se incrementaba un 15% en 3 años de seguimiento. Además demostraron que la proporción de TDHA subtipo desatento se incrementaba con la edad, sobre todo cuando habían antecedentes familiares de TDHA, sintomatología depresiva comórbida o síntomas más graves (Anstshel, 2013).

Algunos estudios de jóvenes de alto riesgo para el desarrollo de esquizofrenia han encontrado que el déficit de atención y la hiperactividad incrementa el riesgo de desarrollo de la misma (Cornblatt, 2002). También se ha asociado el déficit de las funciones ejecutivas con el posterior desarrollo de enfermedad psicótica (Anstshel, 2010); por ello hay autores que sugieren que la clínica de TDHA en un grupo genéticamente predispuesto a la esquizofrenia como es el de 22q11.2DS podría ser la sintomatología precoz del trastorno esquizofrénico (Anstshel, 2007).

8-Trastornos de Ansiedad:

La incidencia de los trastornos de ansiedad descrita en pacientes con 22q11.2DS es superior a la descrita en población general que es del 10% (American Psychiatric Association, 1994).

Los trastornos de ansiedad en pacientes con 22q11.2DS son más frecuentes que los trastornos del estado de ánimo, con cifras de prevalencia de entre un 20 y un 60% según la edad, resultando más frecuentes en la etapa infanto-juvenil (Antshel ,2007; Schneider ,2014; Stephenson, 2014).

En adolescencia tardía y edad adulta, tal y como sucede en población general, son más frecuentes los trastornos de ansiedad en género femenino, pero no hay diferencias de género en etapas más precoces de la infancia y adolescencia (Schneider, 2014).

Los trastornos de ansiedad más frecuentes descritos en niños son la fobia específica, la fobia social y la ansiedad de separación, seguidos del trastorno de ansiedad generalizada. Otros trastornos de ansiedad como el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de pánico y el trastorno de estrés postraumático se han descrito como muy infrecuentes (Green, 2009; Jolín, 2009, Fabbro ,2012; Schneider, 2014).

La evolución de la sintomatología ansiosa tiende a la cronificación. En un estudio de seguimiento de niños y adolescentes durante tres años persistieron en el tiempo todos los diagnósticos de ansiedad e incluso se incrementaron un 20 a 40% en tres años (Antshel, 2007).

Estudios de comorbilidades demuestran la concurrencia de más de un trastorno ansioso en un 31%,sobre todo en los trastornos fóbicos donde es infrecuente que los pacientes manifiesten una fobia aislada asociando otras en 74% (Ansthe, 2007). Otras comorbilidades frecuentes con los trastornos ansiosos son los trastornos depresivos con los que se asocia hasta en un 12% (Stephenson, 2014).

Los padres niños con 22q11.2DS con ansiedad refieren más problemas de tipo internalizantes sobre todo en las fobias (Ansthe, ,2007).

Los niños con 22q11.2DS tienen muchos factores estresores tanto fisiológicos como psicológicos, son sometidos a experiencias traumáticas en edades muy tempranas por las condiciones asociadas a su enfermedad como la cirugía cardíaca y otras complicaciones médicas que precisan visitas médicas repetidas u hospitalización. Estos estresores pueden producir en niños predispuestos ansiedad, lo que puede afectar el funcionamiento de la vida diaria disminuyendo la función adaptativa (Angkustisiri, 2012). Por otro lado, se ha demostrado que en pacientes genéticamente predispuestos, la sintomatología ansiosa constituye un factor de riesgo para el desencadenamiento de psicosis. (Antshel, 2007; Beaton, 2010).

9-Trastorno depresivo y otros trastornos del ánimo:

Los trastornos depresivos se han descrito en un 10% (Antshel ,2006; Jolín, 2009) con tendencia a incrementarse con la edad, aunque hay autores que describen incidencias superiores, en torno al 25%.(Ousley, 2013; Fabbro 2012; Schneider, 2014).

La distimia y el trastorno bipolar son mucho menos frecuentes que la depresión y emergen en etapa adulta. Los trastornos unipolares (distimia y depresión) son más frecuentes en mujeres adultas pero en niños y adolescentes no se ha encontrado diferencias de género (Schneider, 2014). No se han asociado al nivel intelectual de los pacientes (Anstshel 2007).

Los pacientes con trastornos del ánimo con 22q11.22DS, asocian frecuentemente otros trastornos comórbidos, sobre todo de tipo ansiedad (Antshel, 2006; Green, 2009; Jolín 2009; Stephenson, 2014; Schneider ,2014).

Los padres de pacientes con 22q11.2DS y diagnóstico de depresión refieren de forma significativa mayores problemas de tipo internalizantes y de tipo externalizantes (Anstshel ,2006).

10- Otros trastornos psiquiátricos:

-Los trastornos alimentarios tipo anorexia y bulimia son menos frecuentes que en población normal, así como los trastornos de abuso de drogas y alcohol, habiendo sido comunicados de forma muy ocasional en algunos pacientes postpuberales (Ansthelel ,2006; Green, 2009).

-Los trastornos de eliminación han sido descritos en niños prepuberales con frecuencias semejantes a niños con bajo cociente intelectual, entre un 10 y un 20% para enuresis y entre un 0 y 10% para encopresis (Feinstein, 2001; Ansthelel ,2006; Jolín, 2009; Tang ,2013).

De todos los artículos revisados, muy pocos recogen series que estudien de forma específica la evaluación de los trastornos mentales en niños y adolescentes y que lo hagan con instrumentos de evaluación adecuados a la edad según la clasificación internacional de trastornos mentales DSM-IV.

Se recogen a continuación los resultados de los artículos que estudian específicamente psicopatología en niños y adolescentes con instrumentos estandarizados:

Autor/año	N	Edad	Síntomas psicóticos	Esquizofrenia	Tr. bipolar	TDHA	Distimia	Tr. Ansiedad	Tr. Depresivo	TEA	Tr. Negativista
Arnold 2001	19	6-20	11%	0%	0	37%	0%	5%	16%	*	26%
Feinstein 2002	28	*	14%	0%	4	46%	*	61%	14%	*	43%
Anstshel 2006	84	6-15	*	0%	4	43%	4%	54%	12%	*	7%
Lewandowski 2007	26	7-16	*	0%	*	35%	*	46%	9%	*	*
Jolín 2009	24	4-17	29%	0%	0	38%	0%	54%	13%	*	38%
Green 2009	117	5-18	*	2%	1	39%	4%	54%	3%	*	20%
Tang 2013	71	8-17	58%	0%	0	33%	0%	31%	7%	*	*

TABLA I: frecuencia de trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes con 22q11.2DS

*No hay datos

Antecedentes

Autor/año	Cualquier Ansiedad	Ansiedad de separación	Fobia Específica	Fobia social	Pánico	Ansiedad Generalizada	Estrés postraumático	Tr. Obsesivo
Arnold 2001	5%	5	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Feinstein 2002	61%	21	61%	*	*	29%	*	11%
Anstshel 2006	54%	5	23%	2	2%	17%	1%	4%
Lewandowski 2007	46%	*	*	*	*	*	*	*
Jolín 2009	54%	33	42%	4	0%	8%	0%	0%
Green 2009	54%	8	39%	8	0%	11%	2%	16%
Tang 2013	31%	6	*	*	*	14%	*	7%

TABLAII: Trastornos de ansiedad descritos en niños y adolescentes con 22q11.2DS

*No hay datos

6. PATOGÉNESIS DE LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS.

Muchos de los tejidos y órganos afectados en el 22q11.2DS derivan embriológicamente de las células de la cresta neural por lo que se ha sugerido que la alteración de la migración de la cresta neural podría tener un papel importante en la patogénesis del fenotipo cardíaco, facial y psiquiátrico del síndrome (Chow, 1994).

Se han descrito alteraciones estructurales cerebrales asociadas al 22q11.2DS, siendo posible que expliquen gran parte de los trastornos psiquiátricos (Shprintzen, 2000).

En estudios de neuroimagen se han encontrado con frecuencia anomalías de la intensidad de la sustancia blanca subcortical, hipoplasia del vérmix cerebeloso o quistes periventriculares (Shprintzen, 2000), o la rotación del hipocampo (Andrade, 2013) También se ha descrito déficit de la sustancia gris temporal en los pacientes con 22q11.2DS con esquizofrenia (Chow, 2012).

Shprintzen sugirió que muchas anomalías del 22q11.2DS, incluidos los hallazgos conductuales, podrían ser manifestaciones secundarias de la insuficiencia vascular por disgenesia vascular primaria. La angi resonancia ha demostrado con gran frecuencia anomalías en el polígono de Willis, por ello se ha sugerido que el aporte anormal sanguíneo al cerebro podría ser responsable de anomalías en el sistema nervioso central incluyendo alteraciones del aprendizaje y trastornos psiquiátricos asociados. Las alteraciones de hiperintensidad y quistes podrían ser secundarios a isquemia crónica con desmielinización secundaria (Shprintzen, 2010).

Se plantean otras hipótesis etiogénicas alternativas, que no son excluyentes. Una de ellas corresponde a la contribución potencial bioquímica de variaciones en algunos genes como el gen que codifica la enzima catecol-metil-trasferasa (COMT) que interviene en la degradación de

neurotransmisores como la dopamina y epinefrina en la corteza cerebral, sobre todo en el área frontal y áreas asociadas a la función cognitiva. La alteración de la COMT contribuye a la disfunción prefrontal y los trastornos psiquiátricos a través de incremento de los niveles de dopamina cerebral (Gothelf, 2005; Michaelovsky, 2007; Ho, 2014). Se hipotetiza que la variabilidad del efecto COMT podría deberse a la acción de otros genes reguladores o por imprinting materno (Michaelovsky, 2007). Sin embargo, otros autores no encuentran asociación entre el fenotipo COMT y trastornos psiquiátricos (Monks, 2014).

También se ha relacionado las alteraciones cognitivas y psiquiátricas con la hiperprolinemia por variaciones en el gen codificador de la prolina deshidrogenasa (PRODH) que interviene en la degradación de prolina, agonista de los receptores glutaminérgicos y potenciador de la neurotransmisión excitatoria (Zarchi, 2013).

Recientemente se ha relacionado la esquizofrenia con variaciones en el gen PIK4CA localizado en la región del cromosoma 22q11.2 que codifica la enzima fosfatilil inositol kinasa, encontrándose una relación significativa entre los alelos de riesgo y esquizofrenia tanto en población normal como en población con síndrome de 22q11.2DS (Vortsman, 2009).

IV. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN:

El síndrome de delección 22q11.2 es una patología genética de carácter autosómico dominante con una prevalencia de 1 en 6000 nacidos y con manifestaciones clínicas a nivel físico y psíquico que pueden afectar el curso vital del individuo. Con las actuales técnicas de detección genéticas es posible hacer un diagnóstico en etapas precoces de la vida, lo que puede permitir realizar una intervención temprana sobre los problemas físicos o psíquicos asociados que podría mejorar el pronóstico del proceso.

Las manifestaciones psiquiátricas se han descrito como muy frecuentes en el síndrome y algunas de ellas pueden ser severas, como es el caso de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos que pueden iniciarse en la infancia o adolescencia.

Los estudios de Bassett (2011), Vortsman (2013), Squarcione (2013), Yuent (2013) y Gothel (2014), como los de la mayoría de los autores, se han centrado en pacientes adultos, por lo que ampliar el conocimiento de la psicopatología a niños y adolescentes con este síndrome podría permitir la planificación de un seguimiento adecuado de la salud mental de los afectados en etapas tempranas de la vida. Asimismo, la identificación precoz de la sintomatología psiquiátrica y su oportuna intervención con programas de prevención y tratamiento específicos creemos que podría mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

Por otro lado, el estudio de trastornos mentales severos, por ejemplo la esquizofrenia, en poblaciones homogéneas genéticamente bien definidas, como ocurre en este síndrome, podría ser de interés para la comprensión de la patofisiología de la esquizofrenia en la población general

Objetivos

Ante estos hechos, en el presente estudio nos planteamos evaluar la inteligencia y la psicopatología en un grupo niños y adolescentes con el síndrome 22q11.2DS.

OBJETIVOS:

1- Evaluar la inteligencia de los pacientes con síndrome de delección 22q11.2 relacionando su capacidad cognitiva con el sexo, tipo de presentación y tamaño de la delección, factores psicosociales y clínicos.

2- Estudiar las características psicopatológicas de estos pacientes relacionándolas con las variables antes citadas.

3- Analizar los trastornos de conducta, somatización e hiperactividad de los pacientes en relación con dichas variables.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIAL:

1.1-MUESTRA DE PACIENTES:

La muestra del estudio la componen veintisiete pacientes procedentes de la Sección de Genética Médica del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca que cumplían los siguientes criterios:

-Criterios de inclusión:

- Diagnóstico genético confirmado de microdelección 22q11.2
- Edad comprendida entre los 6 años y los 16 años y 11 meses
- Firma del consentimiento informado por los tutores
- Firma del asentimiento informado de los pacientes

-Criterios de exclusión:

- Edad inferior a seis años o igual o superior a 17 años
- Ausencia de consentimiento parental
- Ausencia de asentimiento del menor
- No colaboración del menor o la familia en la evaluación

Los pacientes procedían de la Sección de Genética Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por ser la unidad clínica de referencia de los trastornos genéticos de la región de Murcia.

El número de pacientes total censados en la Sección de Genética Médica, con edades dentro del rango de estudio, fue de treinta y tres. Tres de los pacientes habían fallecido por complicaciones asociadas a la enfermedad, por lo que la población de pacientes candidatos a estudio fueron los treinta supervivientes. Tres pacientes fueron excluidos del estudio, en dos casos por renuncia expresa de los padres a participar y en un caso por incumplimiento a citas de evaluación por lo que finalmente fueron estudiados veintisiete.

Se decidió estudiar a niños y adolescentes por estar centrado nuestro interés en la psicopatología de la etapa infanto-juvenil. Se seleccionó el rango de edad entre los seis y dieciséis años porque es posible la evaluación psicopatológica con colaboración de los menores y permite la aplicación de los mismos instrumentos de medida y las mismas versiones de los mismos, tanto de inteligencia como de psicopatología, permitiendo obtener resultados fiables y comparables entre sí.

1.2-DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

Se recogieron las siguientes variables independientes clínicas y epidemiológicas en la primera visita con los padres, que fueron confirmados y completados en revisión de la historia clínica:

-**Edad** que se recogió en años.

- El nivel socioeconómico se recogió en la variables **nivel de estudios del padre, nivel de estudios de la madre** en tres categorías (sin estudios o básicos, bachiller o formación profesional y universitarios) y **nivel de renta** en tres categorías (rentas inferiores a 9000 euros anuales, rentas entre 9000 y 18.000 euros anuales, rentas superiores a 18.000 euros anuales).El nivel de renta se confirmó con el código de la seguridad social asociado a renta declarada (TSI).

-**Tipo de deleción con dos categorías** (de novo, heredada).

-**Tamaño de la deleción** (total 3 Mb, parcial 1.5Mb, parcial< 1.5Mb).

-**Método diagnóstico inicial**, según la prueba que se utilizó inicialmente para el diagnóstico (FISH, MLPA, ARRAY-CGH).

-**Prematuridad** se definió por gestación de menos de 37 semanas.

-**Factores de riesgo prenatales** con dos categorías (sí, no) incluyó diabetes gestacional, hipertensión materna, polihidramnios, metrorragias, retraso del crecimiento intrauterino y amenaza de parto prematuro.

-**Hipoxemia neonatal** se definió como saturaciones de oxígeno inferior a 93.

-**Cardiopatía** se definió por anomalía en el estudio ecocardiográfico realizado por el cardiólogo infantil.

-**Puntuación Aristóteles**, Puntuación de 1.5 a 15 puntos asignado por el cardiólogo según la escala Aristóteles de riesgo prequirúrgico de las cardiopatías.

-Se recogieron dos variables numéricas de intervenciones quirúrgicas a las que fueron sometidos los pacientes: **número de Intervenciones cardíacas, número de intervenciones cardíacas con cirugía extracorpórea.**

-**Uvula bífida** con dos categorías (sí, no).

-**Fisura o hendidura palatina** diagnosticado por el otorrinolaringólogo, dos categorías (sí, no)

-**Patología velopalatina**: incluye cualquiera de las dos previas con dos categorías (sí, no)

-**Hipoacusia** con tres categorías (ausencia, de conducción, neurosensorial).

-**Déficit de hormona de crecimiento** (sí, no)

-**Inmunodeficiencia** (sí, no)

-**Enfermedad autoinmune** (sí, no).

-**Escoliosis**, confirmada con estudio radiológico (sí, no)

-**Alteración estructural del sistema nervioso central (SNC)** con (sí, no) se define como anomalía en neuroimagen por resonancia magnética nuclear o tomografía axial computerizada.

La variable dependiente es la **psicopatología** medida en los distintos test de evaluación aplicados.

2-INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN:

2.1-La Escala de Inteligencia de Weschler para niños (WISC-IV):

Es actualmente el test de inteligencia más utilizado a nivel mundial (Muñiz y Fernández-Hermida, 2010) Por otra parte no existe en España ninguna otra batería de inteligencia de estas características. El cuestionario goza de excelentes propiedades psicométricas, es fácil de aplicar y el material resulta atractivo para el niño. La corrección es en general sencilla, tiene una buena adaptación a la población española y es un test de reciente publicación y tipificación.

Es un instrumento clínico de aplicación individual para niños españoles, que evalúa de forma completa la capacidad intelectual de niños con edades comprendidas entre los 6 años y 0 meses y los 16 años y 11 meses.

El WISC-IV es una versión actualizada de las anteriores escalas de Wechler (WISC, WISC-R y WISC-III) con varios tests e índices que suministran información sobre el funcionamiento intelectual en ciertos campos específicos (Comprensión verbal, razonamiento perceptivo, Memoria de trabajo y velocidad de procesamiento). Ofrece también una puntuación compuesta que representa la capacidad intelectual general del niño (CI Total).

El WISC-IV produce cinco puntuaciones principales una medida de la capacidad intelectual general o cociente intelectual total (CIT) y cuatro índices principales, que son: Comprensión verbal, Razonamiento perceptivo, Memoria de trabajo y velocidad de procesamiento.

-El índice de comprensión verbal se compone de los test que evalúan aptitudes verbales, ya sea razonamiento verbal, comprensión o de formación de conceptos,

-El índice de razonamiento perceptivo Incluye los test que miden razonamiento perceptivo y organización. Representa una medida de razonamiento fluido (que se manifiesta en tareas que requieren manejar conceptos abstractos, reglas, generalizaciones, relaciones lógicas, en especial sobre material nuevo). También es una medida del razonamiento perceptivo, el procesamiento espacial, y de la integración visomotora.

-El índice de Memoria de trabajo se compone de los test que miden atención, concentración y memoria de trabajo. Evalúa la capacidad de retener temporalmente en la memoria cierta información, trabajar u operar con ella y generar un resultado. Implica atención sostenida, concentración, control mental y razonamiento. Es un componente esencial de otros procesos cognitivos superiores y está muy relacionado con el rendimiento académico y el aprendizaje.

-El índice de velocidad de procesamiento supone una medida de la capacidad para explorar, ordenar o discriminar información visual simple de forma rápida y eficaz. Correlaciona significativamente con la capacidad cognitiva general. Un índice alto puede ahorrar recursos de memoria de trabajo, mide además memoria visual a corto plazo, atención y coordinación visomotora.

Se distingue entre tests principales y optativos y los primeros deben aplicarse siempre que se desee obtener las puntuaciones compuestas. Los tests optativos amplían la gama de aptitudes cognitivas evaluadas, suministran información clínica adicional y sirven de ayuda para analizar con mayor detalle las posibles discrepancias entre puntuaciones. En algunas ocasiones los tests optativos pueden usarse también como sustitutos de los principales.

El WISC-IV consta de 10 test principales y 5 optativos. Semejanzas, vocabulario y comprensión son los tres tests principales que forman el índice

de comprensión verbal. Los tres test principales del índice de razonamiento perceptivo son cubos, conceptos y matrices. Memoria de trabajo se forma a partir de dos test principales (dígitos y letras y números) y otros dos dan lugar a velocidad de procesamiento (claves y búsqueda de símbolos). Los 10 test principales que forman las puntuaciones compuestas contribuyen también a la formación del CI Total.

Los coeficientes de confiabilidad para las subescalas van de 0.79. (Búsqueda de símbolos, y Animales) a 0.90. (Sucesión de letras y números); los restantes van de 0.80 a 0.89. En las escalas compuestas de WISC-IV, la confiabilidad varía de 0.88 a 0.97 y en el test-retest los coeficientes promedios de estabilidad corregidos para las escalas compuestas están en el rango de 0.90 siendo por tanto un test muy estable.

La evaluación de la validez de contenido del instrumento buscó asegurar que los reactivos y subpruebas tomaran una muestra adecuada de los dominios de funcionamiento intelectual que la prueba intenta medir, entre ellos razonamiento verbal, razonamiento perceptual, formación de conceptos, procesamiento secuencial, comprensión auditiva, flexibilidad cognoscitiva, memoria de trabajo, organización perceptual y velocidad de procesamiento psicomotor.

Los datos sobre validez incluyen correlaciones con una gran variedad de pruebas, en especial las escalas Wechsler de inteligencia (WAIS-III y WISC-III), análisis factoriales en los que se sustenta que todos los modelos están libres de intercorrelacionarse y que los errores no están correlacionados. En general, la prueba de validez sustenta el uso del WISC-IV en el contexto para el que fue elaborado.

Hoja de recogida de datos WISC-IV



Cuadernillo de anotación

Página resumen

Nombre y apellidos _____

Examinador _____

Cálculo de la edad cronológica

	Año	Mes	Día
Fecha aplicación			
Fecha nacimiento			
Edad cronológica			

Conversión de puntuaciones directas en escalares

TEST	PD	Puntuaciones escalares				
Cubos	CC					
Semejanzas	S					
Dígitos	D					
Conceptos	Co					
Claves	CI					
Vocabulario	V					
Letras y números	LN					
Matrices	M					
Comprensión	C					
Búsqueda símbolos	BS					
(Fig. incompletas)	FI		()			()
(Animales)	An				()	()
(Información)	I		()			()
(Aritmética)	A			()		()
(Adivinanzas)	Ad					()
Suma de puntuaciones escalares						
		CV	RP	MT	VP	CIT

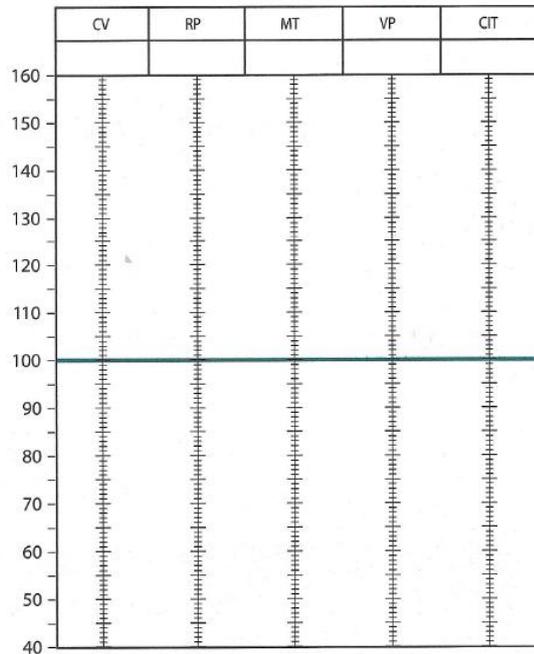
Conversión de las sumas escalares en puntuaciones compuestas

Índice	Suma de puntuac. escalares	Puntuación compuesta	Percentil	___% Intervalo de confianza
Comprensión verbal		CV		
Razonam. perceptivo		RP		
Memoria de trabajo		MT		
Velocidad procesamiento		VP		
CI total		CIT		

Perfil de puntuaciones escalares

	Comprensión Verbal					Razonamiento perceptivo				Memoria de trabajo			Velocidad de procesamiento		
	S	V	C	(I)	(Ad)	CC	Co	M	(FI)	D	LN	(A)	CI	BS	(An)
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

Perfil de puntuaciones compuestas



Pearson Clinical & Talent Assessment
www.pearsonpsychcorp.es

Wechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition. Copyright © 2003 NCS Pearson, Inc. Copyright de la edición española © 2005 NCS Pearson, Inc. Reimpresión 2014. Todos los derechos reservados. Reproducido y distribuido por Pearson Educación, S.A., Ribera del Loira 28, 1º, 28042 Madrid con la autorización de NCS Pearson, Inc. (E.U.U.) Prohibida la reproducción total o parcial. Impreso por Estudios Gráficos Europeos S.A. ISBN: 978-84-939315-9-9 Depósito legal: M-41571-2011



2.2- Entrevista clínica y diagnóstica semiestructurada Kiddie-Sads- para niños preescolares Present and Lifetime Versión (K-SADS-PL / versión española).

El K-SADS-PL es un instrumento ampliamente utilizado por los clínicos e investigadores para evaluación de psicopatología en infancia y adolescencia, es una adaptación de la versión K-SADS-PL. Se ha utilizado la versión adaptada y validada en español (Ulloa, 2006).

Tiene ventajas sobre versiones previas, brindando la posibilidad de codificar el número y la duración de episodios psicopatológicos previos, evaluar alteraciones del funcionamiento relacionadas con diagnósticos específicos y valorar el funcionamiento global del entrevistado por medio de la Children's Global Assessment Scale (C-GAS). También proporciona información de la historia del desarrollo, antecedentes familiares y patológicos del sujeto.

Es una entrevista diagnóstica semiestructurada diseñada para reunir la información proporcionada por el niño o adolescente y sus padres en una puntuación total. Incluye diagnósticos del eje I de acuerdo a los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV, 2001).

Los diagnósticos se codifican como definitivos, probables (cuando se cumple 75 % de los criterios diagnósticos de un padecimiento y hay deterioro funcional) o ausentes. Se compone de las siguientes secciones: entrevista introductoria, entrevista diagnóstica de sondeo o cribado, suplementos diagnósticos (trastornos afectivos, trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos de conducta, abuso de sustancias y otros trastornos).

En la entrevista de cribado se incluye el C-GAS que es una escala de funcionamiento global.

Los suplementos para los diferentes diagnósticos solamente se aplican cuando resulta definitivo al menos uno de los síntomas principales evaluados en el cribado.

Cuando el paciente es un niño debe entrevistarse primero a sus padres y después al paciente; en el caso de los adolescentes éstos se entrevistan antes que a sus padres. El clínico determina en un sumario si el síntoma está ausente, es probable o es definitivo.

Los coeficientes k del K-SADS-PL han mostrado excelente confiabilidad interevaluador con índices kappa para el trastorno depresivo mayor de 0.76; el trastorno distímico de 0.77; el TDHA de 0.91; y en el trastorno opositor desafiante de 0.71.

Una limitación del K-SAD-PL es que no evalúa psicopatología de trastorno del espectro del autismo.

Hoja de Recogida de datos K-SADS-PL:

- Trastorno depresivo mayor
- Distimia
- Trastorno adaptativo con humor depresivo
- Hipomanía
- Trastorno Bipolar I
- Trastorno esquizoafectivo-maníaco
- Esquizofrenia
- Psicosis reactiva breve
- Trastorno de ansiedad por separación
- Fobia social
- Trastorno de ansiedad generalizada
- Síntomas psicóticos
- Trastorno depresivo no especificado
- Manía
- Sin trastorno psiquiátrico
- Trastorno BipolarII
- Trastorno esquizoafectivo-depresivo
- Trastorno esquizofreniforme
- Trastorno de pánico
- Fobia simple
- Agorafobia
- Trastorno obsesivo compulsivo

Material y métodos

- Trastorno por estrés postraumático
- Trastorno adaptativo
- Trastorno de Tics transitorios
- Enuresis
- Encopresis
- Anorexia
- Bulimia
- Retraso mental
- Otros trastornos psiquiátricos
- Trastorno agudo de estrés
- Trastorno de Tics crónicos
- Trastorno de conducta
- TDHA
- Trastorno desafiante oposicionista
- Abuso de sustancias
- Dependencia a sustancias
- Sin trastorno psiquiátrico

2.3-Escala de detección de autismo CARS (Childhood Autism Rating Scale).

Se trata de una escala de apreciación conductual destinada al diagnóstico y a la planificación del tratamiento de personas con autismo. Consta de 15 ítems referentes a cada uno de los ámbitos conductuales propios de la patología autista, tales como trastornos en las relaciones interpersonales, imitación, afecto inapropiado, uso del cuerpo, uso de objetos, respuesta visual, respuesta auditiva, uso del gusto olfato y tacto, adaptación al cambio, miedo o nerviosismo, comunicación verbal, comunicación no verbal, nivel de actividad, nivel intelectual e impresiones generales. El fundamento teórico de esta escala parte de los criterios diagnósticos que se recogen en el DSM-IV. El propósito de la escala es identificar a las personas autistas y diferenciarlas de aquellas otras que padeciendo un retraso en el desarrollo no manifiesta tales síntomas autistas con un punto de corte entre ambos.

Hoja de recogida de datos CARS:

-Relación con los demás:

-Imitación:

-Afecto:

-Uso del cuerpo:

-Uso de objetos:

-Adaptación al cambio:

-Respuesta visual:

-Respuesta auditiva:

-Respuesta a gusto, olfato y respuesta táctil:

-Ansiedad y miedo:

-Comunicación verbal:

PUNTUACIÓN TOTAL.

2.4-. Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo. (ADOS) The Autism Diagnostic Observation Schedule.

La escala ADOS es una evaluación estandarizada y semi-estructurada de la comunicación, la interacción social y el juego o el uso imaginativo de materiales para sujetos con sospecha de trastornos de espectro autista (TEA).

El Test consta de un conjunto de actividades, que proporcionan contextos estandarizados, donde el evaluador puede observar o no la presencia de ciertos comportamientos sociales y de la comunicación relevante para el diagnóstico de los TEA. Se diferencia de otros instrumentos para la evaluación del autismo en que el test se aplica en interacción con el evaluador. El punto más fuerte del ADOS es su estandarización de métodos y codificaciones así como el requerimiento de la exploración directa del niño en interacción por parte del clínico.

La escala ADOS se estructura en cuatro módulos, se aplica uno de ellos en función de la capacidad del lenguaje del niño cada sujeto es evaluado sólo con el módulo adecuado a su edad y nivel de comunicación verbal:

-El módulo 1 se aplica en niños con ausencia de lenguaje o lenguaje elemental y tiene 10 actividades.

-El módulo 2 se aplica en niños con frases flexibles de tres palabras y tiene 14 actividades.

-El módulo 3 se aplica en niños con lenguaje fluido en edad preadolescente y consta de 9 actividades.

-El módulo 4 se aplica en niños con lenguaje fluido en edad adolescente o adulto y tiene 15 actividades.

Cada ítem individual se puntúa de 0 a 3. Las puntuaciones superiores indican incremento de comportamientos anormales mientras que puntuación de 0 indica respuestas típicas no asociadas al autismo. El resultado del test permite discriminar la presencia o ausencia de TEA. Existe un punto de corte para diagnóstico de trastorno. La puntuación superior al punto de corte de la prueba indica TEA.

La fiabilidad de los ítems varía entre 0.61 y 0.92.

Hoja de recogida de datos ADOS:

Algoritmo diagnóstico

ADOS

Módulo 1

Algoritmo del ADOS para el diagnóstico del autismo de acuerdo con los criterios del DSM-IV y la CIE-10.

Para el uso del algoritmo, los códigos de protocolo iguales a 3 deberán considerarse como 2 y aquellas que estén fuera del rango de 0 a 3 deberán transformarse en 0. Obsérvese el cuadro de conversión que aparece a continuación.

CONVERSIÓN DE LOS CÓDIGOS DE LOS ELEMENTOS A PUNTUACIONES DE ALGORITMO

Código	Puntuación del algoritmo
0	→ 0
1	→ 1
2	→ 2
3	→ 2
7	→ 0
8	→ 0

Nombre y apellidos del niño: _____

Fecha de evaluación: Año Mes Día

Sexo: Varón Mujer Fecha de nacimiento:

Examinador: _____ Edad cronológica:

Comunicación

Frecuencia de las vocalizaciones dirigidas a otros (A-2)

Uso estereotipado o idiosincrásico de palabras o frases (A-5)

Uso del cuerpo del otro para comunicarse (A-6)

Señalar (A-7)

Gestos (A-8)

Total de Comunicación

(Punto de corte para autismo = 4; para espectro autista = 2)

Interacción social recíproca

Contacto visual inusual (B-1)

Expresiones faciales dirigidas a otros (B-3)

Placer compartido durante la interacción (B-5)

Mostrar (B-9)

Iniciación espontánea de atención conjunta (B-10)

Respuesta a la atención conjunta (B-11)

Cualidad de los acercamientos sociales (B-12)

Total de Interacción social recíproca

(Punto de corte para autismo = 7; para espectro autista = 4)

Total de Comunicación + Interacción social recíproca

(Punto de corte para autismo = 12; para espectro autista = 7)

Juego

Juego funcional con objetos (C-1)

Imaginación y creatividad (C-2)

Total de Juego

Comportamientos estereotipados e intereses restringidos

Interés sensorial inusual en los materiales de juego o las personas (D-1)

Manierismos de manos y dedos y otros manierismos complejos (D-2)

Intereses inusualmente repetitivos o comportamientos estereotipados (D-4)

Total de Comportamientos estereotipados e intereses restringidos

Diagnóstico

Clasificación del ADOS: _____

Diagnóstico general: _____



Autores: C. Lord, M. Rutter, P. C. Dilavore y S. Risi.
 Copyright original © 1999, 2001 by WPS, Western Psychological Services.
 Copyright de la edición española © 2008 by TEA Ediciones, S.A.U., Madrid (España).
 Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial. Impreso en España. Printed in Spain.

2.5- Inventario de conducta de niños CBCL (Child Behavior Checklist).

La escala CBCL es una escala aplicada a padres que evalúa por un lado la competencia de los niños en las tareas habituales de la vida cotidiana, las relaciones sociales y los rendimientos escolares. Por otro lado, obtiene información acerca de trastornos emocionales, comportamentales y sociales.

Se ha aplicado la adaptación española de Sardinero (1997).

El CBCL es uno de los instrumentos más usados en la evaluación de los problemas infantiles por la facilidad de su aplicación, por su carácter de evaluación genérica de todo tipo de problemas y por la cantidad de datos que hay acerca de sus cualidades psicométricas (Del Barrio y Cerezo 1990).

Este inventario puede aplicarse a sujetos entre los 4 y 16 años de edad. Consta de 113 elementos con tres posibilidades de respuesta 0=falso o raramente parte o algunas veces, 2= cierto o casi siempre. Los elementos se agrupan en varios factores distintos según edad del sujeto.

Existen baremos para población española para niños y niñas de 4 a 5 años de edad, de 5 a 11 años y de 12 a 16 años. Hay dos tipos de baremación uno según escalas de síndromes con los ítems problemas afectivos, problemas de ansiedad, problemas somáticos, problemas de hiperactividad y desatención, problemas desafiantes oposicionista y problemas de conducta. Otra baremación es según escalas de clasificación según DSM-IV con los ítems problemas afectivos, problemas de ansiedad, problemas somáticos, problemas de déficit de atención e hiperactividad, problemas oposicionista desafiante y problemas de conducta.

Las distintas escalas proporcionan un perfil del sujeto en dos grandes tipos de conductas: interiorizadas y exteriorizadas:

En niñas el factor internalizante en niñas incluye los ítems depresión, aislamiento social, enfermedades somáticas y esquizoobsesiva, el factor externalizante en niñas incluye los ítems hiperactividad, problemas de sexualidad, delincuencia, agresividad y crueldad.

En niños el factor internalizante incluye los ítems esquizoide, depresivo, comunicativo, obsesivo-compulsivo, enfermedades somáticas y aislamiento social. El factor externalizante en niños incluye los ítems, hiperactividad, agresividad y delincuencia.

Los resultados de cada escala se comparan con puntajes de corte permitiendo establecer tres categorías: normal, ausencia de psicopatología y patológico.

La consistencia interna de todas las escalas es buena salvo en trastornos de ansiedad que es del 0.6.

Hoja de recogida de datos CBCL:

1-ESCALA DE SÍNDROMES

- Ansiedad depresión
- Retraimiento depresión
- Quejas somáticas
- Problema social
- Problema de pensamiento
- Problemas de atención
- Problemas internalizantes
- Problemas externalizantes
- Problemas totales

2-ESCALA DSM-IV

- Problemas afectivos
- Problemas de ansiedad
- Problemas somáticos
- Problemas TDHA
- Problema oposicionista
- Conducta agresiva

2.6-Cuestionario de cualidades y dificultades SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire).

El SDQ es un cuestionario autoaplicado para padres de niños con edades entre 4 y 16 años. Se ha utilizado la versión en castellano validada (Barriuso-Lapresa, 2006).

Es uno de los instrumentos de cribado de enfermedad mental infanto-juvenil más empleado en nuestro medio siendo muy utilizado en clínica y en investigación. El cuestionario permite medir problemas de comportamiento y

competencias desde una edad precoz, es una herramienta ágil, sencilla y bien aceptada. Se utiliza la versión en castellano validada.

Presenta 25 ítems con tres posibles respuestas 0=no es cierto, 1=cierto, 2=absolutamente cierto. Los ítems se asocian en cinco escalas síntomas emocionales, problemas de conducta, problemas de hiperactividad o desatención y problemas prosociales que se agrupan en una dimensión general de problemas totales sumando todas ellas. Es un test con índices de fiabilidad de las escalas entre 0.72 y 0.83.

Los resultados de cada escala pueden ser normal, límite o anormal.

Hoja de recogida de datos SDQ:

- Problemas de hiperactividad
- Problemas de conducta
- Problemas de emociones
- Problemas de conducta prosocial
- Problemas totales

2.7-Test gestáltico visomotor de Bender.

Es un test de evaluación no verbal, está basado en los principios de la gestalt.

El test consiste en la copia consecutiva de nueve figuras geométricas. Se administra de forma individual al sujeto al que se le proporciona un lápiz y el soporte en papel y se le da la indicación de copiar los modelos que se le exponen. Partiendo de los dibujos realizados por el niño se estudia la maduración perceptiva y la integración visomotora.

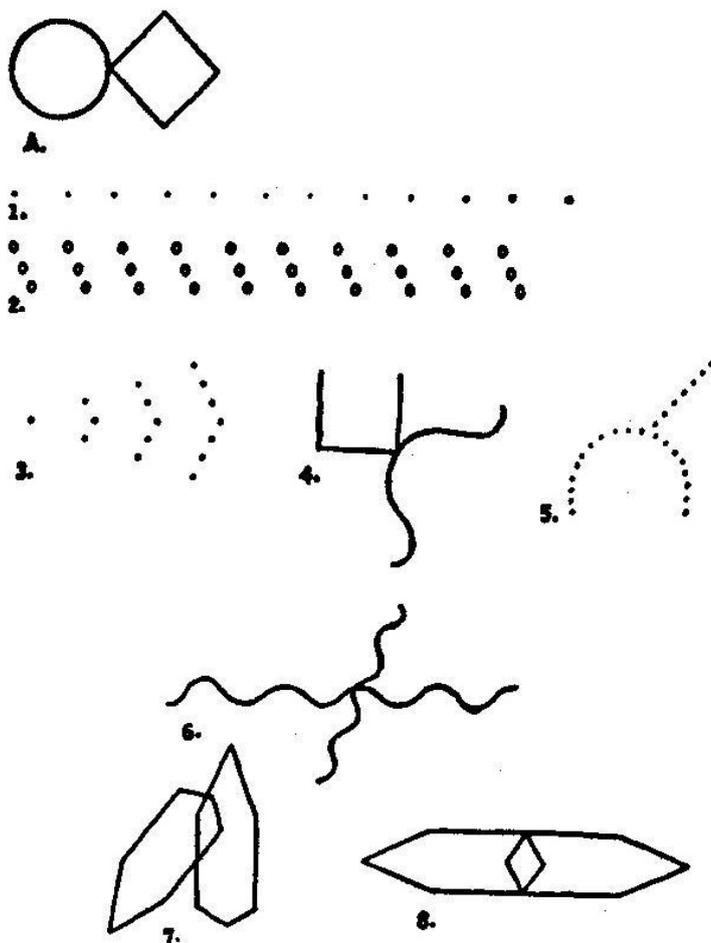
Cada dibujo realizado por el niño es puntuado en 30 ítems asignando un punto por cada imperfección en la ejecución de tipo distorsión de la forma, rotación de todo o parte del dibujo, integración de las partes del dibujo no logradas y perseveración. La puntuación máxima son 30 puntos.

Se han utilizado los datos normativos de Koppitz (1960), con puntuaciones medias y desviación estándar según edad entre los 5 y 10 años. A partir de los 10 años se alcanza el techo de la madurez visomotora

en población normal por lo que la puntuación de la prueba solo permite discriminar si la madurez visomotora es normal o patológica.

La fiabilidad del test es de 0.8 a 0.9.

Hoja de recogida de datos Test de Bender:



PUNTUACIONES:

Figura A

Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 4

Figura 5

Figura 6

Figura 7

Figura 8

PUNTUACIÓN TOTAL:

2-METODOS:

2.1-METODOS DE EVALUACIÓN:

Previamente a la evaluación de los pacientes el comité de ética hospitalario aprobó el proyecto de la investigación que incluía los instrumentos clínicos que se iban a aplicar y los modelos de consentimiento y asentimiento informados.

-Documento de consentimiento informado:

Este documento de consentimiento informado describe el presente estudio, además le ayudará a decidir si desea o no participar en esta investigación. Este documento proporciona información importante acerca de los requerimientos y preguntas a los cuales estará sujeto durante el estudio. Asimismo, proporciona información sobre los riesgos y beneficios, y también sobre sus derechos como participante de este estudio de investigación. Al firmar este formulario, usted está de acuerdo en participar en este estudio.

Si usted tiene cualquier duda acerca de este formulario o desea obtener más información acerca del estudio o cualquier otra cuestión consulte con el equipo de investigación.

Le sugerimos que usted consulte con su familia y/o amigos acerca de su participación en este estudio. No se comprometa a participar en este estudio a menos que el equipo de investigación haya respondido a todas sus preguntas. Usted tiene el derecho de decidir si quiere o no ser parte del presente estudio.

¿CUÁL ES LA FINALIDAD DE ESTE ESTUDIO?

La finalidad de este estudio es evaluar la patología psiquiátrica de los pacientes con microdelección 22q11.2. Le invitamos a participar en este

estudio porque presenta dicha alteración genética. La participación en este estudio científico no debe reemplazar ningún examen físico específico o de rutina ni tampoco visitas a su médico de cabecera. Igualmente, este estudio científico no debe ser usado para diagnosticar o tratar problemas médicos.

¿CÓMO SE DESARROLLARÁ ESTE ESTUDIO?

En caso de que desee participar en el estudio se le extraerá una muestra sanguínea para determinación del tamaño de la deleción y se reservará muestra en biobanco para futuras investigaciones. Posteriormente se realizará la evaluación mediante una entrevista semiestructurada y se le administrarán algunas pruebas psicológicas en forma de test o cuestionarios.

¿CUÁNTAS PERSONAS PARTICIPARÁN DE ESTE ESTUDIO?

Se estima una participación de 30 personas en este estudio.

¿CUÁL ES LA DURACIÓN del ESTUDIO?

El estudio no requiere de mucho tiempo, el necesario para informarle acerca de él, firmar el consentimiento informado, evaluarlo clínicamente y pasarle las pruebas de evaluación.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS DE ESTE ESTUDIO?

No existe ningún riesgo al participar en este estudio científico.

¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE ESTE ESTUDIO?

Su participación en este estudio puede beneficiarle por detección de problemas psiquiátricos que tienen tratamiento, en ese caso se realizará informe clínico para que pueda recibir tratamiento en su centro de salud mental correspondiente.

¿CUÁL ES EL COSTO DE ESTE ESTUDIO?

Usted no deberá pagar ningún costo por participar en este estudio. La participación en este estudio es voluntaria y gratuita.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE MIS DATOS?

Todos los datos relativos a este estudio serán tratados con carácter confidencial de acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y su desarrollo en el Real Decreto 1720/2007 de 21 de Diciembre.

Sólo el equipo investigador tendrá acceso a sus datos personales y clínicos. Sus datos clínicos sólo serán divulgados de manera anónima, y aparecerán codificados en la base de datos.

La participación en este estudio es voluntaria, teniendo usted la potestad de retirarse del mismo en cualquier momento.

Al firmar este documento informativo, usted otorga su consentimiento para que sus datos personales sean procesados de la manera expuesta. Usted tendrá derecho en todo momento a acceder a la información que la base de datos tiene sobre usted a través de su médico. Usted también tendrá derecho a exigir la corrección de la información cuando ésta sea errónea.

Si tiene alguna duda, puede contactar con los investigadores implicados en el estudio.

¿ES ESTE ESTUDIO VOLUNTARIO?

La participación en este estudio de investigación es completamente voluntaria. Usted puede optar por participar o no de este estudio. Aún cuando usted decida participar en este estudio, en cualquier momento puede dejar de participar si así lo desea. Si usted decide no participar en este estudio, o si usted deja de participar en cualquier momento, usted no será penalizado ni perderá ningún beneficio para participar en otro estudio.

¿QUÉ PASA SI DECIDO RENUNCIAR AL ESTUDIO?

Usted puede renunciar o retirarse del estudio simplemente comunicando al equipo de estudio que ya no está interesado en la participación en este estudio. Alternativamente, usted podrá enviar una carta de renuncia a la participación de este estudio.

¿RECIBIRÉ INFORMACION DURANTE LA PARTICIPACION DE ESTE ESTUDIO?

Se le proporcionará cualquier nueva información de este estudio que pueda afectar a su deseo de continuar participando en él.

¿PUEDE ALGUIEN MÁS TERMINAR MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

El investigador puede retirarle del estudio sin su previo consentimiento. Puede que permitir su seguimiento fuera del estudio sea favorable para usted. El investigador compartirá cualquier información nueva que pueda afectar al deseo de continuar o no en el estudio.

¿QUÉ PASA SI TENGO MÁS PREGUNTAS?

Sugerimos que efectúe más preguntas. Si usted tiene alguna pregunta sobre el estudio científico en sí, por favor contacte con el equipo investigador en los teléfonos indicados.

Este formulario de consentimiento no es un contrato. Se trata de un conjunto de explicaciones por escrito de lo que sucederá durante el estudio si usted decide participar. Aceptando participar en este estudio usted no está renunciando a ningún derecho legal.

Su firma indica: que se le ha explicado a usted los requerimientos y procedimientos de este estudio, que sus inquietudes y preguntas han sido contestadas, y que se compromete a participar en este estudio. Usted recibirá una copia firmada de este formulario.

Nombre del participante

Fecha

Firma del representante legal

Firma del participante

-Documento de consentimiento informado para Biobanco:



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

Nombre y Apellidos (donante)..... Edad: Sexo: DNI:.....	Persona del centro que informa DNI:.....
--	--

Nombre y apellidos del tutor legal que firma..... DNI.....
Relación con el donante:.....

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo Área I* en los términos antes explicados, por favor, lea y firme a continuación esta hoja

El abajo firmante autoriza al *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca* a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el *Biobanco Biobanc-Mur Nodo Área I*, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

El abajo firmante confirma que:

- Se me ha informado que, llegada la mayoría de edad de mi representado, este tendrá derecho a revocar o modificar este consentimiento, para lo cual deberá estar debidamente informado. En caso de que no ejerza dicho derecho, se considerará que el actual documento de consentimiento informado sigue vigente.
 SI NO
- Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia SI NO Teléfono o E-mail de contacto.....
- Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales
 SI NO Teléfono o E-mail de contacto:
- He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:
.....
.....
.....
- Me autoriza a firmar en su nombre.

TUTOR	ASENTIMIENTO DEL MENOR CAPACITADO	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma	Firma



El diagnóstico de los pacientes se confirmó por un genetista clínico mediante historia clínica, exploración física y estudio genético con demostración de la deleción. A todos los pacientes se les realizó extracción de muestra para estudio MLPA [KIT MLPA con salsas P250 y P023-B] lo que permitió homogeneizar el método diagnóstico y calcular el tamaño de la deleción. También se reservó muestra de ADN para biobanco previo consentimiento específico, quedando disponible para futuras investigaciones.

A nivel médico todos los pacientes fueron evaluados analíticamente con una analítica sanguínea que incluía hemograma, iones, incluido calcio, hormonas tiroideas, inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias. Todos fueron examinados por un cardiólogo infantil que realizó ecocardiografía y por un otorrinolaringólogo que realizó examen audiométrico en todos los casos y exploración velopalatina con fibroscopia en los casos de insuficiencia velofaríngea.

La evaluación psiquiátrica y psicológica se realizó por la investigadora principal, especialista en psiquiatría de niños y adolescentes y licenciada en psicología.

Todas las evaluaciones psicológicas realizadas fueron revisadas por otro psicólogo clínico con experiencia en evaluación de pacientes en edad infanto-juvenil y las baremaciones de las pruebas fueron consensuadas.

Se realizaron llamadas telefónicas por parte de la investigadora principal desde la sección de Genética Médica a todos los pacientes registrados, se explicó al padre o madre que recibió la llamada de forma inicial el objeto de la investigación y se les convocó una cita personal indicándose que debían acudir ambos padres y el paciente para completar la información e iniciar el protocolo de evaluación en caso de que aceptaran.

Se contactó en total con los padres de treinta pacientes, dos rechazaron participar en el estudio y veintiocho aceptaron por lo que fueron convocados a cita presencial. Veintisiete pacientes con sus padres acudieron a la cita programada.

En todos los casos acudieron padre y madre acompañando al menor menos en tres casos en que no era posible la asistencia del padre en ningún momento.

En la cita presencial se les informó primero a los padres, sin la presencia del niño, de forma detallada el objetivo de la investigación, así como del procedimiento tanto de forma verbal como escrita a través del documento aprobado por el comité de ética. Tras la aceptación parental, se les explicó a los menores en presencia de los padres de forma comprensible según su edad y nivel de desarrollo la información sobre el estudio. Se contestaron las dudas que fueron planteadas tanto por los padres como por los menores.

En todos los casos, el consentimiento informado fue firmado por los padres y el asentimiento informado firmado por los menores.

La evaluación del niño se realizó en un ambiente libre de distractores visuales o auditivos, sin más personas en la sala que el explorador y los pacientes. Se comenzó con una entrevista introductoria sin relación directa con el objeto de la evaluación sobre temas de interés del niño o adolescente con el objetivo de conseguir en el paciente adquirir confianza, relajar tensiones posibles asociadas a la situación de visita médica y permitir por tanto optimizar los resultados de la evaluación.

Durante la entrevista con el niño se proporcionó a los padres los cuestionarios de aplicación parental para rellenar conjuntamente en sala de espera de la Sección de Genética Médica.

La valoración del niño se realizó en dos sesiones, salvo en cinco casos en que fue necesaria una tercera sesión por no poder completarse la evaluación por cansancio del menor. En la primera se evaluó la psicopatología, en la segunda y tercera cuando fue necesario, la inteligencia. Las dos o tres sesiones de evaluación se completaron en un plazo temporal de una semana. La duración de cada sesión fue entre una hora y media y tres horas con un descanso de diez minutos a mitad de la sesión o más si el niño mostraba signos de cansancio.

Las evaluaciones se realizaron en una consulta médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca desde el período de Mayo de 2014 a febrero de 2015.

2.2-METODO ESTADÍSTICO:

Se realizó en la Cátedra de Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, a través del software *ANOVA SPSS® v12.0* (*SPSS® Inc, Chicago, USA*) mediante el que efectuamos los siguientes procedimientos estadísticos:

-Estadística descriptiva de cada variable con la determinación de distribuciones de frecuencias y, en el caso de variables cuantitativas, el cálculo de parámetros característicos: media, cuartiles, desviación típica, el máximo y el mínimo

-Análisis de correlación lineal con el cálculo del coeficiente de correlación entre variables cuantitativas.

-Análisis factorial para determinar las componentes principales (con rotación varimax) y validar el cuestionario.

-Contraste de igualdad de medias con el test de la T de Student para la comparación de grupos.

-Análisis de varianza de una y de dos vías para el estudio de las interacciones.

-Análisis de varianza de medidas repetidas para la comparación de tests.

VI. RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES:

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS:

La muestra del estudio estaba formada por 27 pacientes, 17 (63%) eran hombres y 10 (37%) mujeres de edades estaban comprendidas entre 6 y 16 años con una media de 10.33 y desviación estándar de 2.91. Todos eran de etnia caucásica salvo dos sudamericanos.

Los indicadores de nivel económico y cultural se muestran en las siguientes tablas:

Nivel de renta mensual	<9000 € / año	9000-18.000 € / año	>18.000 € / año
N	4(15%)	18(67%)	5(18%)

El 67% tenía ingresos económicos medios, el 18% superiores y el 15% inferiores.

Nivel de estudios	Ninguno o primaria	B.U.P/FP	Universitarios
Padre	13 (48%)	10 (37%)	0 (0%)
Madre	12 (44%)	11 (41%)	2 (7%)

El nivel de estudios era bajo en el 48% de los padres y el 44% de las madres.

El 37% de los padres y el 41% de las madres tenían nivel de estudios medios.

Resultados

El 0% de los padres y el 7% de las madres tenían estudios superiores.

2 - Variables de diagnóstico:

Edad al diagnóstico: la edad en que se confirmó diagnóstico varió entre los 0 y 12 años con media de 2.85 y desviación estándar de 3.64. El 41% de los pacientes se diagnosticaron antes del primer año de vida y en el 74% de los casos se realizó el diagnóstico antes de los cuatro años de edad.

Especialidades de procedencia: los pacientes se remitieron a la Sección de Genética Médica para diagnóstico desde distintas especialidades:

Unidades de procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Pediatría	10	37,1%
Neuropediatría	9	33,3%
Cardiología	3	11,1%
Gastroenterología	2	7,4%
Endocrinología	1	3,7%
Maxilofacial	1	3,7%
Genetica (estudio familiar)	1	3,7%

El 65% de los pacientes fueron remitidos desde pediatría o neuropediatría.

3- Variables genéticas:

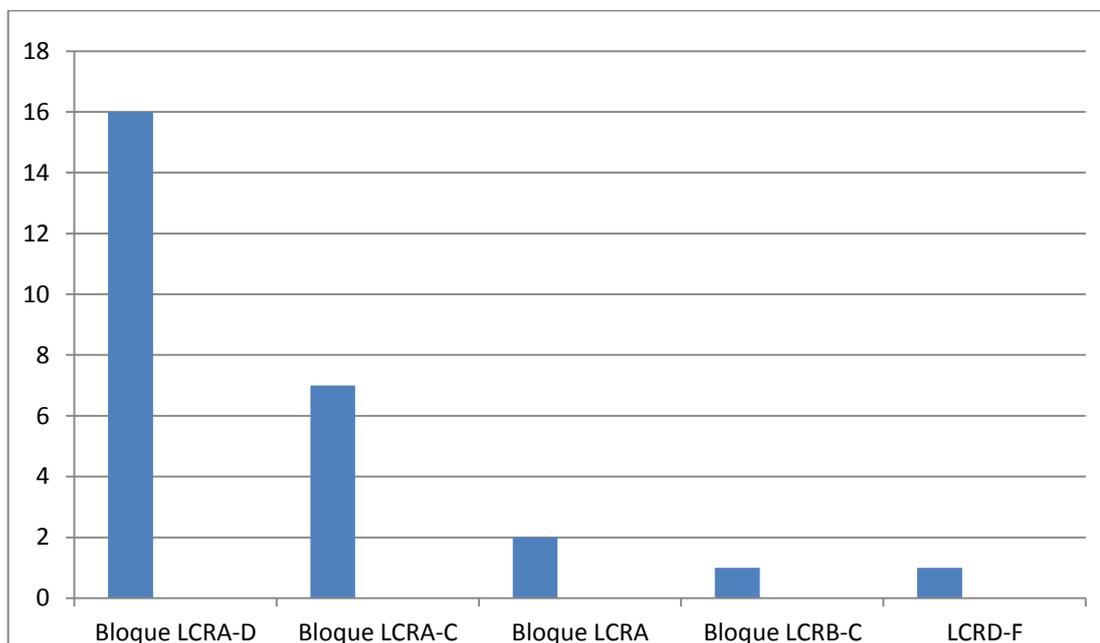
La deleción fue heredada en 4 casos (14.81%).De estos, un caso el origen era paterno y los otros tres, materno (dos de ellos eran hermanos).

En 21 casos (77.77%) la deleción fue *de novo* y en dos no fue posible el estudio de los padres para determinar el origen de la deleción (7.4%).

Todos los pacientes con deleciones heredadas mostraban un tamaño de deleción parcial (una paciente con deleción de tamaño aproximada de 1,5Mb y tres de tamaño inferior a 1,5Mb).

El tamaño de la deleción y bloques genéticos afectados se muestra a continuación:

Bloques afectados	Frecuencia	Porcentaje
3Mb.Bloques LCRA-D	16	59,3
1.5Mb.Bloques LCRA-C	7	25,9
<1,5Mb.Bloque LCRA	2	7,4
<1,5Mb.Bloque LCRB-C	1	3,7
<1.5Mb.Bloque LCRD-F	1	3,7



Gráfica1. Bloques genéticos afectados

En 20 pacientes (74%) el método de diagnóstico inicial fue el FISH que identifica la delección utilizando una sonda fluorescente de ADN complementaria a la región crítica del DiGeorge del cromosoma 22

.En 4 pacientes (15%) el diagnóstico se realizó por MLPA mediante técnicas de ligamiento múltiple con sondas específicas para cada locus de la región estudiada, esto permite identificar delecciones en zonas distintas a las detectadas por las sondas del FISH y determinar el tamaño de la delección.

En 4 pacientes (15%) se hizo el diagnóstico por la técnica de array-CGH que mediante la cohibridación del ADN con un control permite identificar delecciones pequeñas.

Uno de los casos diagnosticados mediante array-CGH y otro de los casos diagnosticado mediante MLPA (con bloques afectados distales LCRD-F y LCRB-C respectivamente) no hubieran sido diagnosticados con el

Resultados

método FISH por no corresponder la región delecionada a la de sonda de diagnóstico.

El array-CGH se utilizó como método diagnóstico inicial en 3 casos con retraso psicomotor y malformaciones inespecíficas.

4- Antecedentes médicos

Antecedentes médicos	Frecuencia	Porcentaje
Prematuridad	3	11%
Factores de riesgo prenatales	11	40%
Cardiopatía	21	78%
Hipoxemia neonatal	6	22%
Patología velopalatina	6	22%
Hipoacusia	10	37%
Inmunodeficiencia	13	48%
Patología autoinmune	4	15%
Hipocalcemia	5	19%
Escoliosis	8	30%
Anomalía estructural del SNC	8	30%
Retraso psicomotor	27	100%

De los pacientes que presentaron hipoacusia en 8 (80%) fue de tipo conductiva y en 2 (20%) de tipo neurosensorial.

Trece pacientes tenían estudio de neuroimagen previo, de éstos, 8 casos (61,5%) mostraban alteración estructural del SNC (tres pacientes con anomalías cerebelosas, uno con anomalía vascular, dos con atrofia cerebral, uno con megacisterna magna y otro con anomalías de la sustancia blanca).

En 21 pacientes (78%) se detectó cardiopatía congénita, 7 de ellos (35%) tenían más de un defecto congénito cardíaco. El defecto cardíaco más frecuente fue la comunicación interventricular que presentaron 7 casos (35%) seguido de la patología valvular en 6 (30%).

Resultados

Tipo de cardiopatía congénita	Frecuencia
Comunicación interventricular	7
Persistencia conducto arterioso	4
Aorta bicúspide	2
Aneurisma aórtico	2
Estenosis aórtica	1
Arco aórtico interrumpido	1
Atresia pulmonar	1
Hipoplasia pulmonar	2
Estenosis pulmonar	1
Tetralogía de Fallot	1
Cava superior drenando a AI	1

Los pacientes con cardiopatía precisaron intervención quirúrgica en 12 casos (44%), todos ellos menos uno con cirugía extracorpórea. El 7% de las cirugías cardíacas requirieron una o más reintervenciones posteriores.

Factor de riesgo Aristóteles	N
Puntuación <6 (Nivel 1)	2(13%)
Puntuación 6-8 (Nivel 2)	7(47%)
Puntuación 8-10 (Nivel 3)	2(13%)
Puntuación 10-15 (Nivel 4)	4(27%)

El factor de riesgo prequirúrgico Aristóteles fue de nivel 1 considerado bajo en 2 pacientes (13%), de nivel 2 considerado moderado en 7 pacientes

(47%), de nivel 3 considerado alto en 2 pacientes (13%) y de nivel 4 considerado muy alto en 4 pacientes (27%).

2- ESTUDIO DE LAS DIMENSIONES OBTENIDAS MEDIANTE ANÁLISIS FACTORIAL:

Con el análisis factorial pretendemos determinar las componentes principales, es decir, las distintas dimensiones que la encuesta permite medir. De forma que nos dé la validación interna de dicha encuesta. Como consecuencia, tras el análisis factorial obtenemos los siguientes componentes principales

FACTOR 1: Inteligencia que está constituido por los ítems siguientes: cociente intelectual, razonamiento perceptivo, comprensión verbal, matrices, comprensión, conceptos, figuras incompletas, adivinanzas, velocidad de procesamiento, cubos, vocabulario, aritmética, información, animales, semejanzas, claves y letras y números. (26,6% de la varianza total explicada).

FACTOR 2: Psicopatología, constituido por los ítems: Problemas internalizados, problemas de ansiedad, problemas de pensamiento, SDQ total, SDQ emociones, retraimiento-depresión, ansiedad-depresión, problemas externalizados, problemas sociales, problemas totales, conducta agresiva, problemas de atención, SDQ compañeros, problemas afectivos, cociente visomotor de Bender. (18,9% de la varianza total explicada)

FACTOR 3: Problemas de conducta, constituido por los ítems: Problemas de conducta, problemas de romper normas, problemas negativismo-desafiante. (7,5% de la varianza total explicada)

FACTOR 4: Problemas de somatización, constituido por los ítems: Problemas somáticos y quejas somáticas. (6,4% de la varianza total explicada).

FACTOR 5: Problemas de Hiperactividad: constituido por los ítems: SDQ hiperactividad y problemas TDHA. (5,8% de la varianza total explicada).

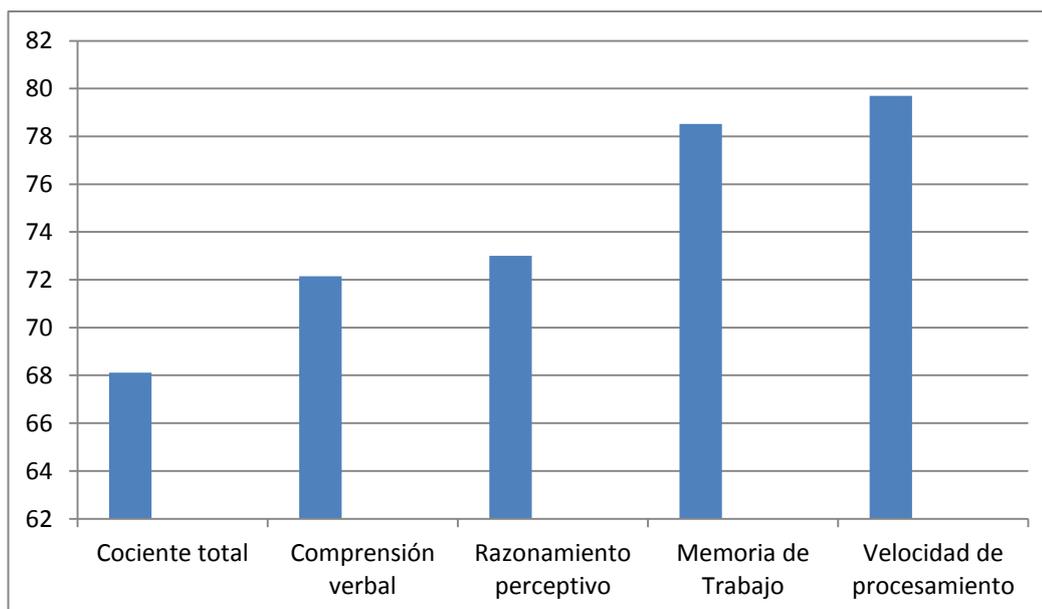
Como consecuencia, este análisis factorial valida el cuestionario como herramienta útil para cumplir los objetivos, además permite observar las variables de confusión.

3- ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA INTELIGENCIA:

El cociente intelectual total con sus cuatro índices de inteligencia se encuentra recogido en la siguiente tabla:

Inteligencia	Media	D. típica	Rango
Cociente intelectual total	68,11	15,88	40-109
Comprensión verbal	72,15	14,06	45-113
Razonamiento perceptivo	73,00	15,69	45-101
Memoria de trabajo	78,52	16,45	50-105
Velocidad procesamiento	79,70	18,127	50-107

El cociente intelectual medio resultó 68,11 con desviación típica de 15,88 y valores comprendidos entre 40 y 109.



Gráfica 2. Puntuaciones medias de cociente intelectual y perfil cognitivo

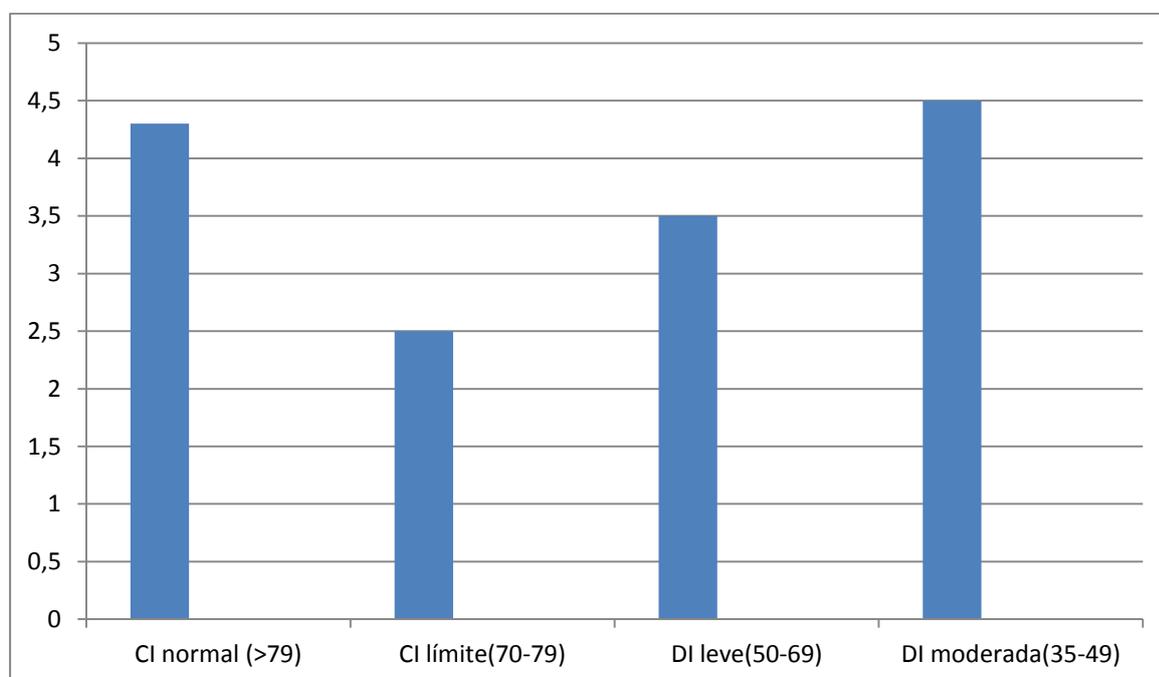
Resultados

Nivel de inteligencia	N
Nivel intelectual normal (CI=80-110)	5 (19%)
Nivel límite (CI=70-79)	8 (30%)
Discapacidad intelectual leve (CI=50-69)	11(40)
Discapacidad intelectual moderada(CI<50)	3 (11%)

El nivel intelectual de los pacientes variaba entre la normalidad y la discapacidad intelectual moderada, siendo en el 49% normal o en el límite de la normalidad.

El 51% de nuestros pacientes presentaban discapacidad intelectual.

El 79% de los pacientes con discapacidad presentaban un nivel leve.



Gráfica3. Distribución de cociente intelectual

- Subpruebas del índice de comprensión verbal:

Comprensión verbal	Media	D. típica	Rango
Semejanzas	5,22	3,00	1-14
Vocabulario	4,63	2,36	1-10
Comprensión	4,67	2,42	1-11
Información	4,96	2,93	1-11
Adivinanzas	4,30	2,89	1-11

Las puntuaciones medias obtenidas en las subpruebas de comprensión verbal fueron similares.

-Subpruebas del índice de razonamiento perceptivo:

Razonamiento perceptivo	Media	D. típica	Rango
Cubos	4,52	2,75	1-12
Conceptos	6,15	2,89	1-11
Matrices	5,81	2,97	1-11
Figuras incompletas	4,85	2,44	1-11

Las puntuaciones medias de las pruebas de razonamiento perceptivo no fueron homogéneas, resultando inferiores en cubos y en figuras incompletas.

-Subpruebas del índice de memoria de trabajo:

Memoria de trabajo	Media	D. típica	Rango
Dígitos	6,78	2,90	1-11
Letras y números	6,20	3,29	1-12
Aritmética	3,89	1,96	1-9

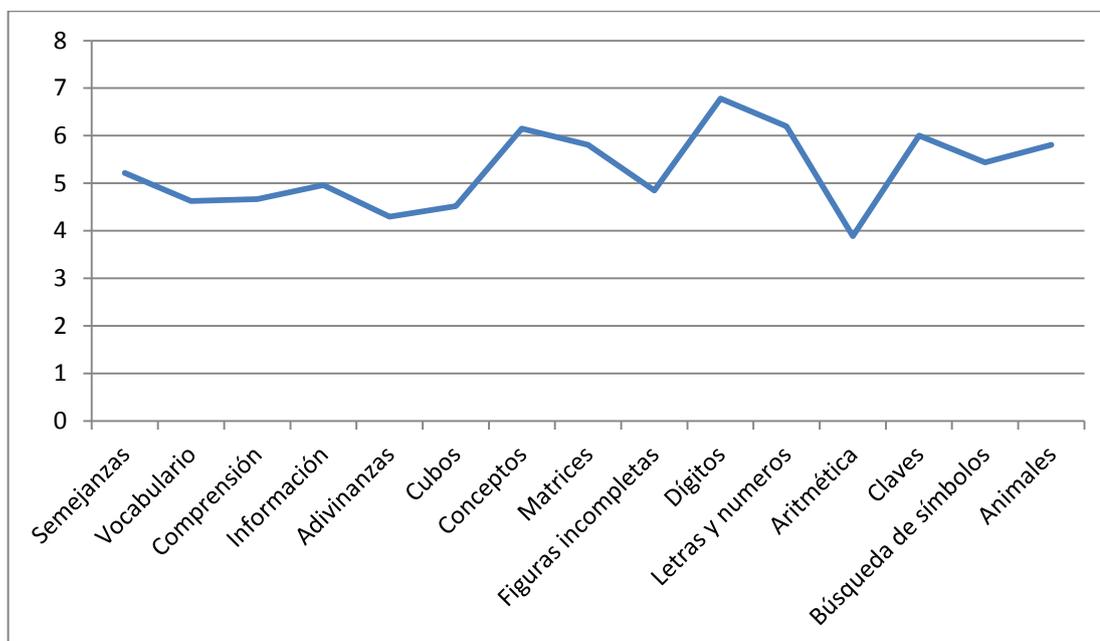
Las puntuaciones medias de las subpruebas de memoria de trabajo no fueron homogéneas resultando inferior la de aritmética.

-Subpruebas del índice velocidad de procesamiento:

Velocidad procesamiento	Media	D. típica	Rango
Claves	6,00	3,79	1-15
Búsqueda de símbolos	5,44	3,19	1-13
Animales	5,81	3,39	1-13

Los resultados medios de las subpruebas de velocidad de procesamiento fueron semejantes.

La distribución de todas las subpruebas se expone a continuación:



Gráfica 4. Perfil cognitivo con todas las subpruebas del WISC-IV

Como se observa existe una gran variabilidad entre las puntuaciones medias de las subpruebas, siendo aritmética la de menor puntuación.

4. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS INDICES DE INTELIGENCIA MEDIANTE ANOVA DE MEDIDAS REPETIDAS

Comparativa entre los índices de Inteligencia:

Indices del test inteligencia	Media	D. típica	P
comprensión verbal(1)	72,15	14,057	0,003
Razonamiento perceptivo(1)	73,00	15,687	
memoria de trabajo(2)	78,52	16,447	
velocidad procesamiento(2)	79,70	18,127	

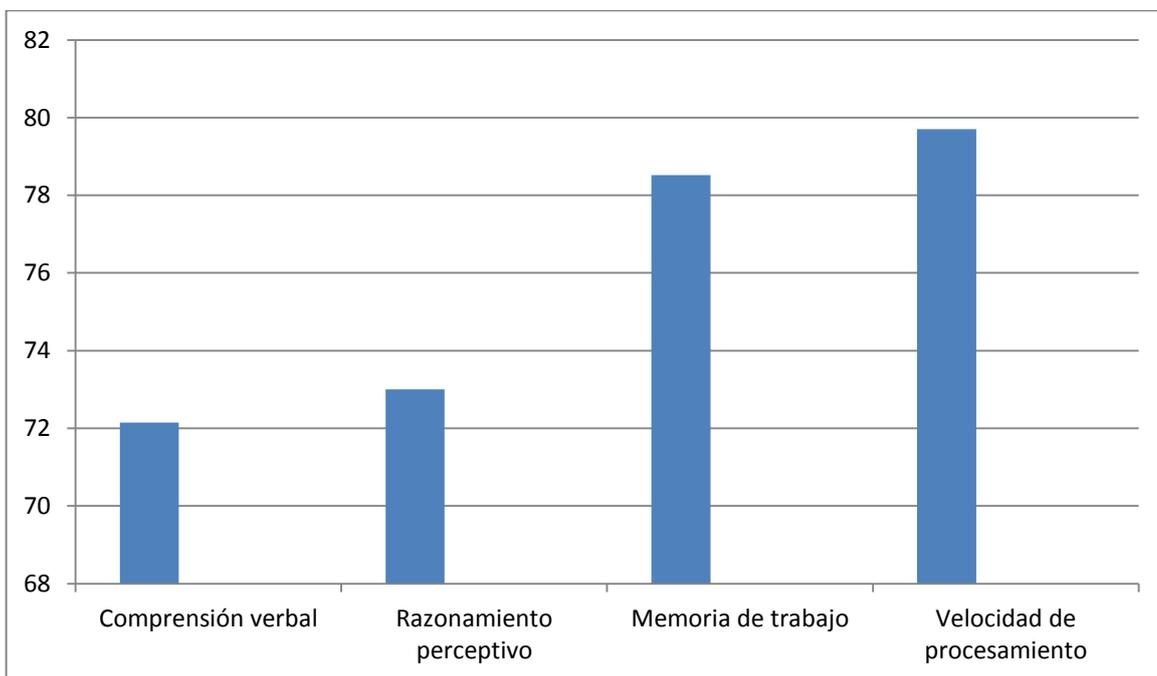
(1)Difieren significativamente de (2)

Las puntuaciones de los índices del test de inteligencia fueron irregulares.

Los índices de comprensión verbal y razonamiento perceptivo no presentaron diferencias significativas entre sí.

Los índices de memoria de trabajo y velocidad de procesamiento no presentaron diferencias significativas entre sí.

Las puntuaciones en comprensión verbal y razonamiento perceptivo resultaron significativamente menores que las puntuaciones en memoria de trabajo y velocidad de procesamiento ($P < 0.005$).



Gráfica 5. Índices de inteligencia

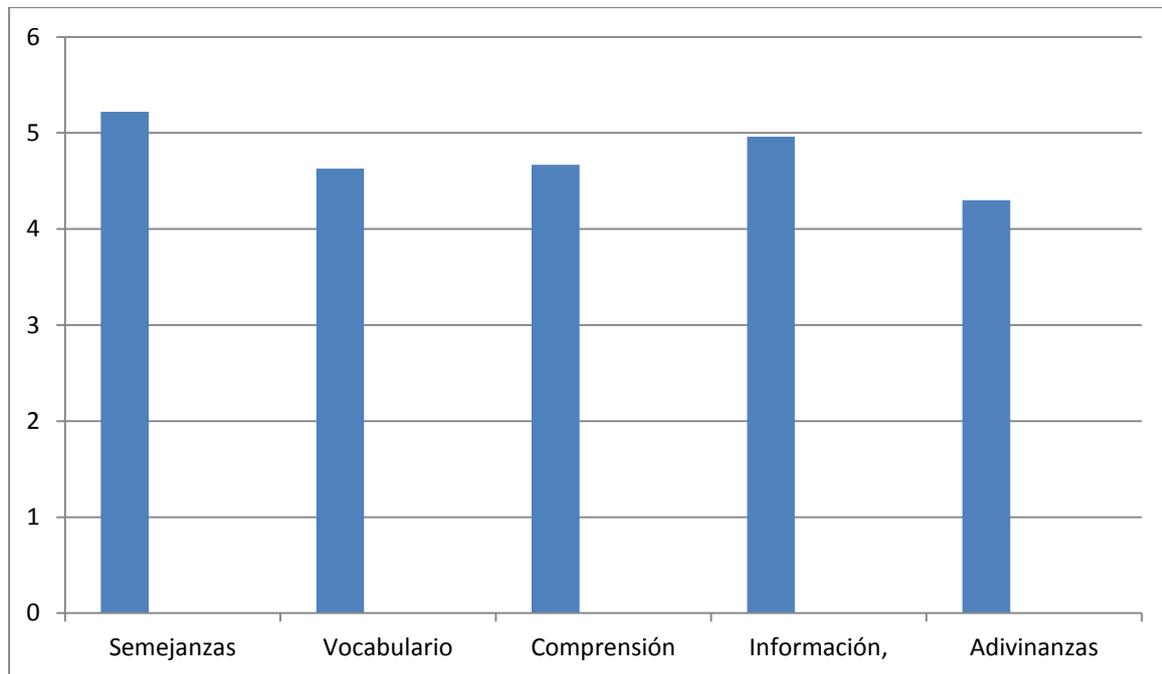
La gráfica muestra las diferencias descritas entre los índices de inteligencia con puntuaciones menores en comprensión verbal y razonamiento perceptivo.

Comparativa entre las subpruebas de los índices:

1-Comparativa de las subpruebas del índice de comprensión verbal:

Comprensión verbal	Media	D. típica	P
Semejanzas	5,22	3,00	0,19
Vocabulario	4,63	2,35	
Comprensión	4,67	2,41	
Información	4,96	2,92	
Adivinanzas	4,30	2,89	

Las puntuaciones de las subpruebas de comprensión verbal fueron homogéneas, sin diferencias significativas entre ellas.



Gráfica 6. Puntuaciones en subpruebas de comprensión verbal.

La gráfica permite observar la homogeneidad de las subpruebas.

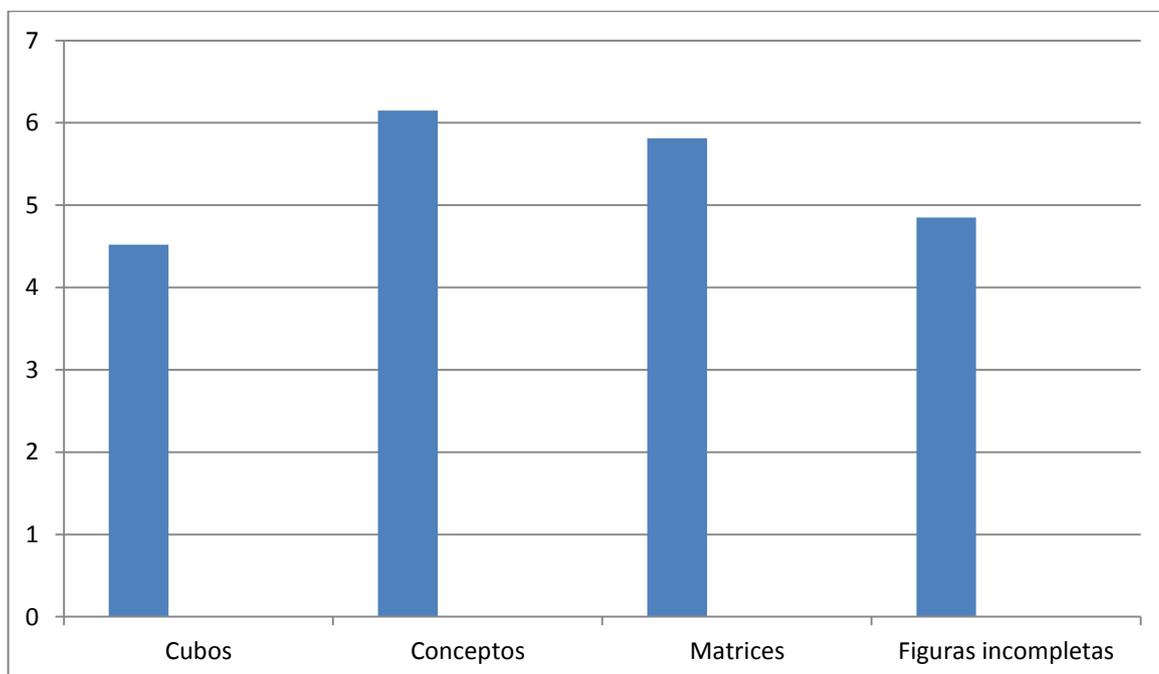
2-Comparativa entre las subpruebas del índice de razonamiento perceptivo:

Razonamiento Perceptivo	Media	Desviación típica	P
Cubos(1)	4,52	2,751	0,005
Conceptos(2)	6,15	2,892	
Matrices(2)	5,81	2,975	
figuras incompletas(1)	4,85	2,445	

(1)Difieren significativamente de (2).

Se obtuvieron puntuaciones semejantes en las pruebas cubos y figuras incompletas. Las puntuaciones de las pruebas conceptos y matrices fueron semejantes entre sí.

Las puntuaciones de cubos y figuras resultaron significativamente inferiores a las puntuaciones en conceptos y matrices ($P < 0.005$).



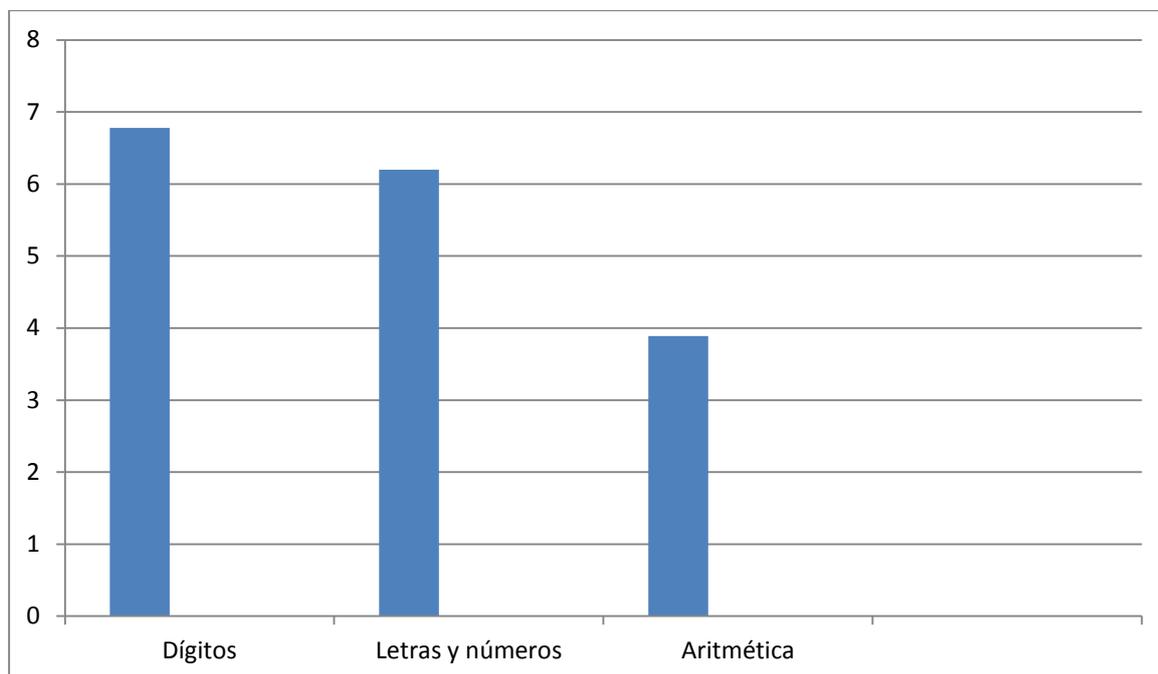
Gráfica 7. Puntuaciones de subpruebas de razonamiento perceptivo

3. Comparativa en las subpruebas del índice memoria de trabajo:

Memoria de trabajo	Media	Desviación típica	P
Dígitos(1)	6,78	2,900	<0,0005
letras y números(1)	6,20	3,29	
Aritmética(2)	3,89	1,968	

(1)Difiere significativamente de (2)

Las puntuaciones de memoria de trabajo más bajas resultaron en aritmética. Los rendimientos en aritmética resultaron significativamente inferiores a los resultados en dígitos y letras y números.



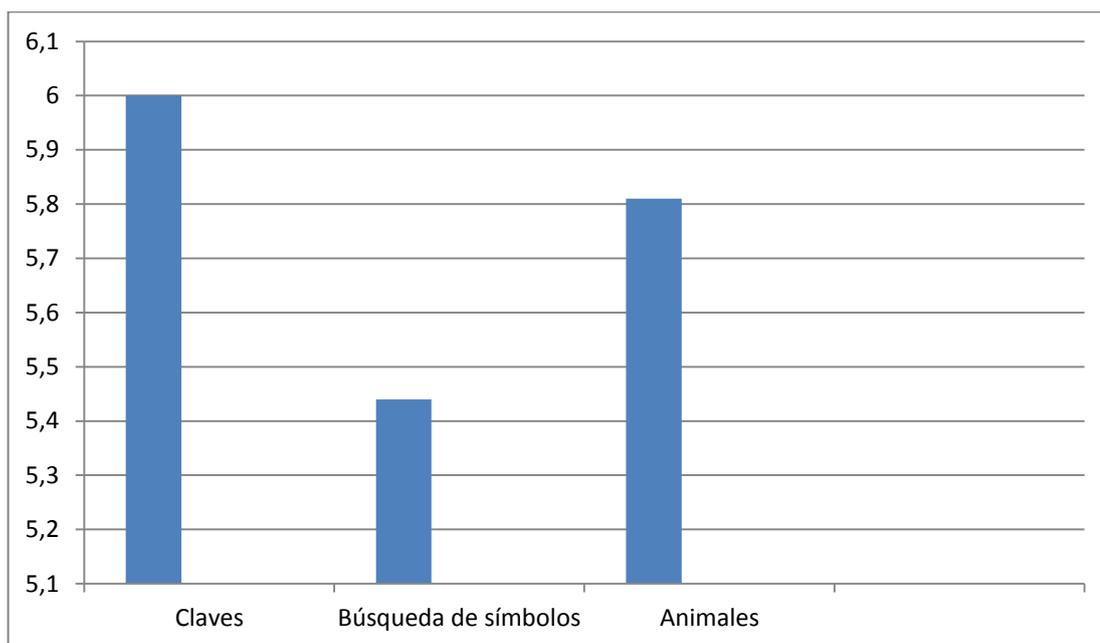
Gráfica 8. Puntuaciones de subpruebas de memoria de trabajo.

La gráfica muestra la puntuación menor en aritmética

4. Comparativa en las subpruebas del índice de velocidad de procesamiento:

Velocidad de procesamiento	Media	Desviación típica	P
Claves	6,00	3,793	0,773
búsqueda símbolos	5,44	3,191	
Animales	5,81	3,397	

No existían diferencias significativas entre los subtest de velocidad de procesamiento.



Gráfica 9. Puntuaciones de subpruebas de velocidad de procesamiento:

La gráfica muestra la homogeneidad de las subpruebas de velocidad de procesamiento

5- ESTUDIO COMPARATIVO DE VARIABLES EN RELACIÓN A LA INTELIGENCIA MEDIANTE EL TEST DE LA T DE STUDENT.

1- Comparativa Inteligencia-Sexo:

No existían diferencias significativas entre el cociente intelectual total de los hombres (media 71, desviación estándar 16,4) y de las mujeres (media 6,32, desviación estándar 14,4).

No existían diferencias significativas entre hombres y mujeres en relación a ninguno de los cuatro índices de inteligencia ni a ninguna subprueba del test.

2-Inteligencia-tipo de delección:

Se presentó relación entre el nivel de inteligencia y el tipo de delección. Los pacientes con delección *de novo* tenían peor cociente intelectual que los pacientes con delecciones heredadas ($P=0,01$).

Los pacientes con delecciones *de novo* presentaban menos puntuación en los índices de comprensión verbal ($P=0,03$), razonamiento perceptivo ($p=0,016$) y velocidad de procesamiento ($P=0,017$). No se presentaron diferencias en relación a las puntuaciones de memoria de trabajo.

De las subpruebas del WISC-IV, los pacientes con delecciones heredadas presentaron peor puntuación en comprensión, cubos, conceptos y animales. No existían diferencias significativas respecto a semejanzas, vocabulario, información, adivinanzas, matrices, figuras incompletas, dígitos, letras y números, aritmética, claves ni búsqueda de símbolos en pacientes con delecciones heredadas.

	Tipo deleción	N	Media	Desviación típ.	P
cociente intelectual	1	21	65,90	13,747	0,001
	2	4	87,25	15,756	
comprensión verbal	1	21	70,33	12,273	0,03
	2	4	86,25	19,015	
Razonamiento perceptivo	1	21	71,19	14,180	0,016
	2	4	91,00	12,000	
velocidad procesamiento	1	21	77,67	16,954	0,017
	2	4	100,25	8,995	
Comprensión	1	21	4,24	2,047	0,038
	2	4	7,00	3,559	
Cubos	1	21	4,19	1,940	0,006
	2	4	8,00	3,916	
Conceptos	1	21	5,86	2,869	0,04
	2	4	9,00	1,155	
Animales	1	21	5,38	3,074	0,014
	2	4	9,75	2,500	

(1) deleción *de novo*.

(2) deleciones heredadas.

3- Comparativa Inteligencia –Cardiopatía:

Cardiopatía	N	Media	Desviación típ.	P
Aristoteles 1	11	1,91	3,360	0,02
Aristoteles 2	10	7,20	3,490	
número cirugías cardíacas 1	11	,27	,467	0,009
número cirugías cardíacas 2	10	1,30	1,059	
Número cirugías Con extracorpórea 1	11	,27	,467	0,034
Número cirugías Con extracorpórea 2	10	1,10	1,101	

(1) Discapacidad intelectual

(2) No discapacidad intelectual

En los pacientes cardiopatas el factor de riesgo prequirúrgico Aristóteles, el número de cirugías cardíacas y el número de cirugías con circulación extracorpórea se asociaron de forma directa a la presencia de discapacidad intelectual.

4-Comparativa Subpruebas de cociente intelectual –FRP los pacientes con factores de riesgo prenatales puntuaban peor en dígitos.

Dígitos	N	Media	Desviación típ.	P
Con FRP	16	7,81	2,373	0,02
Sin FRP	11	5,27	3,036	

No encontramos relación entre la presencia de discapacidad intelectual y el nivel de estudios del padre o de la madre, nivel de renta, presencia de cardiopatía, antecedentes de prematuridad, hipoxemia neonatal ni en presentación de alteración estructural del SNC.

6 ESTUDIO COMPARATIVO DE LA DISCAPACIDAD INTELLECTUAL Y FACTORES GENÉTICOS Y CLÍNICOS MEDIANTE LA CHI DE PEARSON:

Comparativa Discapacidad intelectual-Tamaño de la deleción:

Discapacidad intelectual

Deleción	No	Si
Deleción Total 3Mb	5	11
Deleción parcial 1.5 Mb	4	3
Deleción parcial <1.5Mb	4	0

χ^2 : 7.14. (P=0,028).

Los pacientes con deleciones totales de 3Mb tenían más discapacidad intelectual.

Dado el escaso número de deleciones parciales, se agruparon las deleciones en total o parcial, obteniéndose la siguiente tabla:

Discapacidad intelectual

Deleción total	No	Si
Si	5	11
No	8	3

χ^2 : 4,39. (P=0,036).

Los pacientes con deleciones totales tenían más discapacidad intelectual que los pacientes con deleciones parciales.

Comparativa Discapacidad intelectual-Cardiopatías quirúrgicas.

Discapacidad intelectual

Cardiopatía Qx	No	Si
Si	3	9
No	10	5

χ^2 : 3,12. (P=0,05).

Las cardiopatías quirúrgicas se asociaron a discapacidad intelectual.

No se encontró asociación entre cardiopatía y discapacidad intelectual.

7. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA INTELIGENCIA CON NÚMERO DE CIRUGÍAS CARDÍACAS MEDIANTE CORRELACIONES CUANTITATIVAS:

Las correlaciones significativas fueron las siguientes:

El número de intervenciones quirúrgicas correlaciona con el cociente intelectual total $r = -0,482$. ($P=0,011$)

El número de cirugías con los índices de inteligencia siguientes:

-Comprensión verbal $r = -0,395$ ($P=0,04$).

-Razonamiento perceptivo $r = -0,524$ ($P=0,005$).

-Velocidad de procesamiento $r = -0,488$ ($P=0,010$).

No existía correlación entre el número de intervenciones quirúrgicas y la memoria de trabajo.

El número de cirugías se correlaciona con los subtest del WISC-IV siguientes:

Vocabulario $r = -0,406$. ($P=0,036$).

Información $r = -0,390$. ($P=0,044$).

Cubos $r = -0,461$. ($P=0,015$).

Conceptos $r = -0,500$. ($P=0,008$).

Figuras incompletas $r = -0,507$. ($P=0,007$).

Letras y números $r = -0,435$.($P=0,030$).

Aritmética $r = -0,423$. ($P=0,028$).

Claves $r = -0,468$. ($P=0,014$).

Animales $r = -0,434$. ($P=0,024$).

Resultados

No encontramos correlación con el número de cirugías en las subpruebas de semejanzas, comprensión, adivinanzas, matrices, dígitos ni búsqueda de símbolos.

8. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PSICOPATOLOGÍA.

- **Test CBCL:** Mide problemas mentales identificados por los padres con dos escalas diferenciadas en un cuestionario autoaplicado:

- **Escalas de Síndromes:** Las tablas siguientes expresan los parámetros característicos del test: media, desviación típica, rango y cuartiles

CBCL	Escala síndromes I	Ansiedad- depresión	Retraimiento- depresión	Quejas somáticas	Problemas sociales	Problemas pensamiento	Problemas atención
	N patológicos	5(19%)	8(30%)	4(15%)	6(22%)	4(7%)	1(4%)
	Media	53,37	61,22	55,63	60,33	54,04	53,04
	Desv. típ.	13,921	16,814	13,368	15,733	12,614	8,742
	Mínimo	39	41	41	38	42	37
	Máximo	91	94	93	92	92	74
	Cuartiles Q1	42,00	46,00	46,00	48,00	45,00	47,00
	Q2	48,00	54,00	51,00	56,00	48,00	51,00
	Q3	61,00	73,00	64,00	73,00	64,00	61,00

CBCL.	Escala síndromes II	Romper normas	Conducta agresiva	Internalizado	Externalizado	Problemas totales
	N patológicos	0(0%)	0(0%)	11(41%)	9(33%)	7(26%)
	Media	50,15	49,30	69,52	65,15	55,59
	Desv. típ.	7,589	8,384	26,309	18,449	16,523
	Mínimo	38	38	45	44	24
	Máximo	67	65	138	101	93
	Cuartiles Q1	43,00	43,00	50,00	51,00	43,00
	Q2	50,00	48,00	57,00	56,00	48,00
	Q3	56,00	55,00	83,00	78,00	72,00

Todas las medias son inferiores a 70, que es el punto de corte de la puntuación patológica pero eso no quiere decir que no haya pacientes con puntuaciones patológicas. Estas se expresan en la primera fila.

Las escalas de síndromes que con más frecuencia presentaban puntuaciones patológicas fueron las de problemas internalizados (41%), los externalizados (33%), de retraimiento-depresión (30%), problemas totales (26%), sociales (22%) y de ansiedad-depresión (19%).

Escalas DSM-IV: La tabla siguiente expresa los parámetros característicos del test, puntuaciones medias, desviación típica, rango y cuartiles

CBCL Escalas DSM-IV	Problemas afectivos	Problemas ansiedad	Problemas somáticos	Problemas TDHA	Negativismo Desafiante	Problemas conducta
N patológicos	3(11%)	6(22%)	2(7%)	5(19%)	0(0%)	0(0%)
Media	54,22	56,41	54,19	49,93	47,41	49,04
Desv. típ.	13,824	14,726	12,191	7,615	7,963	6,630
Mínimo	39	39	42	41	38	42
Máximo	91	91	95	74	60	64
CuartilesQ1	42,00	44,00	44,00	43,00	41,00	43,00
Q2	51,00	52,00	50,00	49,00	46,00	49,00
Q3	63,00	63,00	61,00	56,00	55,00	52,00

Aunque todas las medias son inferiores a 70, que es el punto de corte patológico, hubo pacientes que puntuaron patológico que se expresan en la primera fila.

Las escalas que puntuaron patológicas con más frecuencia fueron los problemas de ansiedad (22%) y los problemas TDHA (19%).

Catorce de los cuestionarios (52%) dieron puntuaciones anormales para al menos un problema mental en alguna de las escalas.

TEST SDQ:

Mide problemas mentales reconocidos por los padres en un cuestionario autoaplicado. La tabla siguiente expresa los parámetros característicos: media, desviación típica, rango y cuartiles.

SDQ	Problemas Totales	Problemas Emocionales	Problemas Conducta	Problemas hiperactividad	Problema Prosocial	Problemas Compañeros
N patológicos	11(41%)	5(19%)	2(7%)	5(19%)	20(74%)	5(19%)
Media	20,00	3,15	2,19	4,81	7,04	2,78
Desv. típ.	5,704	2,553	1,360	1,755	1,829	2,592
Mínimo	11	0	0	1	3	0
Máximo	32	10	5	8	10	10
CuartilesQ1	17,00	1,00	1,00	4,00	6,00	1,00
Q2	19,00	2,00	2,00	5,00	7,00	2,00
Q3	21,00	4,00	3,00	7,00	9,00	4,00

El número de pacientes que puntuaron patológico se recoge en la primera fila.

En 21 de los pacientes (80%) se presentó puntuación en rango patológico en al menos un problema mental.

El índice que resultó más frecuentemente alterado fue el de problemas de tipo prosocial que puntuaron anormal en 20 pacientes (74%).

El 41% de los pacientes obtuvo puntuaciones patológicas en problemas totales y el 19% en problemas con los compañeros, problemas emocionales y problemas TDHA. Sólo dos pacientes puntuaron en rango patológico para los problemas de conducta (7%).

Tanto en los cuestionarios CBCL o SDQ los resultados se expresan en ``problemas mentales`` porque se realizan por los padres sin intervención del clínico. En ello difieren de las pruebas donde el clínico realiza el diagnóstico y que expresan el resultado en forma de ``Trastornos mentales``.

-TEST DE BENDER:

El test de Bender resultó patológico en el 100% de los casos por lo que todos los pacientes presentaron alteraciones de la capacidad visomotora.

Las puntuaciones oscilaron entre 3 y 25 con puntuación media de 12,74 y desviación típica de 12,74.

SADS-PL: El número de pacientes que puntuó positivo para cada trastorno mental se expone en la siguiente tabla.

K-SAD-PL	No	Si
Síntomas psicóticos	24 (88,9%)	3(11,1%)
Trastorno depresivo	26 (96,3%)	1 (3,7%)
Esquizofrenia	25 (92,6%)	2 (7,4%)
Ansiedad de separación	21 (77,8%)	6(22,2%)
Fobia simple	15 (55,6%)	12(44,4%)
Fobia social	23 (85,2%)	4(14,8%)
Agorafobia	26 (96,3%)	1 (3,7%)
Ansiedad generalizada	25 (92,6%)	2 (7,4%)
Trastorno de estrés postraumático	26 (96,3%)	1 (3,7%)
Trastorno agudo de estrés	26 (96,3%)	1 (3,7%)
Trastorno adaptativo ansioso	26 (96,3%)	1 (3,7%)
Enuresis	22 (81,5%)	5(18,5%)
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	22(81,5%)	5(18,5%)
Trastorno de tics	26 (96%)	1 (3,7%)
Retraso mental	13(48,1%)	14(51,9%)
Cualquier trastorno de ansiedad	12 (44,4%)	15(55,6%)

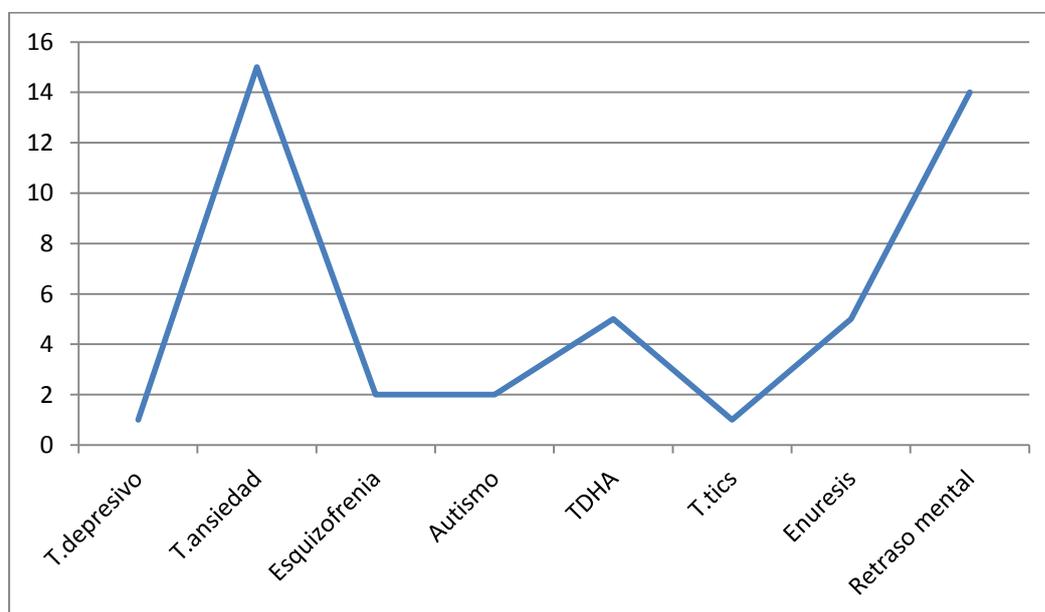
Los resultados del K-SAD-PL se expresan en “trastornos mentales,” pues se realizan diagnósticos clínicos según la escala DSM-IV. En este test hemos respetado la nomenclatura original de retraso mental que es la que utiliza el DSM-IV en el que se basa el test.

Ningún paciente obtuvo puntuación patológica para trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno bipolar, trastorno de pánico, anorexia, encopresis, trastorno esquizoafectivo, ciclotimia, bulimia ni abuso o dependencia a sustancias.

En 22 pacientes (81,5%) se presentó al menos un diagnóstico psiquiátrico y 21 de ellos (77,8%) con al menos un diagnóstico psiquiátrico distinto al retraso mental.

El diagnóstico más frecuente fue el de trastorno de ansiedad que presentaron 15 pacientes (55,6%). Los pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad presentaron más de un trastorno de ansiedad en 53,3%.

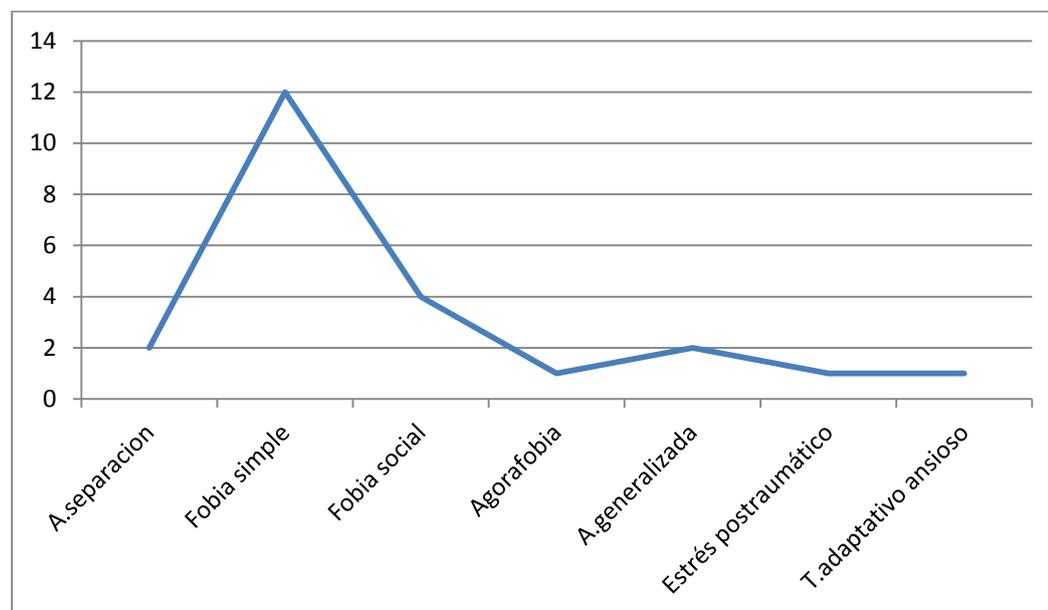
A continuación se exponen las frecuencias de los distintos trastornos psiquiátricos según el test K-SAD-PL:



Gráfica11. Distribución de los trastornos psiquiátricos

Como muestra la gráfica los trastornos más frecuentes, aparte del retraso mental, fueron los trastornos de ansiedad.

Los trastornos ansiosos, se distribuyeron en sus distintas categorías según se muestra a continuación:



Gráfica 12. Distribución de los trastornos ansiosos.

Como muestra la gráfica, los trastornos de ansiedad más frecuentes fueron los de tipo fobia simple.

TEST CARS-ADOS:

La escala de screening de autismo CARS resultó positiva en 2 casos. En los dos pacientes con el CARS positivo se aplicó el test ADOS que resultó positivo para el diagnóstico de trastorno del espectro autista (7,4%).

9. ESTUDIO COMPARATIVO DE PSICOPATOLOGÍA CON INTELIGENCIA MEDIANTE LA T DE STUDENT

No se encontraron diferencias significativas en relación con los problemas mentales medidos mediante el CBCL ni el SDQ en pacientes con o sin discapacidad intelectual.

10. ESTUDIO COMPARATIVO DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS (K-SAD-PL) CON PROBLEMAS MENTALES DE ESCALAS DE PADRES (SDQ Y CBCL)

Los pacientes con trastorno de ansiedad obtuvieron puntuaciones significativamente mayores en las escalas para padres en ansiedad-depresión, somatización, problemas de pensamiento, conducta agresiva, problemas de negativismo desafiante y problemas totales de SDQ.

		n	Media	D. típica	P
ansiedad-depresión	1	12	47,00	9,055	0,030
	2	15	58,47	15,259	
Somatización	1	12	49,83	8,516	0,041
	2	15	60,27	14,935	
problemas pensamiento	1	12	48,75	7,509	0,049
	2	15	58,27	14,425	
conducta agresiva	1	12	44,33	7,524	0,004
	2	15	53,27	6,933	
negativismo desafiante	1	12	43,58	7,775	0,022
	2	15	50,47	6,906	
SDQ total	1	12	17,42	2,429	0,032
	2	15	22,07	6,745	

(1)No ansiedad. (2)Si ansiedad

La tabla presenta los valores medios de las puntuaciones de la escala de cada trastorno en los dos grupos: con ansiedad y sin ansiedad. La columna P muestra el nivel de significación.

11. ESTUDIO COMPARATIVO DE PSICOPATOLOGÍA CON FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS MEDIANTE EL TEST DE LA CHI CUADRADO:

Comparativa Psicopatología- género:

Encontramos relación entre la presencia de Fobia simple y el sexo, de modo que las mujeres presentan más fobia simple que los hombres

Fobia simple

Género	No	Si
Varón	12	5
Mujer	3	7

χ^2 : 4.2. (P=0,04).

No existía relación entre la presencia de psicopatología medida en KSAD-PL y el nivel de estudios del padre o la madre, nivel de renta, tipo o tamaño de la deleción, prematuridad, hipoxemia, cardiopatía, número de cirugías cardíacas, número de cirugía con extracorpórea, factor de riesgo Aristóteles, patología autoinmune, déficit inmune, escoliosis ni alteración estructural del SNC.

12. ANALISIS DE CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS MEDIANTE EL TEST DE PEARSON

Inteligencia-Psicopatología:

No existía correlación entre el cociente intelectual y la presencia de psicopatología medida en el test CBCL ni con el test SDQ.

Número de cirugías - Psicopatología:

El número de intervenciones quirúrgicas se correlaciona con la presencia de psicopatología respecto a:

- Problemas de tipo prosocial del test SDQ $r = -0,416$. ($P = 0,031$).

- Trastorno visomotor medido en test de Bender $r = 0,529$. ($P = 0,005$).

No existía correlación entre el número de cirugías con otra psicopatología medida en test SDQ ni CBCL.

Ansiedad-depresión en test CBCL

A continuación expresamos los coeficientes de correlación lineal obtenidos al relacionar las puntuaciones del test con la ansiedad así como su significación.

Por tanto, los problemas de ansiedad-depresión correlacionan con:

- Problemas sociales $r = 0,481$. ($p = 0,011$).

- Problemas de pensamiento $r = 0,624$. ($P < 0,0005$).

- Problemas de atención $r = 0,553$. ($P = 0,003$).

- Conducta agresiva $r = 0,643$. ($P < 0,0005$).

- Problemas internalizados $r = 0,727$. ($P = 0,727$).
- Problemas externalizados $r = 0,561$. ($P = 0,002$).
- Problemas totales $r = 0,698$. ($P < 0,0005$).
- Problemas afectivos $r = 0,596$. ($P = 0,001$).
- Problemas de ansiedad $r = 0,661$. ($P < 0,0005$).
- Problemas negativismo desafiante $r = 0,576$. ($P = 0,002$).
- Problemas de conducta $r = 0,390$. ($P = 0,044$).
- Problemas totales SDQ $r = 0,593$. ($P = 0,001$).
- Problemas emocionales de SDQ $r = 0,666$. ($P < 0,0005$).
- Problemas con los compañeros $r = 0,630$. ($P < 0,0005$).

Problemas de Ansiedad de CBCL

A continuación expresamos los coeficientes de correlación lineal obtenidos al relacionar las puntuaciones del test con la ansiedad así como su significación

Por tanto, los problemas de ansiedad de la escala CBCL correlacionan con:

- Ansiedad-depresión $r = 0,801$. ($P < 0,0005$).
- Retraimiento-depresión $r = 0,661$. ($P < 0,0005$).
- Somatización $r = 0,496$. ($P = 0,008$).
- Problemas sociales $r = 0,655$. ($P < 0,0005$).
- Problemas de pensamiento $r = 0,516$. ($P = 0,006$).
- Problemas de atención $r = 0,496$. ($P = 0,009$).

Resultados

- Conducta agresiva $r = 0,558$. ($P = 0,002$).
- Problemas internalizantes $r = 0,817$. ($P < 0,0005$).
- Problemas externalizantes $r = 0,571$. ($P = 0,002$).
- Problemas totales $r = 0,622$. ($P = 0,001$).
- Problemas afectivos $r = 0,646$. ($P < 0,0005$).
- Problemas somáticos $r = 0,430$. ($P = 0,025$).
- Problemas negativismo desafiante $r = 0,464$. ($P = 0,015$).
- Problemas totales en SDQ $r = 0,726$. ($P < 0,0005$).
- Problemas emocionales en SDQ $r = 0,714$. ($P < 0,0005$).
- Problemas con compañeros en SDQ $r = 0,525$. ($P = 0,005$).

13. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS PROBLEMAS DE CONDUCTA PERTURBADORA.

Ningún paciente presentó puntuaciones patológicas para problemas de conducta perturbadora del tipo de romper normas ni de tipo negativismo en las escalas.

14. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS PROBLEMAS DE SOMATIZACIÓN: DESCRIPTIVA.

Cuatro pacientes presentaron puntuaciones patológicas para problemas de somatización en forma de quejas somáticas (14,8%). Todos ellos tenían trastorno de ansiedad asociado.

Los problemas de somatización se correlacionaron con los problemas de ansiedad $r=0,496$. $P=0.008$. No obstante, la escasa frecuencia no permitió realizar otros estudios comparativos

PROBLEMAS DE TDHA: DESCRIPTIVA.

Cinco pacientes presentaron puntuaciones patológicas problemas de TDHA (19%). Asimismo, la escasa frecuencia no permitió realizar estudios comparativos.

VII. DISCUSIÓN

Actualmente existe un gran interés por mejorar la salud mental de la población en general y de forma especial en la etapa infanto-juvenil de modo que en los últimos años, el diagnóstico e intervención en los problemas de salud mental durante la infancia y adolescencia se ha convertido en una prioridad sanitaria dentro del ámbito de la salud mental. Prueba de esto es el reciente reconocimiento oficial en España de la Especialidad de Psiquiatría del niño y del adolescente. La infancia y la adolescencia son periodos críticos de la vida en los que pueden actuar factores de riesgo determinantes para el desarrollo de trastornos mentales y en los que es posible intervenir para mejorar el pronóstico de los pacientes a través de actuaciones específicas a distintos niveles: educativo, psicoterapéutico o farmacológico.

Por otra parte, el desarrollo tecnológico de las últimas décadas ha permitido identificar poblaciones de riesgo genético para determinados trastornos psiquiátricos. Se ha demostrado que los pacientes con el síndrome 22q11.2DS pueden presentar una alta incidencia de trastornos mentales, algunos de ellos graves como la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

Actualmente la población con síndrome 22q11.2DS se suele identificar de forma precoz en la etapa infantil, por lo que disponer de un modelo de atención adecuado a las dificultades específicas de estos pacientes, puede resultar importante para poder mejorar su calidad de vida, tanto a corto como a largo plazo, y para poder disminuir la incidencia de problemas mentales en la edad adulta.

En nuestro estudio, hemos revisado a 27 niños y adolescentes de la población murciana, diagnosticados en la Sección de Genética Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de la Región de Murcia con 22q11.2DS, para determinar su estado de salud mental y sus capacidades cognitivas. Este trabajo corresponde al primer estudio nacional e internacional sobre niños y adolescentes con el síndrome de delección

22q11.2DS que se ha realizado utilizando la metodología seguida por nosotros.

Los pacientes habían sido estudiados físicamente de forma sistemática por múltiples especialistas médicos coordinados por el genetista según el protocolo establecido por las guías de atención a pacientes con dicho síndrome, pero solo algunos de ellos habían sido sometidos a una evaluación cognitiva o de psicopatología.

De ahí que, la evaluación sistemática de las áreas cognitivas y de la psicopatología de estos pacientes sea una de las aportaciones de nuestro estudio. Además, todas las exploraciones se realizaron por el mismo examinador, lo que permitió controlar además el sesgo interevaluador.

El 40% de nuestros pacientes había sido diagnosticado antes del año de edad y el 74% antes de los cuatro años de edad, siendo por tanto la media en nuestro estudio bastante menor a la descrita en la revisión de Shprintzen, 1978, que era 9 años de edad al diagnóstico. Todos los pacientes evaluados habían tenido retraso del desarrollo psicomotor lo que coincide con lo descrito por otros autores (Fine, 2005; Oskardottir, 2005; Aneja, 2007). En nuestra serie todos los pacientes menores de tres años habían recibido estimulación en los equipos de atención temprana. La escolarización de tres pacientes con discapacidad intelectual moderada se realizó en Centros de Educación Especial, el resto fueron escolarizados en Centros Normalizados.

El porcentaje de deleciones heredadas en nuestra muestra fue del 14,8%, y el de deleciones parciales el 26%, siendo las atípicas, de tamaño inferior a 1,5Mb, el 14,8%. Estas cifras son superiores a lo descrito previamente (McDonald-McGinn, 2011). Además, la utilización en nuestros pacientes de las técnicas de array-CGH y MLPA permitió el diagnóstico de un número de casos atípicos que no se hubieran detectado con las técnicas

habituales de FISH. En nuestro estudio, el array-CGH fue utilizado como método diagnóstico inicial en tres pacientes que presentaban retraso psicomotor y malformaciones inespecíficas.

En cuanto a la frecuencia de antecedentes médicos, problemas físicos y malformaciones asociadas fue similar a la descrita por otros autores (Shprintzen, 2000; McDonald-McGinn, 2011; Schneider, 2014).

Respecto al nivel de inteligencia, los pacientes de nuestra muestra presentaron una alta variabilidad, con cifras entre 40 y 110 y con un nivel intelectual medio de 68,11 lo que corresponde a discapacidad intelectual leve. Once pacientes (40%) presentaban discapacidad intelectual leve y ocho (30%) estaban en el límite de la normalidad. No obstante, la mayoría de los pacientes (51%), tenían un nivel de inteligencia de discapacidad intelectual y el 11% discapacidad moderada. Estos resultados coinciden con los publicados previamente por diversos autores (Moss, 1999; Swillen, 1999; Shprintzen, 2000; Óskardóttir, 2005; Lajiness-O'Neill, 2006; DeSmedt, 2007; Lewandowski, 2007; Niklasson, 2009 y Woodin, 2013).

El perfil cognitivo de los pacientes mostró una alta variabilidad entre los distintas áreas o índices del cociente intelectual. Esta discrepancia también ha sido descrita de forma consistente en las dos áreas de inteligencia que definía el antiguo test de inteligencia WISC-III que son el área verbal y la manipulativa, con mejores rendimientos en el área verbal por distintos autores (Swillen, 1999; Óskarsdóttir, 2005; Lajiness-O'Neill, 2006; De Smedt, 2007; Lewandowski, 2007). Solo hemos encontrado un estudio que difiere respecto a estos resultados señalando que no observa diferencia entre las dos áreas (Sobín, 2005).

No obstante, son escasos los estudios que examinan el perfil cognitivo en los pacientes con síndrome 22q11.2.DS y solo hemos encontrado uno, que utilizando el WISC-IV describe las puntuaciones de las

cuatro áreas de inteligencia (Shashi, 2010) aunque no describe las puntuaciones de las subpruebas del test, por lo que consideramos que nuestro trabajo realiza una aportación nueva en este aspecto al definir el perfil cognitivo completo de los pacientes con la versión actual del test de inteligencia.

En nuestro estudio, las mejores puntuaciones se obtuvieron en los índices de memoria de trabajo y de velocidad de procesamiento y las peores en los índices de comprensión verbal y de razonamiento perceptivo. Por lo que coincidimos con los resultados de Shashi quién encontró como nosotros peor rendimiento con respecto a la comprensión verbal y el razonamiento perceptivo (Shashi, 2010).

La comprensión verbal, representa una medida de la formación de conceptos, capacidad de razonamiento verbal y el conocimiento adquirido del entorno individual del niño/a, mientras que el razonamiento perceptivo, es una medida de razonamiento fluido (que se manifiesta en tareas que requieren manejar conceptos abstractos, reglas, generalizaciones, relaciones lógicas, en especial sobre material nuevo). También es una medida del razonamiento perceptivo, el procesamiento espacial y de la integración visomotora.

La memoria de trabajo es la capacidad para retener temporalmente en la memoria cierta información, trabajar u operar con ella y generar un resultado. Implica atención sostenida, concentración, control mental y razonamiento. Es un componente esencial de otros procesos cognitivos superiores y está muy relacionada con el rendimiento académico y el aprendizaje.

La velocidad de Procesamiento, supone una medida de la capacidad para explorar, ordenar o discriminar información visual simple de forma rápida y eficaz. Correlación significativa entre VP y la capacidad cognitiva

general. La VP rápida puede ahorrar recursos de memoria de trabajo, mide además memoria visual a corto plazo, atención y coordinación visomotora.

Por tanto podemos afirmar que estos pacientes presentan a nivel cognitivo mayores dificultades en la capacidad de razonamiento verbal y del razonamiento perceptivo.

- SUBPRUEBAS DEL COCIENTE INTELECTUAL:

- En el **área de comprensión verbal**, y de la **velocidad de procesamiento**, los rendimientos de las distintas subpruebas fueron homogéneos, mientras que en el área de razonamiento perceptivo y de memoria de trabajos se presentaban diferencias significativas.

- **En las Subpruebas del índice de razonamiento perceptivo**, los rendimientos más bajos se observaron en las correspondientes a los cubos y figuras incompletas que son los que miden de forma más específica la coordinación visomotora y la organización y percepción visual.

- **En las Subpruebas del índice de memoria de trabajo**, los menores rendimientos fueron en aritmética y dígitos. La aritmética mide el razonamiento numérico y la de dígitos mide la memoria auditiva a corto plazo y la atención. Las dos subpruebas anteriores requieren habilidad para la secuenciación y el procesamiento de números y suelen puntuar bajo los niños con trastornos del aprendizaje como dislexia o discalculia tal y como indica el manual de interpretación del WISC-IV.

Nuestros pacientes presentaron puntuación menor en la subprueba de aritmética. La subprueba de aritmética es una de las pruebas que presentaba el WISC-III, y utilizada por nosotros en este estudio, por lo que al haberse mantenido en la versión actual del test, podemos comparar nuestros resultados con los otros autores, que coinciden en señalarla como la prueba de menor rendimiento del test (Moss, 1999; Lajiness-O'Neill, 2006; Duiff, 2012). Estas dificultades justifican la existencia de trastornos del aprendizaje en el área del cálculo matemático.

Podemos afirmar por tanto, a partir de los datos comentados anteriormente que los pacientes con síndrome 22q11.2DS presentan un perfil cognitivo particular caracterizado por déficits relativos respecto a la comprensión verbal y al razonamiento perceptivo y con especial dificultad en aritmética.

-FACTORES RELACIONADOS CON EL COCIENTE INTELECTUAL:

En nuestra serie no encontramos diferencias significativas respecto al cociente intelectual de hombres y mujeres, lo que coincide también con lo publicado por De Smedt (2007). Sin embargo, diferimos de otros autores que refieren un menor cociente intelectual de los hombres respecto a mujeres (Antshel, 2006; Niklasson, 2009; Duiff, 2012).

Tipo de herencia de la delección: los pacientes con delecciones *de novo* mostraron peor nivel intelectual que los pacientes con delecciones heredadas, este resultado difiere a los publicados por otros autores que asocian un peor nivel intelectual a las delecciones heredadas. (Gerdes, 1999; Swillen, 1999; De Smedt, 2007; Furniss, 2011). Una particularidad de nuestra muestra es que todos los pacientes con delecciones heredadas eran parciales y se asociaban a un tamaño de la delección atípicamente pequeño (inferior a 1,5Mb) por lo que ese factor podría explicar nuestros resultados por asociación de mejor nivel intelectual a delecciones parciales.

Los pacientes con delecciones *de novo* mostraron peor rendimiento que los pacientes con delecciones heredadas en todos los índices de inteligencia salvo en memoria de trabajo. Las subpruebas donde obtuvieron peor rendimiento significativo fueron comprensión, cubos, conceptos y animales.

Tamaño de la delección: La discapacidad intelectual se asoció al tamaño de la delección de forma que los pacientes con delecciones totales presentaron más discapacidad intelectual que los pacientes con delecciones parciales. El fenotipo somático se ha relacionado con el tamaño de la delección, de modo que Rauch (2005) describió la asociación entre el fenotipo facial y el cardiológico típico de delecciones de mayor tamaño, lo que contrasta con la ausencia de relación descrita en otros estudios (Carlson, 1997; Lindsay, 2001; Sandrin, 2007). No hemos encontrado en la revisión

bibliográfica realizada estudios que relacionen el tamaño de la deleción con el cociente intelectual de los pacientes. En general se ha referido la presencia de un número escaso de deleciones parciales, lo que creemos que dificulta su estudio. Sin embargo el alto porcentaje de deleciones parciales observado en nuestros casos nos ha permitido establecer la comparación.

Factores cardiológicos: En nuestro trabajo no encontramos relación entre discapacidad intelectual y la presencia de cardiopatía coincidiendo en este sentido con lo publicado previamente por otros autores (Gerdes, 1999; Swillen, 1999; Yi, 2014).

Algunos autores han demostrado la existencia de asociación entre la disminución del nivel intelectual y las intervenciones quirúrgicas cardíacas sufridas, en relación con la población general (Kouchoukos, 2012; Niki, 2015). También se ha demostrado una mayor afectación cognitiva tras la cirugía cardíaca con extracorpórea, (Scott, 2014) lo que coincidiría en ese sentido con lo que observamos en nuestro estudio.

Por esto incluimos en nuestro estudio la relación de cardiopatías quirúrgicas sufridas por nuestros pacientes y las relacionamos con el nivel de inteligencia. En nuestro estudio hemos incluido la consideración de factores cardíacos que podrían estar en relación con la inteligencia como el compromiso hemodinámico y el factor quirúrgico cardíaco.

En nuestra serie existe una mayor incidencia de discapacidad intelectual en pacientes cardiopatas operados, que estaba asociado de forma directa, al número de intervenciones quirúrgicas, al número de intervenciones quirúrgicas con circulación extracorpórea y al factor de riesgo prequirúrgico. Nuestro trabajo demostró que los pacientes con cardiopatías tratadas quirúrgicamente presentaban asociación significativa a

discapacidad intelectual, en relación directa con el número de intervenciones quirúrgicas con circulación extracorpórea y el riesgo prequirúrgico.

Asimismo, demostró que el número de intervenciones cardíacas se correlacionó de forma inversa con el cociente intelectual total, con el índice de comprensión verbal, con el índice de razonamiento perceptivo y el índice de velocidad de procesamiento. Sin embargo, no existía relación entre el número de intervenciones cardíacas y la memoria de trabajo.

En los pacientes con mayor número de intervenciones cardíacas observamos puntuaciones significativamente más bajas en vocabulario, información, conceptos, figuras incompletas, letras y números, aritmética, claves y animales.

No encontramos relación entre el número de intervenciones cardíacas y las subpruebas de semejanzas, comprensión, adivinanzas, matrices, dígitos ni búsqueda de símbolos.

Podemos afirmar por tanto, a partir de los datos comentados anteriormente que los pacientes con el síndrome 22q11.2DS presentan un perfil cognitivo particular con déficits relativos respecto a la comprensión verbal y al razonamiento perceptivo y especial dificultad en aritmética.

No hemos encontrado en la bibliografía consultada estudios en este sentido, por lo que consideramos que nuestro trabajo es pionero en esos aspectos.

- **PSICOPATOLOGÍA:** existen pocos estudios publicados sobre psicopatología en niños con síndrome 22q11.2DS y en algunos de los trabajos publicados, hemos encontrado de ellos importantes limitaciones metodológicas que cuestionarían su validez, como realizar el diagnóstico basándose de forma exclusiva en la información aportada por los padres mediante cuestionarios, sin que se haya realizado la exploración directa del niño; utilizar distintos instrumentos de medida de psicopatología para una misma muestra; o bien utilizar muestras no diferenciadas de niños y adultos.

En este sentido, consideramos que nuestro estudio aporta una valoración psicopatológica completa de los pacientes que complementa la información aportada por los padres bajo la forma de test y cuestionarios. Nosotros hemos realizado la exploración psiquiátrica directa de los pacientes con instrumentos que permiten realizar el diagnóstico según la clasificación internacional de trastornos mentales y utilizar los mismos instrumentos de evaluación psicológica lo que permite establecer la comparación de los resultados.

La mayoría de los autores coinciden en la alta prevalencia de los trastornos mentales en la población con síndrome 22q11.2 DS que se encuentra como valor medio alrededor del 60% en las distintas series publicadas (Arnold, 2001; Sobin, 2005; Lewandoski, 2007; Green, 2009; Jolín, 2009; Monteiro, 2013; Ousley, 2013; Tang, 2013). Solo hemos encontrado un trabajo de Cancrini (2014), en el que se describe una incidencia muy baja, de tan solo el 5%, en una serie de 228 niños de trastornos psiquiátricos, lo que resulta sorprendente, pues es inferior incluso a la incidencia de trastorno mental en la población infantil general y muy inferior a la publicada por los distintos autores para la población con síndrome 22q11.2 DS. Este hecho probablemente pueda explicarse porque los pacientes fueron evaluados por distintos profesionales en diversos centros, no señala si se utilizaron para el diagnóstico instrumentos

estandarizados y tampoco describe los diagnósticos psiquiátricos específicos que establecieron. Tampoco describe el rango de edad de los pacientes estudiados. (Cancrini, 2014). Por lo que consideramos que dicha tasa de frecuencia es cuestionable.

En nuestro estudio el porcentaje de problemas mentales señalados por los padres en los cuestionarios, fue del 80% en el caso del cuestionario SDQ y del 52% en el del CBCL. Por tanto, el 28% de los niños de nuestra serie con diagnóstico de trastorno mental no fueron reconocidos por los padres en los cuestionarios CBCL como niños con problemas de salud mental. En este sentido, no hemos encontrado en la bibliografía consultada estudios que utilicen el cuestionario SDQ para identificar problemas psicológicos por parte de los padres en el 22q11.2DS aunque en nuestro trabajo este cuestionario ha demostrado ser más sensible que el CBCL para la detección de problemas mentales.

En 20 de nuestros casos (74%) el test SDQ detectó problemas sociales en los pacientes. El déficit de funcionamiento social ha sido comunicado como una característica común en los pacientes con el síndrome 22q11.2 DS (Swillen, 1997; Murphy, 2005; Ho, 2012). Campillo en 2011 describió una tasa de presentación de problemas de funcionamiento social en el 67% de sus pacientes. Dichos problemas afectaban tanto a la interacción con los adultos como con otros niños.

Se ha demostrado que la competencia social en los niños con la delección no está relacionada con el nivel intelectual sino con la existencia de ansiedad y problemas internalizantes (Sashi, 2012). La disminución del comportamiento social puede ser una de las manifestaciones clínicas de los trastornos de ansiedad (Kelly, 2005; Stephenson, 2015). Además, el déficit en las conductas prosociales también ha sido descrito como una de las características asociadas en los pacientes psicóticos (Brune, 2009) y en

pacientes de alto riesgo para el desarrollo de psicosis pudiendo preceder incluso a la patología psicótica (Jang, 2011). En la población con el síndrome de 22q11.2DS se han descrito los déficits de cognición social y el pobre funcionamiento social como factores de riesgo para el desarrollo de trastornos psicóticos (Baker, 2005; Jalbrzikowski, 2012).

En nuestro estudio, los pacientes que habían sufrido mayor número de intervenciones quirúrgicas cardíacas eran los que presentaron más problemas de tipo social. En este sentido, no hemos encontrado referidos en la bibliografía estudios previos que nos permitieran comparar nuestros resultados, por lo que también en este aspecto, nuestro trabajo representa una novedad.

La alta frecuencia de presentación de problemas sociales en los pacientes con el síndrome 22q11.2DS que pueden asociarse a trastornos ansiosos o psicóticos, lleva a considerar la importancia de intervenir sobre ellos. Además, la asociación de estos problemas con las intervenciones quirúrgicas cardíacas sufridas que hemos observado en nuestros pacientes podría ser considerado como un punto de partida para futuras investigaciones en ese terreno.

Los problemas identificados por los padres en el cuestionario CBCL con más frecuencia son los problemas internalizados (40%), externalizados (33%), de retraimiento-depresión (30%), sociales (22%) ansiedad-depresión. En la escala DSM-IV del CBCL los más frecuentes fueron los problemas de ansiedad (22%) y los del TDHA (19%). Los porcentajes de problemas detectados en CBCL en nuestra muestra son semejantes a las publicadas por distintos autores en los que destacan, la frecuencia de problemas sociales y de ansiedad (Jansen, 2007; Feinstein, 2001; Gothelf, 2007; Aneja, 2007).

El test de K-SAD-PL es un instrumento muy fiable para el diagnóstico de trastornos mentales por las propiedades psicométricas del test y por incluir la exploración clínica directa del paciente. En nuestra muestra, 22 pacientes (81,5%) dieron positivo en el test para al menos un diagnóstico psiquiátrico.

El trastorno psiquiátrico más prevalente en nuestro estudio fue el de trastorno ansioso que presentaron 15 pacientes (53,3%), porcentaje muy superior al descrito en la población general (Beesdo, 2009). Los pacientes con este síndrome tienen el riesgo de padecer trastornos ansiosos entre dos y tres veces superior a la población general (Baker, 2005). No obstante cuando comparamos nuestros resultados con los de estudios similares de psicopatología en niños la incidencia de trastornos de ansiedad en nuestra serie es similar a la descrita por los demás estudios publicados (Feinstein, 2001; Antshel, 2006; Lewandowski, 2007; Green, 2009; Jolín, 2009; Shasi, 2010).

Sin embargo, esto no coincide con la incidencia reportada por Sobín, y Arnold que son muy inferiores, en torno al 5% lo que resulta inferior a la incidencia de trastorno mental en la población infantil general que está descrita en alrededor del 15 % (Sobín, 2005; Arnold, 2001).

El trastorno ansioso más frecuente en nuestro trabajo fue la fobia simple (44,4%) seguido por la ansiedad de separación (22,2%) y la fobia social (15%) lo que es similar a lo descrito por diversos autores, Green y Jolín 2009). No obstante, Feinstein describe una frecuencia de fobia simple superior, del 61% (Feinstein, 2001), mientras que otros autores encuentran tasas muy inferiores de fobia simple, ansiedad de separación y fobia social en sus series (Sobín, 2005; Arnold, 2001).

La comorbilidad entre varios trastornos de ansiedad fue del 53% en nuestra serie, mientras que en otras series describen entre el 40 y 70% de

comorbilidad (AnstheI, 2007; Stephenson, 2014). De esta forma, los niños con el síndrome de deleción 22q11.2DS que presentan trastornos de ansiedad, suelen presentar además, mas de una manifestación de clínica ansiosa asociadas.

Los cuestionarios para padres, tanto SDQ como CBCL sólo detectaron los problemas de ansiedad en un tercio de los casos con diagnóstico clínico de trastorno ansioso en el test K-SAD-PL. El 66% de los padres no identificó los problemas ansiosos de sus hijos, por lo que insistimos en la necesidad de la evaluación clínica y psiquiátrica de los pacientes que pueda complementar la información de los padres en la detección de los trastornos de ansiedad.

Los niños y adolescentes con síndrome 22q11.2DS tienen una historia vital de problemas médicos tempranos y serios que actúan como factores estresantes que pueden desencadenar trastornos ansiosos en niños predispuestos. Además el estrés en los padres asociado a la crianza de hijos enfermos actúa como un factor de riesgo añadido.

En los niños, los trastornos de ansiedad pueden manifestar clínicamente síntomas en el área corporal con somatizaciones, en el área de la conducta con comportamientos disruptivos o con disminución del comportamiento social, en el área de la atención y en el área del pensamiento (Kelly, 2005; Stephenson, 2015). Nuestros pacientes ansiosos puntuaron alto en problemas de somatización y problemas de conducta de tipo agresivo o desafiante así como en problemas de pensamiento por lo que confirmamos que la expresión clínica de los trastornos ansiosos se puede manifestar en esas áreas.

Los trastornos ansiosos de inicio en la infancia suelen perdurar hasta la vida adulta si no son tratados y producen un deterioro de la función

adaptativa, afectando el funcionamiento social, académico y familiar, lo que disminuye la calidad de vida de los pacientes (Angkustiri, 2012).

Por otro lado, los niños con trastornos ansiosos se consideran de riesgo para presentar trastornos mentales graves como la esquizofrenia. No parece que todos los niños con ansiedad puedan desarrollar psicosis en la edad adulta, sin embargo, consideramos que es importante conocer, que la existencia de trastornos ansiosos es un factor de riesgo en esta población genéticamente predispuesta a la psicosis tal y como ha señalado Gothelf, 2013, sobre todo cuando se asocian a un bajo nivel de funcionamiento social, tal y como han demostrado algunos autores (Hans, 2004; Debbané, 2006).

En nuestro estudio, los pacientes además del factor genético de riesgo para la psicosis, presentan las dos condiciones, los trastornos de ansiedad y los problemas sociales en un alto porcentaje, por lo que podemos considerar los niños con el síndrome 22q11.2 DS como de alto riesgo para el desarrollo de psicosis. Por lo que el tratamiento adecuado de los trastornos ansiosos y de los problemas sociales podría disminuir la incidencia de esquizofrenia en etapas posteriores.

En nuestro estudio el trastorno por déficit de atención e hiperactividad se presentó en 5 pacientes (18,5%). Dicha frecuencia es semejante a la comunicada por Sobín (Sobín, 2005) e inferior a las publicadas por otros autores que elevan alrededor del 40% (Green, 2009; Jolin, 2009; Lewandowsky, 2007; Feinstein, 2001; Arnold, 2001). En un estudio comparativo Shashi señala un 40% de TDHA en niños con 22q11.2 y un 40% de TDHA en sus controles sanos, lo que es muy superior a la incidencia del TDHA en la población normal de un 5%. Solo un paciente presentó un trastorno depresivo. Este resultado es similar al señalado por diversos

estudios respecto a la etapa infantil (Lewandowsky, 2007; Green, 2009; Jolín, 2009; Ansthele, 2006; Feinstein, 2001).

Los trastornos de la eliminación vesical se presentaron en 5 pacientes (18,5%) lo que es similar a lo descrito con anterioridad por otros autores (Feinstein, 2001; Ansthele, 2006; Jolín, 2009) y resulta ligeramente superior a la frecuencia de un 15% descrita para la población general (DiBianco, 2014). También se han descrito en estos pacientes enuréticos mayor frecuencia de presentación de problemas de coordinación motora, trastornos vasomotores y problemas de aprendizaje, por lo que se han considerado estos síntomas como manifestaciones de la misma disfunción central (Esposito, 2011; Esposito, 2013).

Los síntomas psicóticos se presentaron en tres pacientes (11%) y en dos de ellos (7,4%) con diagnóstico de esquizofrenia. En la revisión bibliográfica hemos encontrado pocos casos descritos con diagnóstico de esquizofrenia infanto-juvenil; así Green describió un 2% en su serie (Green, 2009), mientras que la mayoría de estudios sobre este aspecto no describen ningún caso de esquizofrenia en sus series (Arnold, 2001; Feinstein, 2001; Sobín, 2005; Ansthele, 2006; Lewandowsky, 2007; Jolín, 2009) aunque se describen síntomas psicóticos en un porcentaje similar (Feinstein, 2001; Arnold, 2001; Debbané, 2006) y en algunos casos estos síntomas son aún más frecuentes (Jolín, 2009; Tang, 2013).

La incidencia de esquizofrenia en adultos con el síndrome de delección 22q11.2DS oscila entre el 30% de algunos estudios (Murphy, 1999; Gothelf, 2007; Vortsman, 2013) y el 40% de otros (Schneider, 2014), parece por tanto que los niños y adolescentes con este síndrome tienen un alto riesgo de padecer esquizofrenia en la vida adulta. Existen factores ambientales como el estrés, que pueden intervenir en el desencadenamiento de la esquizofrenia en pacientes predispuestos genéticamente (Nestler, 2015).

Asimismo, la ansiedad y las dificultades de funcionamiento social son también factores de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia (Hans, Debbané, 2006; Gothelf, 2013), de ahí que la posibilidad de poder intervenir sobre los factores de riesgo asociados a la esquizofrenia durante la infancia y la adolescencia puede disminuir su incidencia en etapas posteriores de la vida.

La incidencia de trastornos depresivos fue baja, pues sólo afectaba a un paciente (3,7%), cifra similar a la descrita por otros autores en la etapa infantil (Jolín, 2009; Lewandosky, 2007, Green, 2009; Antshel, 2006; Feinstein, 2001) aunque la incidencia se incrementa en la edad adulta con tendencia a la comorbilidad con los trastornos ansiosos que se inician más precozmente y con peor pronóstico que cuando aparecen aislados (Stephenson, 2015).

Los síntomas psicóticos se presentaron en tres de los pacientes (11%) frecuencia similar a la descrita por diversos autores (Arnold, 2001; Feinstein, 2001; Debbané, 2006). No obstante otros autores han descrito porcentajes muy superiores de hasta el 30% (Jolín, 2009; Tang, 2013). Probablemente esta variabilidad pueda deberse a los diferentes métodos de evaluación utilizados. En la adolescencia se ha descrito una frecuencia de síntomas psicóticos que oscila desde el 4% al 9%. Estos síntomas en muchas ocasiones son transitorios que pueden estar asociados a trastornos ansiosos, pero también pueden ser síntomas iniciales de esquizofrenia.

El diagnóstico de trastorno del espectro autista se realizó en nuestra muestra en 2 casos (7,4%) algo inferior a la encontrada por Angkustisiri (2012) que utilizó la misma herramienta de evaluación que la utilizada en nuestro estudio. No obstante existen pocos estudios publicados de diagnóstico de trastornos del espectro autista con evaluación directa del niño mediante instrumentos estandarizados, La mayoría de los estudios de

psicopatología en niños no evalúa el diagnóstico de trastorno del espectro autista, al no estar incluido este diagnóstico en la entrevista de evaluación psicopatológica K-SADS-PL. Otros autores han descrito porcentajes mayores de, alrededor del 20% (Antshel ,2007; Niklasson, 2009; Schneider, 2014), diferencias que pueden deberse también a los distintos métodos

Sin embargo, un autor ha señalado una incidencia muy alta del 45% de trastorno del espectro autista en pacientes con síndrome 22q11.2 DS (Vortsman,2006). No obstante hay que señalar que ese estudio podrían fallar los métodos de evaluación utilizados, puesto que algunos de ellos carecían de la exploración directa del paciente.

Ningún paciente de nuestro trabajo presentó trastorno de la conducta alimentaria, consumos de tóxicos ni trastorno bipolar, lo que coincide con la mayoría de autores en que estas patologías son muy poco frecuentes en los niños y adolescentes con síndrome 22q11.2 DS. (Arnold, 2001; Feinstein, 2001; Antshel ,2006; Lewandosky, 2007; Green, 2009; Jolín, 2009).

La coordinación visomotora es la capacidad que permite ajustar con precisión el movimiento corporal como respuesta a estímulos visuales. La función visomotora comprende varias capacidades: la percepción visoespacial o percepción visual de las formas, sus relaciones en el espacio, su orientación y la expresión motora de lo percibido.

Mediante el test de Bender se evaluó la capacidad de coordinación visomotora en todos los pacientes. No hemos encontrado trabajos en la bibliografía en los que se haya evaluado la función visomotora en pacientes con síndrome 22q11.2DS con el test de Bender a pesar de ser un test fiable y de fácil aplicación (Bender, 2000). Sin embargo, existen otros estudios que han utilizado diversos test que evalúan habilidades visoespaciales en pacientes con la delección que encontraron disfunción (Swillen, 1999; Henry, 2002; Van Amelsvoort, 2004; Óskasdóttir, 2005; Zinkstok, 2005; Eliez,

2009). Asimismo, un estudio comparativo demostró peores habilidades visoespaciales y peor función visomotora en niños con el síndrome 22q11.2 DS que mostraban además un gran tamaño del efecto. (Vicari, 2012).

La capacidad visomotora tiene influencia directa en el desarrollo del aprendizaje por lo que es fundamental para el rendimiento académico en lectura y escritura tanto de letras como de números. También se ha demostrado la estrecha relación entre la capacidad visomotora y el rendimiento matemático (Hegarty, 1999; Smedt, 2009; Tosto, 2014). En nuestros pacientes la alteración visomotora podría explicar los bajos rendimientos mostrados por nuestros pacientes respecto al razonamiento perceptivo y al área de aritmética en el test de WISC-IV, lo que estaría justificado por la dificultad visomotora que presentaban.

La asociación del síndrome 22q11.2DS a los trastornos del aprendizaje ha sido consistentemente comunicada desde la primera descripción del cuadro donde todos los pacientes presentaban trastornos de aprendizaje (Shprintzen, 1978), las frecuencias posteriormente comunicadas oscilan entre el 80 y el 100% tanto de problemas de lectoescritura como de cálculo (Shprintzen, 2005; Öskardóttir, 2005; Basset, 2005; Campillo, 2011; Monteiro, 2014). En un estudio sobre población murciana de 10 pacientes, Campillo, en 2011 describió la presencia en todos ellos alteraciones en las adquisición de la lectoescritura que en el 80% era del tipo de retraso o desfase temporal lectoescritor y en el 75% de dificultad en la adquisición del cálculo básico.

En nuestra muestra todos los pacientes habían tenido historia de dificultades escolares aunque muy pocos habían sido evaluados a nivel escolar por los equipos de orientación psicopedagógica en las áreas de lectura, escritura y cálculo matemático.

La alta incidencia de trastornos del aprendizaje en estos pacientes consideramos que puede justificar la realización de evaluación sistemática de las áreas de lectura, escritura y cálculo matemático. Asimismo, creemos que realizar una intervención psicopedagógica en niños con trastornos del aprendizaje podría ser eficaz para evitar el fracaso escolar.

FACTORES ASOCIADOS CON LA PSICOPATOLOGÍA:

- En relación con el **sexo**, no encontramos diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto a la frecuencia de trastornos psiquiátricos excepto en el caso de la fobia simple que resultó más frecuente en mujeres. Algunos autores no observaron diferencias respecto a la psicopatología y el sexo de los pacientes (Schneider, 2014) mientras que otros encontraban mayor incidencia de trastorno de ansiedad en mujeres y de TDHA en varones (Tang, 2013).

-Nivel intelectual: no encontramos relación entre psicopatología y nivel intelectual aunque algunos estudios describen peor nivel intelectual en pacientes con esquizofrenia, pero sin diferencias de nivel en trastornos de ansiedad (Schneider, 2014; Klaasen, 2015). En la población general con bajo nivel intelectual se ha descrito mayor frecuencia de problemas mentales. En la población adulta con este síndrome ha sido descrita la asociación de peor nivel intelectual con la esquizofrenia, aunque no encontraba diferencias respecto a otros trastornos mentales (Schneider, 2014). La esquizofrenia produce un deterioro del nivel cognitivo a lo largo del curso de la enfermedad que podría explicar su asociación con el bajo nivel intelectual.

De acuerdo con lo descrito previamente, no encontramos relación entre psicopatología con el tipo de herencia, el tamaño de la mutación o la presencia de cardiopatía u otras anomalías físicas (Schneider, 2014; Yi, 2014). De modo que no hemos encontrado asociación entre la presencia de trastornos psiquiátricos y el tamaño de la deleción como también describe Basset (2011). No obstante la baja frecuencia de pacientes con deleciones parciales consideramos que dificulta el conocimiento de este aspecto.

La presencia de cardiopatía en nuestros pacientes o de otras anomalías físicas no se asociaron a la presentación de trastornos

psiquiátricos, lo que coincide por lo descrito en otros estudios (Schneider, 2014; Yi, 2014).

Los pacientes de nuestro estudio que habían sufrido mayor **número de cirugías cardíacas** presentaban más problemas sociales y puntuaciones más altas en el test visomotor de Bender. La cirugía cardíaca en población general se ha relacionado con alteraciones visomotoras y problemas de aprendizaje (Kouchoulos, 2012), sin embargo no hemos encontrado estudios previos en pacientes con el síndrome 22q11.2DS con los que comparar nuestros datos por lo que nuestro resultado podría ser un punto de partida para investigaciones posteriores

Ninguno de nuestros pacientes presentó **problemas de conducta** perturbadora en forma de conductas agresivas ni conductas desafiantes opositoras, coincidiendo con varios autores en la baja frecuencia de estos problemas (Papolos, 1996; Sobín, 2005b; Antshel, 2006; Scheider, 2014). Algunos estudios comparativos no encuentran diferencias de frecuencia de estos problemas respecto a pacientes controles sin la delección (Feinstein, 2001; Gothelf, 2007), aunque otros observan frecuencias mayores (Arnold, 2001; Feinstein, 2001; Jolin, 2009).

Los problemas de somatización en nuestra muestra se presentaron en el 15% de nuestros pacientes y todos ellos tenían diagnóstico de trastorno ansioso. No hemos encontrado este hecho descrito por otros autores con lo que no podemos comparar nuestros resultados, aunque otros autores demuestran más puntuación en los test que miden problemas de somatización (Aneja, 2007; Jansen, 2007). Además las frecuencias obtenidas suele duplicar las comunicadas respecto a la población general (APA, 2013).

Los problemas TDHA se presentaron en 5 pacientes (18,5%) frecuencias semejante a la comunicada por algunos autores (Sobín, 2005;

Monteiro, 2013), aunque resulta inferior a las publicadas por otros que llegan hasta el 40% (Arnold, 2001; Feinstein 2001; Lewandowsky, 2007; Green, 2009; Jolin, 2009; Shashi, 2012; Tang, 2013), posiblemente por haber utilizado distintos instrumentos de evaluación.

Por todo lo anteriormente expuesto, podemos afirmar que la incidencia de trastornos psiquiátricos en la etapa infantil es alta (81,5%). Los problemas de salud mental pueden deteriorar la funcionalidad de los pacientes con consecuencias negativas en la salud. Por lo tanto, consideramos que el equipo multidisciplinar que atiende a estos pacientes debe incluir al psiquiatra de niños y adolescentes.

La limitación más importante de nuestro estudio es el reducido tamaño de la muestra, aunque la baja incidencia de la enfermedad no permitió trabajar con una muestra mayor. Las series publicadas también son pequeñas salvo estudios colaborativos que incrementan el tamaño de la muestra pero estos presentan entre otros, el sesgo interevaluador y además en muchas ocasiones utilizan instrumentos de medida diferentes con lo que los resultados son poco comparables.

Resumiendo, podemos señalar que nuestro trabajo es el primer estudio a nivel nacional e internacional realizado con la metodología descrita en el material y métodos.

Hemos podido realizar la descripción completa del perfil cognitivo de los pacientes con el síndrome 22q11.DS, lo que consideramos que permite obtener un mayor conocimiento del fenotipo psicológico, así como la posibilidad de obtener intervenciones específicas para las áreas deficitarias concretas evidenciadas.

La demostración de la asociación de la capacidad cognitiva al tamaño de la delección, creemos que es un hallazgo de enorme relevancia por sus

implicaciones a nivel del pronóstico y de la planificación de la intervención psicopedagógica temprana.

Así mismo, la demostración de asociación entre los factores quirúrgicos y el déficit intelectual o a la alteración de la capacidad visomotora presentada por los pacientes y que son conjuntamente la base de los aprendizajes.

Dichos aspectos plantean la posibilidad de ampliar los conocimientos con futuras investigaciones sobre esta población y en poblaciones genéticamente homogéneas más amplias. La importancia de esta investigación es que permite conocer las manifestaciones psiquiátricas a nivel del perfil cognitivo y los trastornos mentales, así como algunos de los factores asociados a ellas. Una futura investigación podría estudiar el efecto de intervenciones específicas sobre la incidencia de los trastornos mentales de estos pacientes.

VIII. CONCLUSIONES

1. El cociente intelectual de los pacientes con el síndrome de delección 22q11.2 muestra discapacidad intelectual leve y un perfil cognitivo con peores rendimientos en los índices de comprensión verbal, de razonamiento perceptivo y en las subpruebas de figuras incompletas, cubos y aritmética. La discapacidad intelectual está asociada con las deleciones *de novo* y las completas de 3Mb y con cardiopatías quirúrgicas, el número de cirugías cardíacas, el número de cirugías cardíacas con circulación extracorpórea y el factor de riesgo prequirúrgico.

2. Estos pacientes presentan trastornos psiquiátricos en el 81,5%, siendo el más frecuente la ansiedad (56%), sobre todo la fobia simple (44%) y en las mujeres. Todos presentan alteración visomotora, que está en relación directa con el número de intervenciones cardíacas.

3. Estos pacientes presentan trastornos conductuales con poca frecuencia. El 15% tienen problemas de somatización y ansiedad asociada y el 19% presentan trastornos de hiperactividad (TDHA).

IX. BIBLIOGRAFÍA

Agnew-Blais JC, Buka SL, Fitzmaurice GM, et al. Early Childhood IQ Trajectories in Individuals Later Developing Schizophrenia and Affective Psychoses in the New England Family Studies. *Schizophrenia bulletin*, 2015; 41(4): 817-823.

Andrade DM, Krings T. K, Chow E, Kiehl T, Bassett A. Hippocampal Malrotation is Associated with Chromosome 22q11.2 Microdeletion. *Can J Neurol Sci*. 2013; 40: 652-656.

Aneja A, Fremont WP, Antshel KM, et al. Manic symptoms and behavioral dysregulation in youth with velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2007; 17(1): 105-114.

Angkustsiri K, Leckliter I, Tartaglia N, et al. An examination of the relationship of anxiety and intelligence to adaptive functioning in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of developmental and behavioral pediatrics*. 2012; 33(9): 713-20.

Antshel K, Hier B, Fremont W, et al. Predicting reading comprehension academic achievement in late adolescents with velo-cardio-facial (22q11.2 deletion) syndrome (VCFS): a longitudinal study. *Journal of intellectual disability research: JIDR*; 2014; 58(10): 926-39.

Antshel KM, Abdulsabur N, Roizen N, et al. Sex differences in cognitive functioning in velocardiofacial syndrome (VCFS). *Dev Neuropsychol*; 2005; 28: 849–69.

Antshel KM, Fremont W, Monuteaux MC, et al. Comparing ADHD in velocardiofacial syndrome to idiopathic ADHD, a preliminary study. *Journal of Attention Disorders* 2007; 11(1): 64-73.

Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ, et al. Major depressive disorder and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45: 596–603.

Antshel KM, Shprintzen R, Fremont W, et al. Cognitive and psychiatric predictors to psychosis in velocardiofacial syndrome: a 3 year follow-up study. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*; 2010; 49:333-334.

APA. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 edn APA, 2013 (DSM-5).

Armando M, Girardi P, Vicari S, et al. Adolescents at ultra –risk for psychotic symptoms and general functioning. *Schizophrenia Research* 2012; 139:151-156.

Arron K, Oliver C, Moss J, Berg K, Burbidge C. The prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behavior in genetics syndromes. *J Intellect Disabil Res* 2011; 55:109–120.

Baker K, Skuse D. Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: Psychopathology in an at-risk group. *Br J Psychiatry* 2005; 186:115–120.

Ballesta Martínez MJ, Guillén Navarro E, López Expósito I, et al. Revisión de 22 pacientes con síndrome de delección 22q11.2 deletion:espectro fenotípico.*Anales de pediatría* 2008; 4: 304-310.

Barriuso-Lapresa LM, Hernando-Arizaleta L, Rajmil L. Reference values of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) version for parents in the Spanish population, *Actas españolas de psiquiatria*; .2006; 42(2): 43-48.

Basset AS, Chow EWC ,Husted J, et al. Clinical features of adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Gen A* 2005; 138: 307-313.

Basset AS, Chow EWC, Weksberg R. Chromosomal abnormalities and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000; 97: 45-51.

Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *The Journal of pediatrics* 2011; 159(2): 332

Bearden CE, Woodin MF, Wang PP, et al. The neurocognitive phenotype of the 22q11.2 deletion syndrome: selective deficit in visual-spatial memory. Bearden CE, Woodin MF, Wang PP, Moss E, McDonald-McGinn D, Zackai E, Emmanuel B, Cannon TD. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2001; 23(4): 447-464.

Beaton EA, Simon TJ. How might stress contribute to increased risk for schizophrenia in children with chromosome22q11.2 deletion syndrome? *Neurodevelop Disord* 2011; 3:68–75.

Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatr Clin North Am* 2009;32:483–524

Bender, L. Test Gestáltico Visomotor. Barcelona: Paidós Ibérica 2000.

Beverly SE, Mc Donald-Mc Ginn D, Saitta S, Zackai E. The 22q11.2 deletion syndrome. *Adv Pediatra* 2001; 48:39-73.

Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al .A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003; 112(1): 101-7.

Briegel W, Schneider M, Schwab KO. 22q11. 2 deletion syndrome: Behaviour problem of children and adolescents and parental stress. *Child Care Health Dev* 2008; 34:795–800.

Burn J, Goodship J. Congenital heart disease. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds) Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics, 3d ed. Vol 1.Churchill Livingstone, New York,1996 : 767-828.

Burn J. (1999).Closing time for CATCH22. *J Med Genet*; 36:737-738.

Campbell, LE.; Swillen, A. The cognitive spectrum in velo-cardio-facial syndrome . In: Murphy, KC; Scambler, PJ ;(edit). *Velo-Cardio-Facial Syndrom*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005: 147-164.

Campillo Martínez, MD, Carretero Madrid LM, Guillén Navarro E, et al. Análisis de las características psicopedagógicas del alumnado con Síndrome de delección 22q11.2 en la Región de Murcia. *Revista de Atención Temprana*, 2011;11(1-2):1139-1170.

Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *The Journal of pediatrics* 2014; 164(6): 1475-1480.

Carey AH, Kelly D, Halford S. Molecular genetic study of the frequency of monosomy 22q11 in DiGeorge syndrome .*Am J Hum Genet* 1992; 51: 964-970.

Carlson C, Sirotkin H, Pandita R, et al. Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1997;61(3):620–629.

Cayler GG, Blumenfeld, CM, Anderson RL. Further studies of patients with the cardiofacial syndrome. *Chest* 1971; 60:161-5.

Cayler GG. An ``epidemic''of congenital facial paresis and heart disease. *Pediatrics* 1967; 40:666-668.

Cayler GG. Cardiofacial syndrome. *Arch Dis Child* 1969; 44:69-75.

Chow E, Ho AB, Wei C, et al. Association of Schizophrenia in 22q11.2 Deletion Syndrome and Gray Matter Volumetric Deficits in the Superior Temporal Gyrus . *Am J Psychiatry* 2011; 168(5): 522–529.

Chow EW, Bassett AS, Weksberg R. Velo-cardio-facial syndrome and psychotic disorders: implications for psychiatric genetics. *American journal of medical genetics* 1994; 54 (2): 107-112.

Cohen MM. Syndromes with cleft lip and cleft palate. *Cleft Palate J* 1978; 15: 306-28.

De Smedt B, Swillen A, Verschaffel L, Ghesquière P. Mathematical learning disabilities in children with 22q11.2 deletion syndrome: a review. *Developmental disabilities research reviews*. 2009; 15(1): 4-10.

Debbane M, Glaser B, David MK, Feinstein C, Eliez S. Psychotic symptoms in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: neuropsychological and behavioral implications. *Schizophr Res* 2006; 84 (2-3):187–193.

Dekker M. C, Koot H. M, van der Ende J, Verhulst, F. C. Emotional and behavioral problems in children and adolescents with and without intellectual disability. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2002;43(8), 1087–1098.

DeSmedt B, Devriendt K, Fryns JP, et al. Intellectual abilities in a large sample of children with velo-cardio-facial syndrome: an update. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51: 666–70.

Devriendt K, Fryns JP, Mortier G, et al. *Journal of medical genetics*. The annual incidence of Di George- velocardiofacial syndrome 1998; 35(9): 789-90.

DiBianco JM, Morley C, Al-Omar O. Nocturnal enuresis: A topic review and institution experience. *Avicenna journal of medicine*. 2014; 4(4): 77-86.

Driscoll D, Salvin J, Sellinger B, et al. Prevalence of 22q1 1 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis I .*Med Genet* 1993; 30: 813-817.

DSM-IV. Manual de diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales. First MB. Editorial Masson. 2001.

Duijff SN, Klaassen PWJ, De Veye HFNS, et al. Cognitive development in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry* 2012; 200:462–468.

Duijff SN, Klaassen PWJ, De Veye HFNS, et al. Cognitive and behavioral trajectories in 22q11DS from childhood into adolescence: A prospective 6-year follow-up study. *Res Dev Disabil* 2013; 34:2937–2945.

Edelmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. *Am J Hum Gene* 1999 ; 64:1076–8610.

Emerson E. Prevalence of psychiatric disorders in children and adolescents with and without intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2003; 47:51–58.

Esposito M, Carotenuto M, Roccella. MPrimary nocturnal enuresis and learning disability. *Minerva Pediatr*; 2011; 63(2):99–104

Esposito M, Gallai B, Parisi L, et al. Visomotor competencies and primary monosymptomatic nocturnal enuresis in prepubertal aged children *Neuropsychiatric disease and treatment*; 2013; 9: 921-926.

Evers L, Curfs L, Bakker J, et al. Serotonergic, noradrenergic and dopaminergic markers are related to cognitive function in adults with 22q11deletion syndrome. *Int J neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1159–1165.

Fabbro A, Rizzi E, Schneider M, Debbane M, Eliez S. Depression and anxiety disorders in children and adolescents with velo-cardio-facial syndrome (VCF). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012; 21:379–385.

Feinstein C, Eliez S, Blasey C, Reiss AL. Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biol Psychiatry* 2002; 51:312–318.

Fernandez L, Lapunzina P, Arjona D, et al. Comparative study of three diagnostic approaches (FISH, STRs and MLPA) in 30 patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Gene t* 2005; 68:373–378.

Fernández L, Lapunzina P, Pajares IL, et al. Higher frequency of uncommon 1.5-2 Mb deletions found in familial cases of 22q11.2 deletion syndrome *American journal of medical genetics* 2005; 136. (1): 71-5.

Fine SE, Weissman A, Gerdes M, et al. Autism spectrum disorders and symptoms in children with molecularly confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *J Autism Dev Disord* 2005; 35(4):461-470.

Fung WL, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 2015; 17(8): 599-609.

Furniss F, Biswas A, Gumber R, Singh N. Cognitive phenotype of velocardiofacial syndrome: a review. *Cognitive phenotype of velocardiofacial syndrome: a review .Research in Developmental Disabilities* 2011; 32 :2206–2213

Gerdes M, Solot C, Wang PP, et al. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics* 1999; 126B:116-121.

Glaser B, Debbane M, Hinard C, et al. No evidence for an effect of COMT Val158Met genotype on executive function in patients with 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2006; 163:537–539.

Godmuntz E, Clark BJ, Mitchel LE, et al. .Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 32(2):492-498.

Goldbert R, Marion R, Borderon M, et al. Phenotypic overlap between velo-cardio-facial syndrome and the DiGeorge sequence. *Am J Hum Genet* 1985; 37: A54.

Golding-Kushner K, Weller G, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: Language and psychological profiles. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental biology* 1985; 5(3):259-266.

Gothelf D, Presburger G, Zohar AH, et al. Obsessive–compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *Am J Med Genet B. Neuropsychiatr Genet* 2004; 126B: 99–105.

Gothelf D, Eliez S, Thompson T, et al. COMT genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Neuroscience* 2005; 8(11):1500-1502.

Gothelf D, Feinstein C, Thompson T, et al. Risk Factors for the Emergence of Psychotic Disorders in Adolescents With 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164:663-339.

Gothelf D, Schneider M, Green T, et al. Risk factors and the evolution of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal 2-site study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2013; 52(11): 1192-1203.

Gothelf D, Law A, Frisch A, et al. Biological effects of COMT haplotypes and psychosis risk in 22q11.2 deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 2014; 75(5): 406–413.

Green T, Gothelf D, Glaser B, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11. 2 Deletion) Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48:1060–1068.

Greenberg F. Digeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features *J Med Genet* 1993; 803-806.

Hall J. CATCH22. *J Med Genet*. 1993; 30: 801-802.

Hans SL, Auerbach JG, Styr B, Marcus J. Offspring of parents with schizophrenia: mental disorders during childhood and adolescence. *Schizophrenia Bulletin* 2004; 30:303–315.

Hedman AM, van Haren NE, van Baal CG, et al. IQ change over time in schizophrenia and healthy individuals: a meta-analysis. *Schizophrenia research* 2013; 146(1-3): 201-208.

Hegarty M, Kozhevnikov M. Types of visual-spatial representations and mathematical problem solving. *Journal of Educational Psychology* 1999; 91 (4), 684–689.

Hillebrand G, Siebert R, Simeoni E, Santer R. DiGeorge syndrome with discordant phenotype in monozygotic twins. *J Med Genet* 2000; 37(9):E23.

Ho JS, Radoeva PD, Jalbrzikowski M, et al. Deficits in Mental State Attributions in Individuals with 22q1 1.2 Deletion Syndrome (Velo-Cardio-Facial Syndrome). *Autism Research* 2012; 5(6):407-418.

Hooper SR, Curtiss K, Schoch K, et al. A longitudinal examination of the psychoeducational, neurocognitive, and psychiatric functioning in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Research in developmental disabilities* 2013; 34(5): 1758-69.

Jalali GR, Vorstman JA, Errami A, et al. Detailed analysis of 22q11.2 with a high density MLPA probe set. *Hum Mutat* 2008; 29(3):433–440.

Jalbrzikowski M, Carter C, Senturk D, et al. Social cognition in 22q11.2 microdeletion syndrome: relevance to psychosis? *Schizophr Res* 2012; 142(0):99-107.

Jang JH, Shin NY, Shim G, et al. Longitudinal patterns of social functioning and conversion to psychosis in subjects at ultra-high risk. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 2011; 45(9): 763-70.

Jansen PW, Duijff SN, Beemer FA, et al. Behavioral Problems in Relation to Intelligence in Children With 22q11.2 Deletion Syndrome: A Matched Control Study. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2007; 143A:574–580.

Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, *Tbx1*. *Nat Genet* 2001; 27:286–291.

Jolin EM, Weller RA, Jessani NR, et al. Affective disorders and other psychiatric diagnoses in children and adolescents with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Affect Disord* 2009; 119:177–180.

Karayiorgou M, Simon TJ, Gogos JA. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 402–16.

Kates WR, Miller AM, Abdulsabur N, et al. Temporal lobe anatomy and psychiatric symptoms in velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 587–95.

Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:980–988.

Kelly M. Recognizing and treating anxiety disorders in children. *Pediatr Ann* 2005; 34(2):147-150

Kinouchi A, Mori K, Ando M, Takao A. Facial appearance of patients with conotruncal anomalies. *Journal of Pediatric Neurology* 1976 ;17:84–87.

Kirkpatrick JA Jr, DiGeorge. Congenital absence of the thymus. *AM. The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine* 1968; 103 (1): 32-37.

Klaassen PW, Duijff SN, Sinnema G, et al. Behavioral phenotype in children with 22q11DS: agreement between parents and teachers. *Psychological assessment* 2015; 27(1):272-9

Koppitz EM. *Journal of clinical psychology*. The Bender Gestalt test for children: a normative study; 1960; 16: 432-435.

Kouchoukos NT, Blackstone EH. Postoperative Care. In: Kirklin/Barratt-Boyes (edit). *Eselsvier Saunders*; 2012: 215.

Kunwar A, Ramanathan S, Nelson J, et al. Cortical Gyrfication in Velo-Cardio-Facial (22q11.2 Deletion Syndrome): A Longitudinal Study. *Schizophrenia research* 2012; 137(1-3): 20-25.

Lajiness-O'Neill R, Beaulieu I, Asamoah A, Titus JB, et al. The neuropsychological phenotype of velocardiofacial syndrome (VCFS): relationship to psychopathology. *Archives of clinical neuropsychology* 2006; 21(2):175-184.

Lewandowski KE, Shashi V, Berry PM, Kwapil TR. Schizophrenic-like neurocognitive deficits in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Am J of Medical Genetics part B (Neuropsychiatric Genetics)*; 2007; 144B:27-36.

Lindsay EA. Chromosomal microletetions: dissecting del 22q11 syndrome *Nature reviews Genetics* 2001; 2(11):858-868.

Lord C, Rutter M, Goode S, et al. Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. *Journal of autism and developmental disorders*. 1989; 19(2):185-212.

MacCabe JH, Murray RM. Intellectual functioning in schizophrenia: a marker of neurodevelopmental damage? *J Intellect Disabil Res*; 2004: 48:519-523.

Mahle W T. Neurologic and cognitive outcomes in children with congenital heart disease. *Current opinion in pediatrics* 2001; 13(5): 482-6.

Matsuoka R, Takao A, Kimura M, et al. Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11.2. *Am J Med Genet* 1994; 53:2 85-289.

McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, et al. Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *American journal of medical genetics* 1995; 59(1): 103-13.

McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, et al. The Philadelphia story: The 22q11.2 deletion: Report on 250 patients. *Genet Couns* 1999; 10:11–24.

McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, et al. The 22q11.2 deletion: Screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 81 patients. *Genet Test* (1997b); 1:99-108.

McDonald-McGinn DM, Reilly A, Wallgren-Pettersson C, et al. Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *American journal of medical genetics*. (2006 a); 140(8): 906-9.

McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge syndrome/Velocardiofacial syndrome). *Medicine*; 2011; 90:1–18.

Michaelovsky E, Gothelf D, Korostishevsky M, et al. Association between a common haplotype in the COMT gene region and psychiatric disorders in individuals with 22q11.2DS. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008; 11(3):351-63.

Momma K, Takao A, Matsuoka R, et al. Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11.2 deletion in adolescents and young adults. *Genetics in Medicine* 2001;3(1):56–60.

Monks S, Niarchou M, Davies AR, et al. Further evidence for high rates of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophrenia research* 2014; 153(1-3): 231-6.

Monteiro FP, Vieira TP, Sgardioli IC, et al. Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphic evaluation of 194 individuals and review of the literature. *European journal of pediatrics* 2013; 172(7): 927-45.

Moss EM, Batshaw ML, Solot CB, et al. Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: A complex pattern. *The Journal of pediatrics*. 1999; 134(2): 193-198.

Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 940–945.

Murphy KC. (2002). Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet* 2002; 359. (9304) 426-30.

Nestler EJ, Peña CJ, Kundakovic M, et al. Epigenetic Basis of Mental Illness The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry. 2015 Oct 8. Avance on-line.

Nikil P, Jatinder S, Minhas M, Chung E. The Presence of New MRI Lesions and Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Systematic Review. Article first published online: 22 SEP 2015. DOI:10.1111/jocs.12643. Journal of Cardiac Surgery; XX:1-5.

Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdóttir S, Gillberg C. Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome. Res Dev Disabil 2009; 30:763–773.

Óskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. Eur J Pediatr. 2005; 164: 146–153.

Oskarsdóttir S, Belfrage M, Sandstedt E, Viggedal G, Uvebrant P. (2005) .Disabilities and cognition in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome Developmental medicine and child neurology; 47(3): 177-184.

Ousley OY, Smearman E, Fernandez-Carriba S, et al. Axis I psychiatric diagnoses in adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome. European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists 2013; 28(7): 417-22.

Papangeli I, Scambler P. The 2q11 deletion: DiGeorge and velocardiofacial syndromes and the role of TBX1. Interdiscip Rev Dev Biol. 2013; 2:393–40310 .

Papolos DF, Faedda GL, Veit S, et al. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder?. Am J Psychiatry; 1996; 153:1541-1547.

Philip N, Bassett A. Cognitive, behavioural and psychiatric phenotype in 22q11.2 deletion syndrome. Behav Genet; 2011; 41:403–412.

Powis L, Oliver C. The prevalence of aggression in genetic syndromes: A review. Res Dev Disabil; 2014; 35:1051–1071.

Rauch A, Zink S, Zweier C, et al. Systematic assessment of atypical deletions reveals genotype-phenotype correlation in 22q11.2. Journal of medical genetics 2005; 42(11): 871-876.

Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *The Journal of Pediatrics* 2005; 147(1):90–96.

Rubio JM, Sanjuán J, Flórez-Salamanca L, Cuesta MJ. Schizophrenia research. Examining the course of hallucinatory experiences in children and adolescents: a systematic review; 2012; 138(2-3): 248-54

Sandrin-Garcia P, Abramides DV, Martelli LR, et al. Typical phenotypic spectrum of velocardiofacial syndrome occurs independently of deletion size in chromosome 22q11.2. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2007; 303(1-2):9-17.

Scambler P J, Kelly D, Lindsay E, et al. Velo-cardio-Facial Syndrome Associated with Chromosome 22 Deletions Encapsulating The DiGeorge Locus. *The Lancet* 1992; 9 (339): 1138-1139.

Schaer M, Schmitt JE, Glaser B, et al. Abnormal patterns of cortical gyrification in velo-cardio-facial syndrome (deletion 22q11.2): an MRI study *Psychiatry research* 2006; 146(1): 1-11.

Schoch K, Harrell W, Hooper SR, et al. Applicability of the nonverbal learning disability paradigm for children with 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of learning disabilities* 2014; 47(2): 153-66.

Scott DA, Evered LA, Silbert BS. Cardiac surgery, the brain, and inflammation. *The Journal of extra-corporeal technology* 2014; 46(1): 15-22

Sedlackova E. The syndrome of the congenitally shortened velum. The dual innervation of the soft palate. *Folia Phoniatria et Logopaedica* 1967;19(6):441–450.

Sedlačková E.. The syndrome of the congenitally shortening of the soft palate. *Casopis Lekarů Ceskych* 1955; 94:1304–1307.

Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11. 2 deletion syndrome: Genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 489–501.

Shashi V, Keshavan M, Kaczorowski J, et al. Socioeconomic status and psychological function in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: implications for genetic counseling. *Journal of genetic counseling*. ISSN 1059-7700. 2010; 19(5): 535-44.

Shashi V, Veerapandiyan A, Schoch K, et al. Social skills and associated psychopathology in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: implications for interventions *Journal of intellectual disability research* 2012; 56(9): 865-78.

Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ. Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*; 1992; 42:141–142.

Shprintzen RJ, Goldberg R, Young D. The velo-cardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis. *Pediatrics* 1981; 67;167–172.

Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *The Cleft Palate Journal* 1978; 15(1):56–62.

Shprintzen RJ, Morrow B, Kucherlapati R. Vascular anomalies may explain many of the features of velocardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet*; 1997; 61:34A.

Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, et al. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *American Journal of Medical Genetics*; 1985; 20(4):585–595.

Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioral phenotype. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2000; 6(2):142–147.

Shprintzen RJ. Velocardiofacial syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*; 2000b; 33:1217–1240.

Shprintzen RJ. Velocardiofacial syndrome. *Current Opinions in Pediatrics*; 2005a; 17:725–730.

Shprintzen, RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In: Cassidy, SB.; Allanson, J., editors. *Management of Genetic Syndromes*. Vol. 2. New York: Wiley-Liss; 2005b. p. 615-632.

Shprintzen RJ. Velocardiofacial syndrome. *Prog Pediatr Cardiol*; 2005c; 20:187–193.

Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Developmental Disabilities Research Reviews*; 2008; 14(1):3–10.

Simon TJ, Bearden CE, Mc-Ginn DM, et al. Visospatial and numerical cognitive deficits in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Cortex*, 2005; 41(2):145–155.

Simon TJ, Bish JP, Bearden CE, et al. Development and psychopathology. 2005; 17(3):753–784.

Smith DW. Recognizable patterns of human malformation. In: Saunders WB; editors. Philadelphia. 1982: 194.

Sobin C, Kiley-Brabeck K, Daniels S, et al. Neuropsychological characteristics of children with the 22q11 Deletion Syndrome: a descriptive analysis *Child neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*; 2005; 11(1): 39-53.

Sporn A, Addington A, Reiss AL, et al. 22q11 deletion syndrome in childhood onset schizophrenia: an update. *Molecular Psychiatry*; 2004; 9: 225–226.

Squarcione C, Torti Mc, Di Fabio F, et al. 22q11 deletion síndrome: a review of the neuropsychiatric features and their neurobiological basis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*; 2013; 9: 1873-1884.

Stephenson DD, Beaton EA, Weems CF, et al. Identifying patterns of anxiety and depression in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: comorbidity predicts behavioral difficulties and impaired functional communications *Behavioural brain research*; 2015; 276: 190-198.

Strong WB. Familial syndrome of right-sided aortic arch, mental deficiency, and facial dysmorphism. *The Journal of Pediatrics*; 1968; 73(6):882–888.

Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Driscoll DA, et al. Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 1999; 6(6): 906-11.

Sullivan KE. The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2004; 4(6): 505-12.

Swillen A, Devriendt K, Legius E, et al. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *Journal of Medical Genetics* 1997; 34(6):453–458.

Swillen A, Devriendt K, Legius E, et al. The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome. (VCFS): From infancy to adolescence. *Genetic Counseling*; 1999; 10(1):79–88.

Swillen A, McDonald-Ginn DM. Developmental Trajectories in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet; Part C*, 2015; 169(2): 172-81.

Tang SX, Yi JJ, Calkins ME, et al. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. *Psychological medicine*; 2014; 44(6): 1267-77.

Tosto M.G, Hanscombe K.B, Haworth, C, et al. Why do spatial abilities predict mathematical performance?. *Developmental Science*, 2014; 17: 462-470.

Ulloa S, Ortiz F, Higuera I, et al. Estudio de fiabilidad interevaluador de la versión en español de la entrevista Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr*. 2006; 1(34):36-40.

Vicari S, Mantovan M, Addona F, et al. Behavior genetics. Neuropsychological profile of Italian children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome with and without intellectual disability, 2012; 42(2): 287-98.

Vorstman JA, Morcus ME, Duijff SN, et al. The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45(9):1104-13

Vorstman JA, Chow EW, Ophoff RA, et al. Association of the PIK4CA schizophrenia-susceptibility gene in adults with the 22q11.2 deletion syndrome *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 2009; 150B (3): 430-3.

Vorstman JA, Breetvelt E, Thode Kirstin, et al. Expression of autism spectrum and schizophrenia in patients with a 22q11.2 deletion. *Schizophrenia research*; 2013; 143(1):55-59.

Vorstman JA, Breetvelt E, Duijff S, et al. The International 22q11. 2 Brain Behavior Syndrome Consortium. A cognitive decline precedes the onset of psychosis in patients with the 22q11. 2 deletion syndrome. *JAMA psychiatry*; 2015; 72 (4): 377-85.

Wadey R, Daw S, Wickremasinghe A. et al. Isolation of a new marker and conserved sequences close to the DiGeorge syndrome marker HP500(D22S134). *Journal of Medical Genetics*; 1993; 30(10); 818-821.

Williams HJ, Monks S, Murphy KC, et al. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*; 2013; 162B (2): 177-82.

Williams MA, Shprintzen RJ, Goldberg RB. Male-to-male transmission of the velo-cardio-facial syndrome: A case report and review of 60 cases. *J Craniofac Genet Devel Biol*; 1985;5: 175–180

Wilson DI, Burn J, Scambler P, et al. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *Journal of medical genetics*; 1993: 30(10): 852-856.

WISC-IV. Escala de inteligencia de Wechler para niños. Adaptación española. TEA Ediciones S. A. Madrid 2005.

Woodin M, Wang PP, Aleman D, et al. Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*; 2001;3(1):34-39.

Wray E, Shashi V, Schoch K, et al. Discrepancies in Parent and Teacher Ratings of Social-Behavioral Functioning of Children with Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: Implications for Assessment. *Am J Intellect Dev Disabil*; 2013;118(5): 339–352.

Yan W, Jacobsen LK, Krasnewich DM, et al. Chromosome 22q11.2 Interstitial deletions among childhood-onset schizophrenics and "multidimensionally impaired". *American journal of medical genetics*; 1998: 81(1): 41-3.

Yi JJ, Tang SX, McDonald-McGinn DM, et al. Contribution of congenital heart disease to neuropsychiatric outcome in school-age children with 22q11.2 deletion síndrome. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*; 2014;165B (2): 137-47.

Yuen T, Chow EW, Silversides CK, et al. Premorbid adjustment and schizophrenia in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophrenia research*; 2013;151(1-3): 221-225.

Zarchi O, Carmel M, Avni C, et al. Schizophrenia-like neurophysiological abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome and their association to COMT and PRODH genotypes. *Journal of psychiatric research*; 2013;47(11): 1623-1629.

BASES DE DATOS CONSULTADAS:

OMIM : www.ncbi.nlm.nih.gov/omim .On line mendelian inheritance in man. Last updated on: 2015-10-26 .

ORPHANET: www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=E .The portal for rare diseases and orphan drugs. Last updated on: 2015-10-27

GENEREVIEWS: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116/. Last Update on: 2013-2- 28.