



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
U.M.A.E. HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

**EPIDEMIOLOGIA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ASOCIADAS A SÍNDROMES
GENÉTICOS EN EL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CMN SIGLO XXI
EN EL PERIODO 2011-2018**

Para obtener el grado de:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

Presenta Tesista:

DR. JOSÉ LUIS ARGÜELLES REYNOSO

Residente de Tercer Año de la especialidad de Cardiología.

U.M.A.E. Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

E-mail: jlarguellesr@gmail.com

Teléfono: (044 55) 66959081

Tutor:

DRA. LUCELLI YÁÑEZ GUTIÉRREZ

Cardióloga, Adscrita al Servicio de Cardiopatías Congénitas

U.M.A.E. Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

E-mail: lucelli.yanez@imss.gob.mx

Teléfono: 56276900 ext 22203

Tutor:

DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ

Cardiólogo pediatra. Adscrito al Servicio de Cardiopatías Congénitas

UMA E Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

e-mail: horaciomarquez84@hotmail.com

Teléfono: 56276900 ext 22203

LUGAR DONDE SE LLEVARÁ A CABO EL ESTUDIO:

Servicio de Cardiopatías Congénitas

U.M.A.E. Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

CIUDAD DE MÉXICO , OCTUBRE DE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. GUILLERMO SATURNO CHIU

Director General
U.M.A.E. Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. SERGIO R. CLAIRE GUZMÁN

Director Médico
U.M.A.E. Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ

Director e Educación e Investigación en Salud
U.M.A.E. Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. KARINA LUPERCIO MORA

Jefe de la División de Educación en Salud
U.M.A.E. Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. LUCELLI YAÑEZ GUTIÉRREZ

Tutor de Tesis
U.M.A.E. Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. HORACIO MARQUEZ GONZALEZ

Tutor de Tesis
U.M.A.E. Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

*Para mi familia , eterno pilar y razón,
me faltan palabras para expresar mi
gratitud y el amor que tengo por
ustedes.*

*Para mis mentores , voluntarios e
involuntarios.*

*Para aquellos que desde el principio
convirtieron esta experiencia en una
grata aventura y durante el viaje se
transformaron en familia.*



CONTENIDO

RESUMEN.....	5
MARCO TEÓRICO.	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	24
JUSTIFICACIÓN	25
HIPÓTESIS.	26
OBJETIVOS.	27
MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	29
MUESTRA	31
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	32
PROCEDIMIENTO.....	33
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	34
RECURSOS PARA EL ESTUDIO.	35
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	36
RESULTADOS.....	37
DISCUSIÓN.	40
CONCLUSIONES.....	42
BIBLIOGRAFIA.....	43

RESUMEN.

Introducción. Las cardiopatías congénitas ocupan un lugar estelar dentro de los defectos al nacimiento, por su prevalencia e impacto en el pronóstico vital y calidad de vida de los pacientes. Dentro de este universo se estima que el 30% de dichos defectos se encuentran asociados a síndromes genéticos con múltiples manifestaciones extracardiacas ⁽¹⁾, compartiendo mecanismos de genética molecular y estableciendo una estrecha relación en el abordaje y tratamiento, con diversos matices respecto su manejo en comparación con estas cardiopatías en el resto de la población tanto por su abordaje quirúrgico como por su pronóstico y manejo de comorbilidades.

Objetivo. Describir la prevalencia y pronóstico de las cardiopatías congénitas dentro del universo de pacientes con síndromes genéticos tratados en el Servicio de Cardiopatías Congénitas del Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos. De la base de datos interna del servicio de cardiopatías congénitas se seleccionarán pacientes con antecedente de síndromes genéticos que han sido abordados y tratados en el servicio. Se revisaron los expedientes físicos y electrónicos correspondientes, y se obtuvieron los datos relevantes.

Análisis estadístico. El análisis estadístico de las variables cuantitativas continuas y discretas se expresará en medias, desviación estándar y medianas, de acuerdo a su distribución. Se utilizó el Programa SPSS V 25 para su procesamiento.

Experiencia del grupo: el servicio de cardiopatías congénitas tiene a su cargo todos los pacientes con Síndromes genéticos dentro de este hospital, se cuenta con el conocimiento y los recursos para llevar a cabo la investigación.

Palabras clave: Síndrome de Down, Síndrome de Marfán, Síndrome de Turner, Síndrome de Noonan, Síndrome de Williams, Comunicación interauricular, Comunicación interventricular, persistencia de conducto arterioso, defectos de canal atrioventricular, Coartación aórtica, estenosis valvular pulmonar, estenosis valvular aórtica.

MARCO TEÓRICO.

Las cardiopatías congénitas ocupan un lugar estelar dentro de los defectos al nacimiento, por su prevalencia e impacto en el pronóstico vital y calidad de vida de los pacientes. Dentro de este universo se estima que el 30% de dichos defectos se encuentran asociados a síndromes genéticos con múltiples manifestaciones extracardiacas (1), compartiendo mecanismos de genética molecular y estableciendo una estrecha relación en el abordaje y tratamiento, con diversos matices respecto su manejo en comparación con estas cardiopatías en el resto de la población tanto por su abordaje quirúrgico como por su pronóstico y manejo de comorbilidades.

Algunos autores como clásicos Clark et al definen el desarrollo de las cardiopatías congénitas en 6 grupos de alteraciones; **Migración del tejido ectodérmico**: las anomalías en la migración de las células de la cresta neural a través de los vasos de los arcos bronquiales provoca malformaciones conotruncales y del arco aórtico; **Flujo sanguíneo intracardiaco**: el flujo sanguíneo genera estímulos epigenéticos para el desarrollo cardíaco, tanto en masa como en forma, alteraciones en el flujo pueden provocar defectos septales y defectos obstructivos; **Muerte celular**: mecanismos de apoptosis regulan el remodelado necesario para la formación de las cavidades cardíacas y las alteraciones en estos mecanismos resultan en defectos septales y valvulares; **Matriz Extracelular**: forma los cojinetes cardíacos, fundamentales para el proceso de septación y formación de las válvulas atrioventriculares, produciendo defectos del canal AV en caso de alteración. **Crecimiento dirigido**: La inserción de las venas pulmonares en la aurícula izquierda, depende de sofisticados mecanismos quimiotácticos de interacción tisular, alteraciones en los mismos producen anomalías en el retorno venoso pulmonar; **Situs y plegamiento del asa cardíaca**: el asa cardíaca y el determinación del posicionamiento derecho-izquierdo en el corazón conllevan sofisticados mecanismos de señalamiento con intervención de múltiples genes, anomalías en este proceso provocan síndromes de heterotaxia con isomorfismos(2).

Tabla I CLASIFICACIÓN PATOGENÉTICA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS	
Grupo I Anormalidades en migración del tejido ectodérmico <ul style="list-style-type: none"> • Doble arco aórtico • Arco aórtico interrumpido tipo B • Transposición de grandes vasos • Tronco arterial común • Ventana aórtico-pulmonar • Atresia pulmonar con defecto septal ventricular • Tetralogía de Fallot • Doble salida del ventrículo derecho • Defecto septal ventricular subarterial 	Grupo III Muerte celular anormal <ul style="list-style-type: none"> • Defecto septal ventricular muscular • Malformación de Ebstein de la válvula tricúspide
	Grupo IV Anormalidades de la matriz extracelular <ul style="list-style-type: none"> • Defecto septal auricular tipo ostium primum • Defecto de canal atrioventricular • Displasia de válvula pulmonar/aórtica
	Grupo V Anormalidades en el crecimiento dirigido <ul style="list-style-type: none"> • Retorno venoso anómalo parcial / total • Cor triatriatum
GRUPO II Flujo sanguíneo intracardiaco anormal <ul style="list-style-type: none"> • Defecto septal ventricular perimembranoso • Válvula aórtica bicúspide • Coartación aórtica • Arco aórtico interrumpido tipo A • Ventrículo izquierdo hipoplásico • Defecto septal auricular tipo ostium secundum • Estenosis valvular pulmonar • Atresia valvular pulmonar con septum intacto 	Grupo VI Situs y plegamiento del asa cardíaca <ul style="list-style-type: none"> • Heterotaxia • Transposición de grandes vasos

Modificado de Clark EB. Mechanisms in the pathogenesis of congenital heart defects. In: Pierpont ME, Moller J: The Genetics of Cardiovascular Disease. Boston, MA, Martinus-Nijhoff, 1986

A continuación se realiza una breve descripción de las cardiopatías congénitas con mayor asociación epidemiológica con los síndromes genéticos de acuerdo a la literatura internacional.

Comunicación Interauricular (CIA).

La Comunicación Interauricular tiene una incidencia aproximada de 1 a 2 casos por cada 1,000 nacidos vivos ⁽³⁾. Se clasifica según su localización la cual manifiesta el proceso embriológico que originó el defecto.

- Ostium secundum : 80% de los casos , localizado en la región de la fosa oval y sus alrededores.
- Ostium primum : 15 % de los casos , localizado cercano a la cruz, con malformaciones concomitantes de las válvulas AV resultando en distintos grados de insuficiencia .
- Seno venoso superior : 4% de los casos , relacionado con conexión parcial o completa de las venas pulmonares a la vena cava superior (aurícula derecha).
- Seno venoso inferior: < 1% de los casos , localizada cercana a la vena cava inferior.
- Seno coronario: <1% de los casos , con ausencia de la pared entre el seno coronario y la aurícula izquierda⁽⁴⁾.

Cuadro clínico:

Los pacientes pueden permanecer asintomáticos hasta la edad adulta cuando aparece deterioro de su clase funcional por disnea , así como palpitaciones (secundario a arritmias supraventriculares) y en últimas instancias de la historia natural del padecimiento , infecciones respiratorias de repetición y falla ventricular derecha secundaria a Hipertensión pulmonar la cual puede llegar a invertir el flujo del cortocircuito conformando el Síndrome de Eisenmenger. Las arritmias supraventriculares (fibrilación auricular y flutter auricular principalmente) se hacen más frecuentes a edad avanzada con los embolismo paroxísticos que acompañan a dichas arritmias⁽⁴⁾.

Exploración física:

Los datos exploratorios pueden variar según el tamaño del defecto , la localización y el gradiente interauricular existente; a la palpación el crecimiento arterial pulmonar puede provocar un impulso en el borde paraesternal superior, un ventrículo derecho hipertrófico e hiperdinámico provoca un impulso en el borde esternal izquierdo cercano a al área subxifoidea . a la auscultación se encuentra un soplo sistólico por hiperflujo en foco pulmonar con desdoblamiento fijo del segundo ruido y en caso de hipertensión pulmonar se escucha un reforzamiento del componente pulmonar del segundo ruido ⁽⁵⁾.

Diagnóstico:

El electrocardiograma puede mostrar bloqueo incompleto de rama derecha y la radiografía de tórax mostrara hiperflujo pulmonar , la clave para el diagnóstico se encuentra en el ecocardiograma, proporcionando información sobre el tamaño y localización del defecto, los bordes del mismo y la cuantificación de flujos para las decisiones terapéuticas , permite además descartar defectos asociados y confirmar la conexión venosa pulmonar. La tomografía computarizada y la resonancia magnética son de utilidad en caso de que la información del ecocardiograma sea insuficiente , sobre todo al respecto de la sobrecarga de volumen del ventrículo derecho y la conexión de las venas pulmonares. El cateterismo cardiaco en el abordaje diagnóstico encuentra su utilidad en la valoración de la reactividad pulmonar con vasodilatadores como el óxido nítrico para ver la reversibilidad de la presión pulmonar y la probable respuesta al cierre del defecto ^(4,5).

Tratamiento:

En pacientes lactantes con defectos < 6mm se puede esperar cierre espontaneo del defecto y si la cardiopatía es bien tolerada se puede retrasar su cierre hasta los 4 años de edad. El cierre percutáneo mediante dispositivo ocluser (p. ej. Amplatzer) del defecto se ha convertido en la primera opción de tratamiento en comunicación auricular tipo ostium secundum cuando la morfología es óptima (diámetro < 38mm y bordes > 5mm excepto el borde aórtico) siendo el caso en cerca del 80%

de los pacientes. Según los reportes es un procedimiento seguro con complicaciones mayores < 1% de los casos y requiriendo terapia antiagregante con ASA por 6 meses. La cirugía estará indicada en defectos con malos bordes, defectos > 38mm y con repercusión hemodinámica importante (QP:QS >1.5:1), en pacientes con arritmias supraventriculares la crío o radioablación debe ser considerada durante el procedimiento^(4,5).

Comunicación interventricular (CIV).

Los defectos septales ventriculares son una de las cardiopatías congénitas más comunes y como hallazgo en solitario algunos reportes la colocan como el defecto más común si la aorta bivalva no es tomada en consideración, su incidencia mundial es de entre 1.5 a 2.5 casos por cada 1,000 nacidos vivos siendo su cierre espontáneo un hallazgo frecuente. Según su localización los defectos pueden ser divididos en 4 grupos⁽⁴⁾.

- Perimembranoso: 80% de los casos, localizados en la porción membranosa del septum. Los aneurismas del septum membranoso pueden producir un cierre espontáneo parcial o total.
- Muscular: 15-20 % de los casos, completamente rodeados de músculo con varias localizaciones y pudiendo ser múltiples, el cierre espontáneo es particularmente frecuente.
- Subarterial: 5% de los casos, localizado por debajo de las válvulas semilunares, frecuentemente asociados con insuficiencia aórtica progresiva.
- Defectos de canal AV: manifestación asociada a Síndrome de Down.

Cuadro clínico:

Este es variable según el tamaño del defecto, la localización del mismo, las resistencias pulmonares y la afección de la función valvular aórtica. Puede variar desde el escenario del lactante asintomático que tienden al cierre espontáneo, pasando al lactante sintomático con datos de insuficiencia cardíaca al nacimiento, disnea con alimentación en pausas y retraso del crecimiento y pobre ganancia ponderal. Cuando existe asociación con hipertensión arterial pulmonar inicialmente el cuadro clínico será el de esta hasta que se produzca Síndrome de Eisenmenger y tras la inversión del corto circuito aparezca la cianosis y acropaquias. En los defectos subarteriales y por efecto Venturi, el prolapso de la válvula aórtica tornaría el cuadro clínico al de la insuficiencia aórtica⁽⁵⁾.

Exploración Física:

En cuanto a la exploración lo más llamativo son los hallazgos auscultatorios, los cuales dependen del tamaño, la localización y la asociación con hipertensión pulmonar; en las CIV pequeñas membranosas se encontrará un soplo protosistólico suave y con escasa irradiación, en la CIV pequeña muscular (tipo Roger) se escucha un soplo sistólico de gran intensidad e irradiación excéntrica, en las CIV grandes con hipertensión pulmonar dependerá de las resistencias pulmonares, cuando estas no se encuentren incrementadas y exista un flujo pulmonar elevado se encontrará un solo holosistólico en barra, en mesocardio con irradiación excéntrica con probable retumbo mitral por hiperflujo, en cambio con un importante incremento de las resistencias vasculares pulmonares la intensidad del soplo se reduce hasta su desaparición por el equilibrio de presiones en las dos cavidades⁽⁵⁾.

Diagnóstico:

El electrocardiograma puede mostrar datos de crecimiento y sobrecarga de cavidades izquierdas y en fases tardías de cavidades derechas, la radiografía con datos de cardiomegalia a expensas de cavidades izquierdas e hiperflujo pulmonar. De nueva cuenta el método de elección es el ecocardiograma, dando el diagnóstico y la severidad de la enfermedad, localización, número, tamaño y gradiente de los defectos, presión arterial estimada y datos de sobrecarga de volumen así como la coexistencia de insuficiencia aórtica. La Resonancia magnética ayudaría en caso de que la información sobre la sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo y la cuantificación del

cortocircuito sea insuficiente. El cateterismo encuentra su utilidad en la cuantificación de las resistencias vasculares pulmonares^(4,5).

Tratamiento :

El cierre está indicado en pacientes con síntomas atribuibles al defecto sin enfermedad pulmonar severa así como pacientes asintomáticos con datos de sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo (indicación IC) , los pacientes con antecedente de endocarditis infecciosa o insuficiencia aórtica deben ser considerados para cierre (Indicación IIaC), cuando se encuentra síndrome de Eisenmenger o al contrario cuando la CIV es pequeña y sin repercusión , el cierre no está indicado (Indicación IIIc). El cierre quirúrgico (mediante parche pericárdico) es el tratamiento de elección con mortalidad < 2% y buenos resultados a largo plazo, el cierre percutáneo puede ser considerado en centros con experiencia en pacientes con riesgo quirúrgico elevado⁽⁴⁾.

Defectos del canal atrioventricular .

Los defectos del canal auriculoventricular o de los cojines endocárdicos involucran el septum interauricular , el septum interventricular o ambos pudiendo afectar de igual forma las valvulas auriculoventriculares. Representan el 3-5% de las cardiopatías congénitas con una incidencia mundial de 0.2 casos por cada 1,000 nacidos vivos, el diagnóstico prenatal con posterior interrupción del embarazo a reducido su incidencia . Se puede dividir en cuatro grandes grupos⁽⁵⁾.

- Parcial: Limitados al septum interauricular con CIA tipo ostium primum y lesiones de la válvula mitral por falta de tejido de la valva septal.
- Completo (canal AV común): Con CIA tipo ostium primum y CIV membranosa de la vía de entrada y una sola válvula AV común (con 5 valvas , dos anterosuperiores , dos laterales y una posterior común) que comunica dos aurículas con dos ventrículos.
- Intermedio : Existe una pequeña fusión de las valvas anterior y posterior de la válvula AV común dividiéndola en un componente mitral y otro tricuspídeo.
- Desbalanceado: Uno de los ventrículos es hipoplásico (comúnmente el izquierdo) y el otro recibe gran parte de la válvula AV común.

TABLA 1 – CLASIFICACIÓN DE RASTELLI DEL CANAL AURICULOVENTRICULAR	
TIPO A	75% de los casos. La valva anterosuperior tiene una completa división por encima de la cresta del septo en dos componentes, derecho e izquierdo, que se insertan a través de sus cuerdas tendinosas sobre la cresta del tabique ventricular, con comunicación interventricular a través de espacios intercordales.
TIPO B	Es la forma menos frecuente. La inserción de esas valvas se establece en un músculo papilar situado en la unión del tabique ventricular con la pared libre del ventrículo derecho, y la valva anterosuperior izquierda pasa como puente por encima de la comunicación interventricular.
TIPO C	Abarca aproximadamente al 25% de los casos. Es la forma más comúnmente asociada a la tetralogía de Fallot. La inserción de las valvas anterosuperior izquierda (valva puente) y derecha se insertan en un músculo papilar de la pared libre del ventrículo derecho y esta valva "puente" se ubica por encima de la comunicación interventricular

Modificado de Rastelli G, Kirklin JW, Titus JL , Anatomic observations on complete form of persistent common atrioventricular canal with special reference to atrioventricular valves. Mayo Clin Proc. 1966 May;41(5):296-308.

Cuadro clínico:

Este depende de la edad de presentación , el tamaño del defecto y el daño valvular asociado, en pacientes lactantes con sobrecarga de volumen se desarrollaran síntomas de insuficiencia cardiaca, conforme se elevan las resistencias pulmonares esta sobrecarga de volumen disminuye y existe una mejoría relativa hasta la instauración de los síntomas de hipertensión pulmonar y el síndrome de Eisenmenger con instauración de cianosis y acropaquias⁽⁵⁾.

Exploración física :

En los defectos completos se puede encontrar un precordio hiperactivo, con soplo sistólico pulmonar por hiperflujo y posterior reforzamiento del componente pulmonar del segundo ruido al desarrollo de la hipertensión pulmonar, datos de falla cardiaca derecha como edema y hepatomegalia y cianosis progresiva. En los defectos parciales la exploración corresponderá a la de la CIA junto con la insuficiencia mitral.

Diagnóstico:

El electrocardiograma puede mostrar prolongación del PR, eje desviado a la izquierda con S en DIII y AVF y R en AVR, la radiografía con datos de cardiomegalia e grado variable e hiperflujo pulmonar. De nueva cuenta el método de elección es el ecocardiograma tanto para diagnóstico como para seguimiento, dando características del defecto, de las válvulas AV y de las conexiones, la dirección y el gradiente de cortocircuito, la función ventricular y la Presión pulmonar estimada. De igual forma la Resonancia magnética ayudaría en caso de que la información sobre la sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo y la cuantificación del cortocircuito sea insuficiente y el cateterismo encuentra su utilidad en la cuantificación de las resistencias vasculares pulmonares (4,5).

Tratamiento :

El manejo farmacológico de la insuficiencia cardiaca a base de B bloqueador, IECA, digoxina y diuréticos es habitual como tratamiento de sostén pero el tratamiento es quirúrgico dado que el tratamiento percutáneo no es factible, debe realizarse antes del desarrollo de la hipertensión pulmonar y está indicado antes de los 6 meses de edad, en pacientes sintomáticos menores de 6 meses están indicados procedimientos paliativos como el bandaje pulmonar. La sobrevida en la clínica Mayo a 20-40 años es del 87 y 76% respectivamente y la reoperación es del 11% a causa de insuficiencia pulmonar o estenosis residuales, el requerimiento de marcapaso definitivo es una posibilidad por disfunción del nodo o bloqueos auriculoventriculares(4,5).

Coartación aórtica.

La coartación aórtica (CoA), fue descrita por primera vez por Morgagni en 1960(7), es una anomalía congénita del corazón, consiste en un estrechamiento a nivel de la aorta por engrosamiento de la capa media e hiperplasia de la íntima, esto genera una obstrucción al flujo sanguíneo a través de la aorta, tiene una incidencia estimada de 1 en 2,500 nacimientos. Afectando más a hombres que a mujeres con un ratio de 1.27:1(8). Generalmente se localiza cerca del ligamento arterioso cercano a la arteria subclavia izquierda. Puede ser una estrechez corta, larga o compleja, puede incluir el arco aórtico o el istmo y puede desarrollar con el tiempo vasos colaterales (7). Dependiendo de su relación con el conducto arterioso se clasifica como preductal (tipo más frecuente en niños), yuxtaductal o postductal (tipo más frecuente en adultos)(5).

Cuadro clínico :

Depende de la severidad de la coartación y pueden no hacerse evidentes hasta la etapa adulta. En los pacientes mayores de 20 años la hipertensión arterial es una regla, principalmente del componente sistólico los síntomas clásicos pueden ser secundarios a la hipertensión provocada por la coartación como cefalea, epistaxis, mareo, tinnitus así como el efecto obstructivo, claudicación, calambres en las piernas, pies fríos, la historia natural lleva a la insuficiencia cardiaca izquierda, eventos cardiovasculares a edades tempranas y hemorragia intracraneal (4).

Exploración física

Los datos a la exploración física son la diferencia de pulsos entre las extremidades superiores y las inferiores, en donde en las inferiores se detectan de menor intensidad. Este mismo fenómeno ocurre con las cifras tensionales. En algunos casos la presión en las extremidades superiores también es marcadamente diferente, mayor o igual de 30-40 mmHg, ocurre cuando la obstrucción aórtica es a nivel del arco o bien proximal al origen de la subclavia. A la auscultación del precordio destaca un soplo sistólico de leve a moderada intensidad que se irradia al área escapular, se debe de estar atento a otros soplos que sugieran asociación con otras anomalías⁽⁹⁾.

Diagnóstico:

Si bien el diagnóstico puede realizarse clínicamente, la evaluación con técnicas de imagen es necesaria para conocer la anatomía exacta del defecto y conocer la asociación con otras anomalías. La tomografía computada multidetector es un método rápido con adecuada resolución, no invasiva, con las técnicas multiplicar y tridimensional es posible establecer de manera precisa la morfología, la localización de la lesión y el grado y extensión del estrechamiento de la aorta. Así mismo es útil en determinar la presencia de circulación colateral y la relación con la arteria subclavia. Su desventaja es que no es útil para detectar malformaciones cardiacas pequeñas o bien determinar el gradiente transcoartación. La sensibilidad para el diagnóstico con esta técnica es hasta del 100%.

Otras técnicas son la ecocardiografía con método Doppler la cual permite el conocimiento del gradiente transcoartación de manera no invasiva, el mayor problema de este método es la ventana acústica del paciente y la dificultad para ver con el transductor el istmo. Y la resonancia magnética nuclear donde la fase con contraste permite valorar la repercusión hemodinámica de la coartación, sin embargo la tomografía multidetector actualmente es superior debido a que requiere menor tiempo para la adquisición de imágenes⁽¹⁰⁾. El cateterismo cardiaco con manometría (gradiente pico-pico >20 mmHg) sigue siendo el estándar de oro en muchos centros⁽⁴⁾.

Tratamiento:

El tratamiento está indicado en pacientes con gradiente > a 20 mmHg sin importar la sintomatología. Con adecuada anatomía, el manejo percutáneo con colocación de stent se ha convertido en el tratamiento de elección, el tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes con hipoplasia del arco aórtico, en caso de prescolares se recomienda la plastia con balón a pesar de un alto riesgo de recoartación⁽⁴⁾.

Tetralogía de Fallot.

Como su nombre lo indica, esta cardiopatía descrita por primera vez en 1672 por Niels Stensen pero con la primera correlación clínica realizada por Louis Etienne Fallot en 1888, es la conjunción de 4 defectos:

- I) Comunicación Interventricular subaórtica amplia.
- II) Cabalgamiento aórtico.
- III) Estenosis pulmonar con infundíbulo valvular.
- IV) Hipertrofia ventricular derecha.

Tiene una incidencia calculada de 0.4 a 0.5 casos por cada 1,000 nacidos vivos y según algunas series corresponde al 7-10 % de las cardiopatías congénitas. Los 4 defectos se originan a partir del desplazamiento anterior del septum infundibular lo que envía el septum ventricular a la derecha,

provocando comunicación Interventricular, cabalgamiento de la aorta y esto a su vez la estenosis del trato de salida del ventrículo derecho, el incremento a la postcarga que esto ocasiona condiciona la hipertrofia ventricular derecha⁽⁵⁾.

Cuadro clínico:

La clínica inicial está determinada por el grado de obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, la existencia colaterales y la persistencia del conducto arterioso. Con una obstrucción severa se encuentra cianosis severa en las primeras horas de vida que se intensifica al llanto o alimentación. Con una obstrucción moderada no hay cianosis al nacimiento y esta se presenta tras 4 a 6 semanas del nacimiento, con disnea asociada a alimentación. Cuando existe una obstrucción leve rara vez se encuentra cianosis (Fallot rosado) y solo se presenta disnea tras esfuerzos mayores a los habituales, el cuadro clínico en este caso se manifiesta por infecciones pulmonares de repetición. En casos severos y secundarios a llanto intenso u otros estresores como la fiebre, se presentan las llamadas crisis de hipoxia con pérdida del estado de alerta , pudiendo llegar a acidosis láctica grave y falla multiorgánica^(4,5).

Exploración física:

Datos de desnutrición y retraso en el crecimiento y desarrollo asociados a datos de dificultad respiratoria con taquipnea, tiraje intercostal y uso de músculos accesorios, acropaquias y otros datos de cianosis crónica. A la auscultación se encuentra un soplo sistólico en foco pulmonar con desdoblamiento del segundo ruido, los pulsos son normales⁽⁵⁾.

Diagnóstico:

El electrocardiograma puede mostrar datos de crecimiento ventricular derecho y desviación del eje hacia la derecha, la radiografía de tórax con flujo pulmonar disminuido e imagen en bota sueca , la clave para el diagnóstico se encuentra en el ecocardiograma, proporcionando información sobre la estrechez del tracto de salida del ventrículo derecho y las características de la CIV así como la presión arterial pulmonar y otros defectos asociados, la resonancia magnética y la tomografía otorgan información sobre el parénquima pulmonar y la morfología de los grandes vasos. El cateterismo cardiaco debe ser restringido a los casos en los que se planea intervenciones percutáneas (colaterales pulmonares) ^(4,5).

Tratamiento :

Si bien se requiere tratamiento médico de sostén así como en los casos de urgencia (neonatos con estenosis pulmonar severa , crisis de hipoxia), el tratamiento de elección es quirúrgico contando con cirugía paliativa con la realización de una fistula sistémico pulmonar (arteria subclavia a la arteria pulmonar ipsilateral) y la cirugía correctiva que es el tratamiento de elección. Indicada a partir de los 6 meses de vida y consistiendo en la corrección completa de la tetralogía con cierre de la comunicación interventricular, corrección del cabalgamiento aórtico y ampliación del tracto de salida del ventrículo derecho. Se debe dar seguimiento a la probables complicaciones mecánicas y eléctricas^(4,5).

Obstrucciones al tracto de salida del ventrículo derecho.

Esta obstrucción puede ser intraventricular, subvalvular, valvular y supra valvular (tronco de la arteria pulmonar o sus ramas), la obstrucción valvular es la más frecuente de forma congénita , con una incidencia de 0.5 casos por 1,000 nacidos vivos , aunque su curso asintomático en casos leves podría enmascarar una incidencia mayor ⁽³⁾. El efecto obstructivo y el impacto sobre la postcarga

que representa produce crecimiento ventricular derecho , a medida que la obstrucción progresa el ventrículo derecho puede llegar a claudicar, proceso complicado con la aparición conjunta de insuficiencia tricuspídea . En las estenosis críticas desde la vida fetal el ventrículo derecho disminuye de forma importante sus volúmenes por hipertrofia importante produciendo cianosis y presiones pulmonares suprasistémicas al nacimiento (5).

Cuadro clínico :

La mayoría de los pacientes cursa asintomático al diagnóstico, los síntomas aparecen a mayor edad cuando los datos de insuficiencia cardiaca derecha se hacen predominantes , puede existir cianosis en los caso acompañados por CIA pero esta tiende a ser mínima, se ha reportado que algunos pacientes con estenosis pulmonar pueden presentar angina , palpitaciones y sincope pero estos síntomas son más atribuibles a isquemia y arritmias ventriculares secundarias al gasto cardiaco insuficiente.

Exploración física:

A la auscultación el primer ruido es normal, es posible escuchar un chasquido de apertura protosistólico seguido por un soplo expulsivo de características variables según progresa la severidad de la estenosis , la estenosis leve con un soplo corto y conforme aumenta la severidad este puede sobrepasar el componente aórtico del segundo ruido , segundo ruido que esta desdoblado a expensas del componente pulmonar pero en obstrucciones severas la intensidad de este componente disminuye haciendo difícil su auscultación.

Diagnóstico:

El electrocardiograma en las estenosis leves no muestra cambios importantes, conforme se incrementa la severidad aparecen datos de crecimiento de cavidades derechas, la radiografía de tórax muestra datos de crecimiento de cavidades derechas con prominencia del tronco de la arteria pulmonar y su rama derecha. De nueva cuenta el diagnóstico se realiza con base en la ecocardiografía que muestra las características anatómicas y permite una evaluación funcional , así como la existencia de lesiones agregadas , la lesión es considerada leve cuando el gradiente pico es < a 36mmHg ($V_{max} < 3m/s$) , moderada de 36-64 mmHg ($V_{max} 3-4m/s$) y severa cuando el gradiente excede los 64mmHg ($V_{max} > 4m/s$). La resonancia magnética y la tomografía aportan información sobre el nivel de la obstrucción particularmente a nivel infundibular , tronco o ramas de las pulmonares. Las técnicas de medicina nuclear demuestran defectos de perfusión en caso de estenosis periférica y el cateterismo cardiaco puede ser requerido para confirmar la extensión y severidad de la obstrucción, valorando la presión en ventrículo derecho comparado con la sistémica(4,5).

Tratamiento :

La valvuloplastia con balón se ha convertido en el tratamiento de elección (Indicación IC) y está indicada con una obstrucción severa (gradiente > 64mmHg / $V_{max} > 4$) sin importar los síntomas (indicación IC), la intervención en pacientes con obstrucciones moderadas es recomendada en caso de síntomas asociados a esta, función ventricular derecha disminuida , doble cámara de ventrículo derecho (tiende a progresar) , arritmias o cortocircuito derecha izquierda debido a defectos asociados (indicación IIaC). La cirugía está recomendada solo en caso de que la valvuloplastia con balón no haya sido inefectiva y en caso de que exista presión en ventrículo derecho > 80mmHg con velocidad tricuspídea > 4.3m/s(4).

Obstrucciones al tracto de salida del ventrículo izquierdo.

La estenosis congénita del tracto de salida del ventrículo izquierdo tiene una expresión variable, desde el funcionamiento normal de una válvula bivalva hasta una estenosis severa con hipoplasia del ventrículo izquierdo y falla cardíaca al nacimiento. La obstrucción puede ser subvalvular, valvular o supra valvular, siendo la valvular la más frecuente (60-75% de los casos), tiene una incidencia mundial de 0.3-0.5 casos por cada 1,000 nacimientos, aunque la incidencia real sería mucho mayor si se tomara en cuenta la válvula aórtica bivalva que tiene una prevalencia del 1-2% en la población general⁽³⁻⁵⁾. La obstrucción al tracto de salida genera un incremento en la postcarga con incremento del trabajo ventricular izquierdo y la hipertrofia consecuente, la sintomatología aparece tras claudicación ventricular e incremento de las presiones de llenado en ventrículo izquierdo. En relación a los síndromes genéticos gana importancia la estenosis supra valvular, la cual representa > 7% de los casos de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y tiene una estrecha relación con la mutación del gen de la elastina⁽⁴⁾.

Cuadro clínico :

La mayoría de los pacientes tienen crecimiento y desarrollo normal, los síntomas clásicos de estenosis aórtica (disnea, síncope, angina) aparecen cuando incrementa el grado de obstrucción, la muerte súbita es rara pero puede darse en pacientes con Síndrome de Williams con lesiones pulmonares periféricas y coronarias asociadas.

Diagnóstico:

El electrocardiograma en obstrucciones leves puede ser normal o mostrar datos de crecimiento ventricular izquierdo, conforme avanza el padecimiento y la obstrucción es más severa aparecen datos de sobrecarga sistólica, la radiografía en casos avanzados muestra cardiomegalia como expresión de la insuficiencia ventricular izquierda. La ecocardiografía otorga el diagnóstico anatómico de la estenosis aórtica con obtención del gradiente mediante el doppler y caracterización del mecanismo que genera la misma, así como valoración de la función sistólica y diastólica ventricular, la ecocardiografía transesofágica es útil cuando la imagen transtóracica no es óptima, la tomografía y resonancia magnética, si bien son métodos que pueden caracterizar la estenosis aórtica son utilizados solo en algunos casos para caracterizar la aorta posterior a la unión sinotubular. La coronariografía encuentra su utilidad cuando los estudios no invasivos no dan información suficiente y para caracterizar la anatomía coronaria. La prueba de esfuerzo otorga información útil para objetivar la clase funcional del paciente^(4,5,11).

Tratamiento:

En el manejo con niños y adolescentes está enfocado a profilaxis y prevención de endocarditis infecciosa así como seguimiento para vigilar la progresión, en caso de estenosis severas la valvuloplastia con balón ha sustituido a la intervención quirúrgica como tratamiento inicial en estos pacientes tratando de retrasar una sustitución valvular que será el tratamiento definitivo⁽⁵⁾.

El Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI es uno de los principales centros de referencia para los pacientes con cardiopatías congénitas en este país, y dada la estrecha relación de estas con los síndromes genéticos previamente establecida, una importante proporción de los pacientes referidos a este centro cuentan con las manifestaciones sistémicas características de estos síndromes, siendo referidos para su valoración cardiológica en búsqueda de los defectos congénitos asociados con un síndrome genético previamente diagnosticado, o para el abordaje de cardiopatía congénita para posterior diagnóstico de síndrome por parte del servicio, con el apoyo de genetistas de otras unidades. A continuación se presenta una revisión de los síndromes genéticos de mayor prevalencia dentro de nuestro universo de pacientes y las cardiopatías congénitas asociadas a las mismas.

Síndrome de Turner.

Este síndrome, descrito por primera vez en un reporte de caso de 7 mujeres por Henri Turner en Oklahoma en el año 1938 es una de las anomalías cromosómicas más comunes en los seres humanos, con una incidencia en la literatura internacional de 1 en 2500 nacidos vivos (12), sin encontrarse variabilidad en la presentación en diferentes países o grupos étnicos, sin embargo debido a que existen fenotipos con manifestaciones leves el establecer una incidencia real es complicado.

TABLA 2- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE TURNER	
• Retardo inexplicable del crecimiento con pubertad retrasada	
• Cardiopatías congénitas izquierdas (coartación aórtica y ventrículo izquierdo hipoplásico)	
• Linfedema de manos o pies	• Micrognatia
• Línea capilar posterior baja	• Hipoplasia de uñas
• Inserción baja de orejas	• Pliegues en nuca y cuello alado
• Cúbito valgo	• Displasia ungueal
• Cuarto metacarpiano corto	• Fascies característica
• Paladar ojival	• Otitis media crónica
• Múltiples nevos hiperpigmentados	• Niveles elevados de FSH
FSH: Hormona foliculo estimulante	
Modificado de Bondy CA, Turner T, Consensus S, Group S. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. 2014;92(June):10-25	

En cuanto al diagnóstico prenatal, la translucencia nucal incrementada junto con otros hallazgos ultrasonográficos como el higroma quístico, hidrops fetal, coartación aórtica, braquicefalia, alteraciones renales junto con retraso del crecimiento y poli/oligohidramnios incrementan la sospecha diagnóstica de Síndrome de Turner así como el incremento de 3 a 4 veces los niveles séricos maternos de alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana, inhibina A y estriol no conjugado. Sin embargo estos datos no son concluyentes, para realizar el diagnóstico prenatal la confirmación por cariotipo ya sea por amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas es obligatoria así como corroborar con cariotipo al nacimiento. Cabe resaltar que ninguno de estos hallazgos es incompatible con el nacimiento de un neonato viable. (13)

El diagnóstico posnatal del Síndrome de Turner requiere la presencia de las características fenotípicas referidas en la tabla 2 en mujeres con ausencia del segundo cromosoma sexual con o sin mosaicismo celular, por lo que se excluyen a personas con un cariotipo 45x sin características fenotípicas o a hombres con el fenotipo sin importar su cariotipo, se excluyen además mujeres con deleciones distales pequeñas del brazo corto (Xp-) que no incluyen la banda Xp22.3 e individuos con deleciones distales del brazo largo (Xq) a Xq24 cuyo diagnóstico entra en la insuficiencia ovárica prematura (12).

Cardiopatías congénitas asociadas a Síndrome de Turner.

Las manifestaciones cardiovasculares norman el pronóstico funcional y la supervivencia de los pacientes con Síndrome de Turner tanto en la etapa postnatal como durante el embarazo, los defectos en el desarrollo cardiaco y del desarrollo de la aorta producen el aborto espontaneo o terapéutico de muchos de los fetos con cariotipo 45x. En un estudio realizado en el Reino Unido en el periodo entre 1999 y 2002 se analizaron con estudio ecocardiográfico 45 fetos con cariotipo 45X , se encontró alguna cardiopatía congénita en 33/53 (62.2%) de los fetos, el diagnóstico más común fue la coartación aórtica (24/53 - 45.3%) seguido por ventrículo izquierdo hipoplásico (7/53,13.2%), se llevó a cabo la terminación del embarazo en 45/53 (84.9%) y aborto espontáneo de 6/53 (11%).

(14)

Los fetos con alteraciones cardiovasculares la mayoría de las veces cuentan con el antecedente de obstrucción de linfáticos yugulares con higromas quísticos en nuca , aunque la obstrucción linfática se resuelva al abrir de los linfáticos más tarde en el embarazo, el cuello alado residual predice cardiopatía congénita en los supervivientes, algunas hipótesis marcan esta relación un efecto compresivo de higroma quístico en la nuca sobre los tractos de salida o que una haploinsuficiencia de los mismos genes ligados al X generen las anomalías en el desarrollo linfático y vascular , si bien esta asociación fisiopatológica aun entra dentro de la especulación , la relación entre ambas características está más que demostrada. Un estudio descriptivo utilizando resonancia magnética se ha encontrado una prevalencia de 3 a 4 veces mayor de coartación aórtica (23% vs 6%) en pacientes con Síndrome de Turner con cuello alado comparada con pacientes con Síndrome de Turner sin esta característica asociada (15)

Los estudios realizados sobre la prevalencia de las cardiopatías congénitas en esta población encuentran su variabilidad por el método utilizado para el diagnóstico de las mismas (ecocardiograma vs resonancia magnética) así como en la población estudiada , el grupo de edad y el grado de mosaicismo de la población estudiada . En la tabla 3 se reportan los datos de la revisión realizada por Mortensen et al. (16). Muchas series muestran la incidencia de aorta bivalva en pacientes con Síndrome de Turner en el 30% y la pacientes con esta anomalía tienen mayor probabilidad de presentar otra cardiopatía como las anomalías en el arco aórtico en su seguimiento respecto a las pacientes con el síndrome y sin esta anomalía (17). La prevalencia de la coartación aórtica ronda por el 18% aunque se estima que esta puede ser sobrevalorada ya que es una de las causas de ingreso de las pacientes a los centros de referencia como el nuestro (7) .

Alguna cardiopatía 50%	Valvulopatía aórtica (principalmente bivalva) 15-30%
Arco aórtico alargado 40-50%	Defectos septales ventriculares 1-4%
Coartación aórtica 7-18%	Defectos venosos sistémicos 8-13%
Defectos septales atriales 1-2%	Defectos en venas pulmonares 13-15%
Malformaciones vasculares coronarias 2%	

Modificado de Kristian H. Mortensen, Niels H. Andersen and CHG. Cardiovascular Phenotype in Turner Syndrome—Integrating Cardiology, Genetics, and Endocrinology. *Endocr Rev.* 2012;33(October):

Se ha encontrado relación del Síndrome de Turner con anomalías en la conducción , entre el 20-40% de las pacientes presentan un QT alargado , asociado a pobre variabilidad en la frecuencia cardiaca y taquicardia en reposo, no es sabido si la prolongación del QT es intrínseco al Síndrome de Turner o haya una asociación con los genes que producen los síndromes de QT largo, aunque no se ha encontrado asociación con un incremento del riesgo de muerte súbita (18).

Debido a la estrecha relación del Síndrome de Turner con las cardiopatías congénitas y el importante factor pronóstico que estas representan las guías de manejo para las pacientes con este síndrome recomiendan la evaluación por un cardiólogo experto en cardiopatías congénitas al momento de su diagnóstico con un examen físico exhaustivo que incluya la toma de presión arterial en las 4 extremidades y la evaluación por gabinete de la válvula aórtica, el arco aórtico y las venas pulmonares, siendo el ecocardiograma el estudio de elección en infantes y niñas pequeñas y asociada a la resonancia magnética en niñas mayores y adultos. El seguimiento en pacientes sin cardiopatía congénita diagnosticada depende del escenario clínico, recomendando seguimiento e imagen cuando pase a una clínica de adultos, previo a un intento de concepción o tras la aparición de hipertensión y en caso contrario cada 5 a 10 años. En caso de encontrarse cardiopatía congénita el seguimiento y tratamiento es determinado por el cardiólogo de acuerdo al contexto clínico⁽¹²⁾.

Síndrome de Marfán.

El Síndrome de Marfán es un desorden tisular con variable expresión sistémica secundaria a una mutación en el gen FBN1 encargado de codificar la proteína del tejido conectivo fibrilina 1, cuenta con una incidencia de entre 1 en 3,000 a 1 en 5,000 nacimientos, aunque la incidencia real de la misma es difícil de calcular por la expresión variable de este padecimiento⁽¹⁹⁾, su forma hereditaria es transmitida de forma autosómica dominante aunque existen reportes de casos de mutaciones recesivas del gen FBN1⁽²⁰⁾ y hasta el 25% de los individuos afectados son secundarios a una mutación de novo. Los mecanismos moleculares por los cuales la mutación del FBN1 producen las manifestaciones sistémicas no están del todo definidos.

El Síndrome de Marfán tiene una expresión clínica variable, las manifestaciones sistémicas están resumidos en la tabla 4, el diagnóstico está basado en la nosología de Ghent propuestos en 1996 con una revisión en 2010. Están basados en: un criterio aórtico (un score $Z \geq 2$ para el diámetro aórtico o disección de la raíz aórtica), la ectopia lentis (desplazamiento o malposición del cristalino), una mutación causal del gen FBN1 y un score sistémico (tabla 4). El Síndrome de Marfán puede ser confundido con otros desórdenes hereditarios del tejido conectivo por el considerable superposición de las manifestaciones clínicas en estos síndromes.

Los criterios diagnósticos para el Síndrome de Marfán son los siguientes⁽²¹⁾:

- En ausencia de historia familiar 1 de los siguientes criterios es diagnóstico de Síndrome de Marfán
 - Criterio aórtico + Ectopia lentis
 - Criterio aórtico + Mutación causal del gen FBN1
 - Criterio aórtico + Score sistémico ≥ 7
 - Ectopia lentis + Mutación causal del gen FBN1

- Cuando existe historia familiar 1 de los siguientes criterios es diagnóstico de Síndrome de Marfán
 - Ectopia lentis
 - Score sistémico ≥ 7
 - Criterio aórtico (un score $Z \geq 2$ en mayores de 20 años y ≥ 3 en menores de 20 años/disección de la raíz aórtica)

Cardiopatías congénitas asociada al Síndrome de Marfán .

Las anomalías de la raíz aórtica incluyendo la dilatación aneurismática que conlleva regurgitación y riesgo incrementado de disección son la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con Síndrome de Marfán. La dilatación aórtica se encuentra en cerca el 50% de los niños diagnosticados con Síndrome de Marfán y evoluciona encontrándose hasta en el 80% de los pacientes adultos, esta dilatación puede involucrar otros segmentos de la aorta y si bien esta se encuentra dilatada es también más rígida y menos distensible que controles de personas sin el síndrome (22). Las dimensiones de la aorta varían conforme a la edad y la superficie corporal, por lo que scores Z son utilizados para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con Síndrome de Marfán, según las guías americanas y europeas actuales se recomienda ecocardiograma al diagnóstico y a los 6 meses del mismo para evaluar la evolución de la dilatación aórtica de los pacientes ya que el índice de dilatación es heterogéneo e impredecible (23)(4), se debe considerar la realización de una tomografía computarizada o resonancia magnética para la mejor medición de la aorta ascendente.

El riesgo de disección aórtica incrementa conforme incrementan los diámetros de la raíz aórtica, sin embargo en algunos casos de disección se encuentran solo dilataciones moderadas de la misma, y es un evento de presentación común en este tipo de pacientes, la disección tiende a ser ligeramente por encima de los ostios coronarios y extenderse por debajo del diafragma (Standford A / DeBakey I). La importancia del Síndrome de Marfán en la incidencia de disección aórtica varía con la edad. Según revisiones del Registro Internacional de Disección Aórtica (IRAD) el diagnóstico de Síndrome de Marfán se asoció a más del 50%(34/68) de los casos de disección aórtica en menores de 40 años y únicamente en el 2% (19/883) de los mayores de 40 años(24).

Si bien la aortopatía conlleva el mayor peso en la morbimortalidad, el prolapso valvular mitral ocupa por frecuencia un lugar importante dentro del Síndrome de Marfán, con prevalencia calculada entre el 40 y el 54% vs un 2% en la población general (25), este prolapso normalmente no tiene repercusión clínica importante siendo la insuficiencia mitral de leve a moderada en estos escenarios, sin embargo en los pacientes con manifestaciones sistémicas más graves puede ser causa de insuficiencia cardíaca. El prolapso valvular tricuspídeo también se ha reportado.

TABLA 4- SCORE SISTÉMICO DE GHENT	
Signo de la muñeca ⁺ y Signo del pulgar ⁺⁺ Signo del pulgar o signo de la muñeca	3 Puntos 1 Punto
Pectus carinatum Pectus excavatum o asimetría de tórax	2 Puntos 1 Punto
Deformidad del retropié Pie plano	2 Puntos 1 Punto
Neumotórax	2 Puntos
Ectasia dural	2 Puntos
Protrusión acetabular > 3mm	2 Puntos
Reducción del índice segmento superior/segmento inferior <ul style="list-style-type: none"> • 0-5 años <1 • 6-7 años < 0.95 • 8-9 años < 0-9 • ≥10 años 0.85 Brazada/ talla > 1.05 En ausencia de escoliosis severa	1 Punto
Escoliosis / Cifosis toracolumbar	1 Punto
Extensión del codo < 170°	1 Punto
Hallazgos faciales ≥3 de 5 <ul style="list-style-type: none"> • Dolicocefalia • Enoftalmia • Hipoplasia malar • Retrognatia • Inserción palpebral baja 	1 Punto

Estrías no asociadas a pérdida ponderal importante	1 Punto
Miopía > 3 dioptrías	1 Punto
Prolapso valvular mitral	1 Punto
+ Signo de la muñeca : la punta del pulgar cubre completamente la uña del 5to dedo al rodear la muñeca contralateral	
++ Signo del pulgar : la falange distal completa del pulgar en abducción simple o asistida sobrepasa el borde cubital de la palma	
Un puntaje > 7 establece manifestación sistémica	

Modificado de Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, Backer J De, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. 2010;(47):476–8

Síndrome de Noonan .

El Síndrome de Noonan es una condición genética descrito por primera vez por Jacqueline Anne Noonan en 1962 con asociación clásica de estatura baja y cardiopatías congénitas, aunque las nuevas pruebas genéticas han demostrado un panorama clínico más amplio con participación de las alteraciones del comportamiento, la incidencia del Síndrome de Noonan se encuentra entre 1 en 1,000 hasta 1 en 2,500 nacidos vivos con presencia en todos los grupos étnicos ⁽²⁶⁾, pero de igual forma que en los síndromes previos su incidencia real es difícil de conocer y no es infrecuente que una persona sea diagnosticado solo hasta el nacimiento de un hijo con manifestaciones más severas del síndrome. Si bien la herencia es autosómica dominante, 2/3 partes de los pacientes con Síndrome de Noonan son secundarios a una mutación de novo, con mutación en la mayoría de los casos del gen PTPN11 del cromosoma 12 que codifica la proteína SHP2, el resto de los casos son secundarios a mutaciones de diversos genes involucrados en la vía del Ras-MAPK. ⁽¹⁹⁾

Las manifestaciones clínicas van cambiando de acuerdo a la edad del paciente, las características principales del Síndrome de Noonan son el hipertelorismo y la inserción baja de orejas (80%), baja estatura (70%) y la estenosis valvular pulmonar (50%) ⁽²⁸⁾. Si bien el diagnóstico es clínico, la confirmación molecular es útil en la correlación fenotipo-genotipo. Los criterios diagnósticos son presentados en la tabla 5.

CARACTERÍSTICA	MAYOR (A)	MENOR (B)
1) Facial	Fascies característica +	Fascies sugestiva+
2) Cardiaca	Estenosis valvular pulmonar / MPH	Otra cardiopatía
3) Talla	< percentil 3	< percentil 10
4) Tórax	Pectus carinatum/excavatum	Tórax ancho
5) Historia familiar	Familiar de 1er grado con SN	Familiar de 1 grado con Dx sugestivo
6) Otros	Retraso leve del desarrollo, criptorquidia y displasia linfática	Retraso leve del desarrollo, criptorquidia y displasia linfática
Criterio diagnóstico:		
<ul style="list-style-type: none"> • Criterio 1A + (1 criterio de 2A a 6A o 2 criterios de 2B a 6B) • Criterio 1B + (2 criterio de 2A a 6A o 3 criterios de 2B a 6B) 		
SN: Síndrome de Noonan; MPH: Miocardiopatía Hipertrofica ; + Requiere evaluación por genetista		

Modificado de van der Burgt I, Berends E, Lommen E, et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. Am J Med Genet 1994; 53:187.

Cardiopatías congénitas asociadas al Síndrome de Noonan.

Las cardiopatías congénitas forman parte fundamental del complejo clínico del Síndrome de Noonan, afectando cerca del 80% de los pacientes, un estudio retrospectivo realizado en 7 centros europeos le dio seguimiento a 371 con alteración en la cascada RAS-MAPK en donde la 297 (80.1%) cumplían con el diagnóstico clínico. Del total de pacientes se encontró cardiopatía congénita en 298 (80.32%) de los pacientes. La estenosis pulmonar encuentra la mayor prevalencia en este grupo encontrándose en 59% de los pacientes, aislada en 81% de los casos y acompañado por otra cardiopatía en el 19% de los casos, la mayoría de las veces por miocardiopatía hipertrofica, esta última se encontró en 81 (27%) de los pacientes, se encontró valvulopatía mitral en 54 (18.1%), comunicación interauricular en 32 (10.7%) y valvulopatía aórtica en 31 (10 %) de los pacientes, encontrando otros defectos en menor proporción de los pacientes ⁽²⁹⁾.

Síndrome de Williams.

El Síndrome de Williams también conocido como Síndrome de Williams-Beuren es una enfermedad genética multisistémica descrita por primera vez por el cardiólogo neozelandés John Cyprian Phips Williams en 1961 y un año posterior por A. J. Beuren por lo cual en nombre original del síndrome. El síndrome es resultado de delección heterocigota en el cromosoma 7 (7q11.23). Esta delección afecta el gen de la Elastina , las manifestaciones cardiacas son resultados de la haploinsuficiencia de este gen ya que la elastina conforma el 50% del peso seco de la aorta permitiendo la distensibilidad y el retroceso de la misma y está presente en el resto del árbol vascular (30). Su incidencia aproximada es de 1 en 10,000 nacimientos (31).

Para su diagnóstico clínico la academia americana de pediatría ha desarrollado una escala con importancia central en las características faciales y la presencia de estenosis aórtica supra valvular o la estenosis arterial pulmonar periférica , tomando también en cuenta las alteraciones de crecimiento, comportamiento , las anomalías del tejido conectivo y del metabolismo del calcio(31). Las principales manifestaciones clínicas se resumen en la tabla 6.

TABLA 6 - MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE WILLIAMS	
Faciales	Facies conocida como cara de elfo o de duende
Cardiovasculares	Estenosis aórtica supra valvular , estenosis arterial pulmonar periférica , hipertensión, valvulopatía
Crecimiento y desarrollo	Retraso en el crecimiento y desarrollo , constipación crónica , vomito por reflujo gastroesofágico
Comportamiento	Personalidad excesivamente amistosa, hipersensibilidad al sonido, ansiedad, retraso mental , retraso en el habla seguido por habla excesiva
Tejido conectivo	Voz ronca, hernia inguinal, divertículo intestinal o vesical , prolapso rectal, limitación o hiperlaxitud de articulaciones , cuello largo u hombros caídos
Metabolismo del calcio	Hipercalcemia , hipercalciuria

Modificado de Genetics C on. Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. Pediatrics. 2001;107(May)

Cardiopatías congénitas en el Síndrome de Williams.

Las cardiopatías congénitas asociadas son en su gran mayoría lesiones estenóticas secundarias como ya ha sido referido al déficit de elastina, son la causa principal de morbimortalidad en este grupo de pacientes, encontrándose en el 80% de los pacientes con Síndrome de Williams lo cual se incrementa hasta 93% en aquellos diagnosticados en el primer año de vida. Entre estas la estenosis aórtica supra valvular se encuentra hasta en el 45% de los pacientes con Síndrome de Williams , llegando hasta un 55% en los diagnosticados en el primer año de vida con. La estenosis de una rama de la arteria pulmonar o periférica se encuentra en 60% de los pacientes en el primer año de vida y hasta 40% más tarde, ambas con una tendencia a la mejoría con el paso del tiempo por lo cual la prevalencia disminuye conforme el crecimiento y desarrollo de los pacientes. Otras de las manifestaciones cardiovasculares del Síndrome de Williams es la hipertensión encontrada hasta en el 50% de los pacientes en estrecha relación con el hallazgo de estenosis de la arteria renal, sin embargo un buen número de pacientes son hipertensos sin esta relación causal por lo que se entiende que el Síndrome de Williams es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión (30).

Síndrome de Down.

El Síndrome de Down descrito por primera vez en 1862 por John Langdon Down, es la principal causa de defectos congénitos específicos en el mundo, diversos estudios epidemiológicos han mostrado la trascendencia de este síndrome con una incidencia aproximada de 13 de cada 10 000 nacidos vivos en los Estados Unidos (32), según los registros Europeos (EUROCAT) la incidencia entre 1990 y 2009 fue de 10 casos por cada 10,000 nacidos vivos, diversas publicaciones reportan un registro de incidencia del Síndrome de Down en México de 3.73 por 10,000 nacimientos(33)(34) sin embargo esta cifra se ve comprometida por el pobre registro de los síndromes genéticos en nuestro país.

Dentro de desarrollo de las trisomías como el Síndrome de Down (trisomía 21), existen por lo menos 4 formas de desarrollo, la trisomía cromosómica completa, secundaria a no disyunción, evento más común en humanos y mecanismo más común dentro del Síndrome de Down, encontrándose también en un buen porcentaje de los abortos espontáneos (1 de cada 43), las trisomías parciales, microtrisomías y las duplicaciones de un solo gen son mecanismos menos comunes dentro del ser humano(35). En el Síndrome de Down se puede contabilizar el 95% de los casos como una trisomía completa y el 5% como trisomías parciales(36).

Hay dos tipo de fenotipos dentro del Síndrome de Down: 1. Aquellos observados en todos los casos, como la braquicefalia, pliegues epicánticos y el retraso cognitivo (aunque con severidad variable); y 2. Aquellos observados en solo una proporción de los casos, como las cardiopatías congénitas, observadas en alrededor del 40% de los pacientes con Síndrome de Down, para explicar esta variabilidad, una de las teorías más aceptadas es la de los genes sensibles a dosis, es decir que si no alcanza un nivel suficiente de proteína transcripta por la combinación de los tres alelos la característica fenotípica no se presentara(35). Las característica clínicas principales del Síndrome de Down se resumen en la tabla 7.

TABLA 7- CARACTERÍSTICAS SISTÉMICAS DEL SÍNDROME DE DOWN		
Cabeza y cuello <ul style="list-style-type: none"> Hendidura palpebral Pliegues epicánticos Puente nasal plano Braquicefalia Orejas de inserción baja Paladar estrecho Lengua protruida Cuello corto con piel excesiva Manchas de Brushfield 	Extremidades <ul style="list-style-type: none"> Quinto dedo invertido con falange media hipoplásica Manos cortas y anchas Pliegue palmar transversal Hiperflexibilidad articular Espacio entre el primer y segundo orjejos 	Retraso mental <ul style="list-style-type: none"> Severidad variable
	Neonatales <ul style="list-style-type: none"> Hipotonía Pobre reflejo del moro Displasia pélvica 	Sensoriales <ul style="list-style-type: none"> Estrabismo Errores de refracción Nistagmo Discapacidad auditiva
Hematológicas <ul style="list-style-type: none"> Leucemia linfoblástica aguda Leucemia megacariocítica aguda Trastornos mieloproliferativos 	Pulmonares <ul style="list-style-type: none"> Apnea obstructiva del sueño Asma 	Endocrinos <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad tiroidea Diabetes
Artropatía	Urológicas <ul style="list-style-type: none"> Hipospadias Criptorquidia Cáncer testicular Malformaciones renales 	Dermatológicas <ul style="list-style-type: none"> Hiperqueratosis palmoplantar Dermatitis seborreica Lengua fisurada
Inmunodeficiencias		Cardiopatías congénitas Referidas más adelante

Cardiopatías congénitas en el Síndrome de Down.

Las manifestaciones del Síndrome de Down son variadas y afectan toda la economía del individuo, pero sin duda las más determinantes de todas las manifestaciones clínicas son las cardiopatías congénitas. Se estima que del 4-10% de las malformaciones cardíacas congénitas están asociadas al Síndrome de Down y que el 40 al 60% de los pacientes con Síndrome de Down tienen alguna malformación cardíaca asociada(36).

Un estudio del Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México, recolectó datos de 1994 a 1998 , reporta 275 pacientes atendidos en este centro , de los cuales 160 (58%) presentaron alguna cardiopatía congénita. La media de edad 1 año al diagnóstico de las mismas y una relación 1:1 entre géneros. De los 160 casos se presentaron 119 cardiopatías aisladas y 41 casos de cardiopatías asociadas. Dentro de las cardiopatías aisladas: 39 fueron casos de comunicación interauricular (CIA) variedad ostium secundum (14 casos) como la más común, seguida por comunicación interventricular (CIV) con 35 casos y en tercer lugar la persistencia de conducto arterioso (PCA) con 33 casos. Dentro de las Asociadas la CIA+PCA con 17 casos es la más común , seguido de la CIV+PCA y defectos de la tabicación atrioventricular (D-AV) + PCA , contabilizando las presentaciones aisladas y asociadas , la máxima presentación fue la de la PCA con 66 casos , por encima de la CIA con 64 casos. Contrario a lo observado dentro de la literatura internacional, los D-AV se encontró únicamente en 7 casos de forma aislada y en 5 en asociación a PCA.

TABLA 8- CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ASOCIADAS A SÍNDROME DE DOWN		
CARDIOPATÍA	NUMERO	PORCENTAJE
CIA	39	24%
CIV	35	22%
PCA	33	21%
D-AV.	9	6%
CIA+PCA	17	11%
CIV+ PCA	10	6%
D-AV+PCA	5	3%
CIV+CIA	5	3%
OTRAS*	7	5%
TOTAL	160	
+ DLP (n = 1), TF (n = 1) y EAo (n = 1). CIA + EP (n = 1), CIA + SIA (n = 1), PCA + CIA + CIV (n = 1). CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; D-AV: defecto de tabicación atrioventricular; DLP: doble lesión pulmonar; EAo: este- nosis aórtica; EP: estenosis pulmonar; PCA: persistencia del conducto arterioso; SIA: subclavia izquierda aberrante; TF: tetralogía de Fallot		

Modificada de Figueroa JDR, Magaña P, Hach JLP. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. 2013;56(9):94-9.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los síndromes genéticos tienen relevancia por su prevalencia a nivel mundial y se ha demostrado la importancia de las cardiopatías congénitas asociadas en el pronóstico sobre la supervivencia y calidad de vida de estas personas, con alto impacto social y económico. Series internacionales han mostrado una distribución clásica dentro de las cardiopatías asociadas al síndromes genéticos, sin embargo series aisladas realizadas en nuestro país demuestran una tendencia distinta. los registros actuales en México son escasos. El Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, es un centro de referencia a nivel nacional para los pacientes de estas características, por lo que los registros actuales son importantes para conocer la epidemiología de estas patologías en nuestro país.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las cardiopatías congénitas asociadas en mayor frecuencia a los síndromes genéticos más prevalentes en nuestra población?

JUSTIFICACIÓN .

Relevancia Social:

Un porcentaje importante de nuestra sociedad nace con un síndrome genético y su impacto es exponencial en relación a familiares y amigos de estas personas , las cardiopatías congénitas asociada mandan sobre el pronóstico y la sobrevida dentro de estas entidades por lo que la adecuada caracterización de la epidemiología de estas dentro de nuestra población es importante para el desarrollo de este sector de la población y como sociedad en general.

Relevancia Científica:

Establecer cuál es la epidemiología de las cardiopatías congénitas asociadas a síndromes genéticos, al ser esta una unidad de referencia, otorgaría una pauta importante para la toma de acciones encaminadas a la detección temprana de las cardiopatías congénitas asociadas síndromes genéticos así como la importancia de una asesoramiento por parte de genética en estos pacientes.

HIPÓTESIS.

La tendencia de distribución de las cardiopatías congénitas asociadas a síndromes genéticos en nuestra población de estudio será distinta a lo reportado por la literatura internacional.

OBJETIVOS.

Objetivo general:

- Describir las diferencias entre la epidemiología en nuestro centro de las cardiopatías congénitas asociadas al síndromes genéticos respecto a lo descrito en la literatura internacional.

Objetivos específicos:

- Describir la prevalencia de cardiopatías congénitas en asociación con síndromes genéticos dentro de nuestro hospital.
- Describir la edad promedio de diagnóstico de las cardiopatías congénitas asociadas a síndromes genéticos en nuestro hospital .
- Establecer la necesidad de asesoría por parte de un genetista en un hospital de concentración como el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño de la investigación :

Se realizó un estudio con las siguientes características:

- Por el control de la maniobra es un estudio observacional.
- Por la captación de la información retrospectivo.
- Por la medición en el tiempo y dirección es transversal descriptivo.
- Por las características de la población es homodémico.

Universo:

Población adscrita al Instituto Mexicano del Seguro Social que ingresó al servicio de cardiopatías congénitas del hospital de Cardiología con antecedente de síndrome genético . Durante el periodo de enero del 2011 hasta Julio de 2018.

Métodos:

Se realizó una revisión de la base de datos del servicio de cardiopatías congénitas del hospital de Cardiología y a partir de esta se realiza una revisión de expedientes físicos y electrónicos (IMSS Vista) así como de los registros de sesiones medico quirúrgicas y de estudios ecocardiográficos del servicio. El diagnóstico de síndrome genéticos fue realizado de forma clínica y molecular según el caso por parte de médicos pediatras y genetistas en sus hospitales de referencia, el diagnostico de cardiopatía congénita fue realizado de forma clínica con confirmación ecocardiográfica y según el caso con apoyo de tomografía computarizada y coronariografía.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento de una persona	Edad del paciente al momento de su ingreso al servicio	Cuantitativa continua	Años
Género	Variable biológica con características fenotípicas y cromosómicas compartidas	Variable fenotípica	Cualitativa	Femenino Masculino
Cardiopatía congénita	Alteración en la estructura o la función cardíaca presente al nacimiento	Alteración estructural o funcional cardíaca con diagnóstico clínico o mediante estudios de imagen	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Síndrome genético	Conjunto de manifestaciones multisistémicas asociadas a alteraciones genéticas	Diagnóstico fenotípico y/o genético	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Síndrome De Down	Conjunto de manifestaciones multisistémicas asociadas a trisomía del cromosoma 21	Diagnóstico fenotípico y/o genético	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Síndrome De Turner	Conjunto de manifestaciones multisistémicas asociadas a ausencia del segundo cromosoma sexual	Diagnóstico fenotípico y/o genético	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Síndrome De Marfán	Conjunto de manifestaciones multisistémicas asociadas a mutación del gen FBN1	Diagnóstico fenotípico y/o genético	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Síndrome De Noonan	Conjunto de manifestaciones multisistémicas asociadas a mutación del gen PTPN11 o genes involucrados en la vía del Ras-MAPK	Diagnóstico fenotípico y/o genético	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Síndrome De Williams	Conjunto de manifestaciones multisistémicas asociadas a delección heterocigota en el cromosoma 7 (7q11.23) conmutación en el gen de la elastina	Diagnóstico fenotípico y/o genético	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Comunicación interauricular	Defecto en la formación del septum interauricular	Diagnóstico clínico y ecocardiográfico de un defecto septal auricular	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Comunicación interventricular	Defecto en la formación del septum interventricular	Diagnóstico clínico y ecocardiográfico de un defecto septal ventricular	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Persistencia de conducto arterioso	Falta de obliteración completa del conducto que comunica arteria pulmonar con la aorta	Diagnóstico clínico y ecocardiográfico de persistencia del conducto	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente

Defectos de tabicación auriculoventricular	Defecto de la tabicación con alteración en el septum auricular, ventricular o ambos con probable afección de las válvulas auriculoventriculares	Diagnóstico clínico y ecocardiográfico de un defecto del canal auriculoventricular	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Coartación aórtica	Estrechamiento del arco aórtico con generación de gradiente de presión	Diagnóstico clínico y ecocardiográfico de coartación aórtica	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Tetralogía de Fallot	Cardiopatía congénita cianogena integrada por comunicación interventricular, cabalgamiento de la aorta, estenosis pulmonar e hipertrofia ventricular derecha	Diagnóstico clínico y ecocardiográfico de tetralogía de Fallot	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Disección aórtica	Desgarramiento de la pared aórtica que permite que la sangre fluya entre sus capas.	Diagnóstico clínico , tomográfico y ecocardiográfico de disección aórtica	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Estenosis supra valvular aórtica	Estrechamiento del tracto de salida del ventrículo izquierdo por encima de la válvula aórtica que genera un gradiente de presión	Diagnóstico clínico y ecocardiográfico de estenosis supra valvular aórtica	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Estenosis valvular pulmonar	Estrechamiento del orificio valvular pulmonar que genera un gradiente de presión	Diagnóstico clínico y ecocardiográfico de estenosis valvular pulmonar	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Insuficiencia mitral	Incapacidad para el cierre valvular adecuado que provoca regurgitación sanguínea a través del orificio valvular mitral	Diagnóstico clínico y ecocardiográfico de insuficiencia mitral	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Insuficiencia aórtica	Incapacidad para el cierre valvular adecuado que provoca regurgitación sanguínea a través del orificio valvular aórtico	Diagnóstico clínico y ecocardiográfico de insuficiencia aórtica	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente

MUESTRA

Por ser un estudio descriptivo no requiere muestra.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que ingresaron al servicio de cardiopatías congénitas del Hospital de Cardiología
- Pacientes con diagnóstico de algún síndrome genético.
- Ambos géneros.
- Cualquier edad.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes sin diagnóstico de un síndrome genético asociado a cardiopatía congénita

Criterios de eliminación:

- Pacientes cuyos datos relevantes del expediente clínico hayan sido depurados de la unidad

PROCEDIMIENTO.

La información se obtuvo de fuente secundaria, por medio del expediente clínico y electrónico, el cual determinó la presencia de síndromes genéticos y cardiopatía congénita asociada.

Los datos recabados se sometieron a una revisión tomando en cuenta los criterios de exclusión y eliminación. Los datos encontrados se vaciaron en tarjetas de revista y se capturaron en tablas para su análisis e interpretación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

No hay implicaciones éticas ya que en todo momento se mantuvo la confidencialidad del paciente. Y este no fue sometido a procedimientos diagnósticos o terapéuticos adicionales a los utilizados en su diagnóstico y tratamiento. El proyecto consistió en realizar recolección de datos del expediente clínico lo que generará conocimientos útiles para los médicos tratantes.

Según la Ley General de Salud, considerando que se revisaron exclusivamente expedientes, basado en el artículo 17, el riesgo de la investigación es : sin riesgo.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

- La captación de datos y procesamiento de muestras se realizaron en las instalaciones del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Se revisaron diariamente a partir de la aprobación de este protocolo los expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de síndromes genéticos . fueron revisados por el Dr. José Luis Argüelles Reynoso.
- Se analizaron los datos obtenidos.
- Se analizaron posteriormente los datos recabados y se hizo el cálculo de los puntajes de interés.
- El análisis de resultados se realizó en sesiones conjuntas con los colaboradores del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

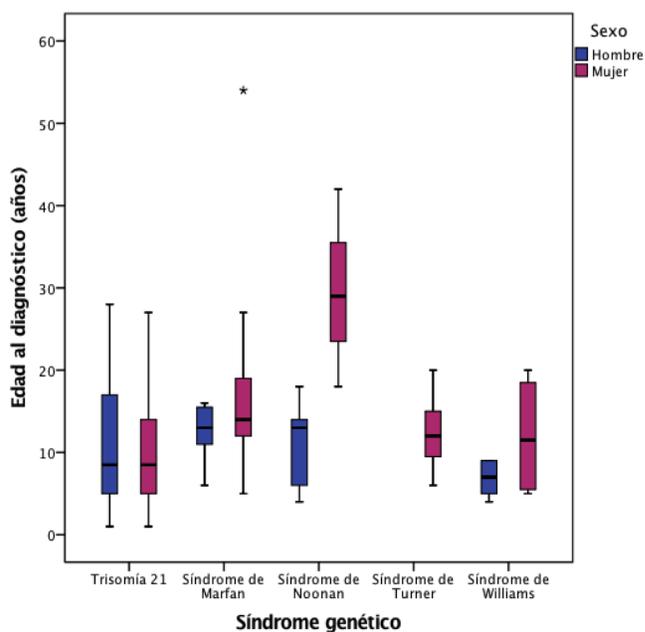
Se realizó estadística descriptiva. El análisis estadístico de las variables cuantitativas continuas y discretas se expresará en medias, desviación estándar y medianas, de acuerdo a su distribución . Se utilizó el Programa SPSS V 25 para su procesamiento.

RESULTADOS.

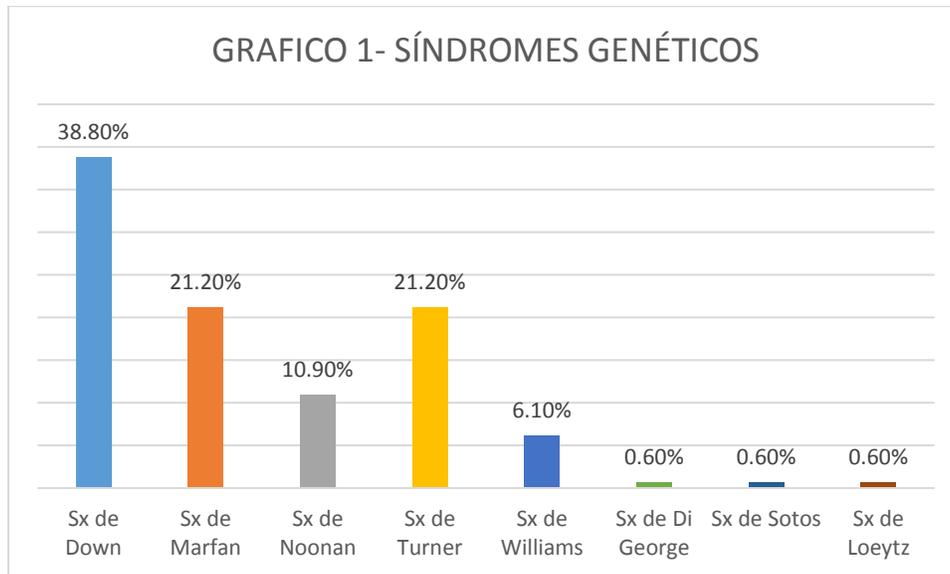
Se revisó el expediente de 164 pacientes encontrando predominio del género femenino con 54.3% (89 pacientes) vs 45.7% (75 pacientes) , sin encontrarse diferencias en cuanto la edad de diagnóstico y la distribución por género entre los síndromes a excepción del síndrome de Turner cuya definición establece un predominio absoluto del género femenino.

TABLA 9

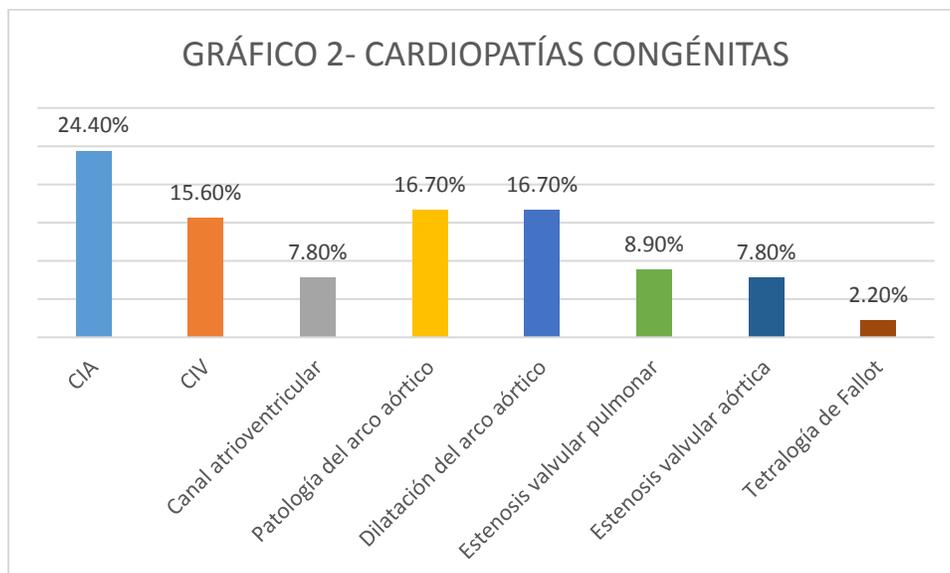
		Hombre		Mujer	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Síndrome genético	Trisomía 21	35	46.70%	29	32.60%
	Síndrome de Marfan	16	21.30%	18	20.20%
	Síndrome de Noonan	15	20.00%	3	3.40%
	Síndrome de Turner	0	0.00%	35	39.30%
	Síndrome de Williams	6	8.00%	4	4.50%
	Síndrome de Di George	1	1.30%	0	0.00%
	Síndrome de Sotos	1	1.30%	0	0.00%
	Síndrome de Loeytz	1	1.30%	0	0.00%
Cardiopatías asociadas	CIA	13	29.50%	9	19.60%
	CIV	3	6.80%	11	23.90%
	Canal atrioventricular	6	13.60%	1	2.20%
	Patología del arco aórtico	2	4.50%	13	28.30%
	Dilatación del arco aórtico	9	20.50%	6	13.00%
	Estenosis valvular pulmonar	5	11.40%	3	6.50%
	Estenosis valvular aórtica	6	13.60%	1	2.20%
	Tetralogía de Fallot	0	0.00%	2	4.30%



Del total de la serie el síndrome genético más frecuente fue el Síndrome de Down con 38.8% (64 pacientes) seguidos por el Síndrome de Marfán 21.2% (35 pacientes) , Síndrome de Turner 21.2%(35 pacientes) , Síndrome de Noonan 10.9% (18 pacientes), Síndrome de Williams 6.1%(10 pacientes) y otros síndromes con 1 caso cada uno (Síndrome de Di George , Síndrome de Sotos, Síndrome de Loeytz). (gráfico 1).



Del total de la serie se encontró comunicación interauricular (CIA) en el 24.4% (22 pacientes), seguido por patología del arco aórtico 16.7% (15 pacientes) , dilatación del arco aórtico 16.7% (15 pacientes), comunicación interventricular (CIV) 15.6% (14 pacientes), estenosis valvular pulmonar 8.9% (8 pacientes), defectos de canal atrioventricular 7.8%(7 pacientes), estenosis valvular aórtica 7.8% (7 pacientes) y tetralogía de Fallot 2.2% (2 pacientes). (Gráfico 2)



Analizando el síndrome de Down vemos que la cardiopatía congénita más frecuente es la comunicación interauricular con 40% (16 casos) seguido por la comunicación interventricular con 32.5% (13 casos), defectos de canal atrioventricular 17.5% (7 casos), patología del arco aórtico 7.5% (3 casos), estenosis valvular aórtica 2.5% (1 caso).

En el Síndrome de Marfán la cardiopatía congénita más frecuente fue la dilatación del arco aórtico en el 72.2% (13 casos), se encontró comunicación interauricular en 11.1% (2 casos), así como estenosis valvular pulmonar 5.6% (1 caso), estenosis valvular aórtica 5.6% (1 caso), patología del arco aórtico 5.6% (1 caso).

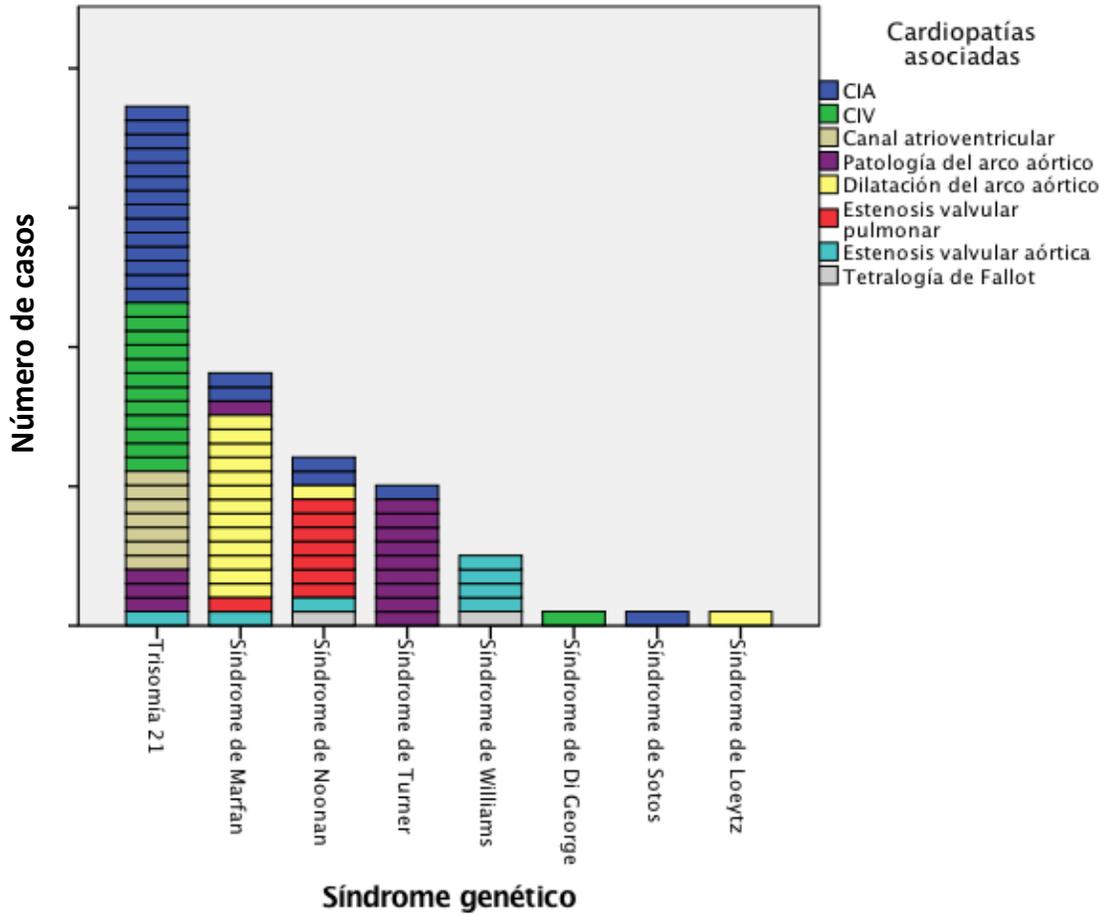
En cuanto al Síndrome de Noonan se encontró un predominio de estenosis valvular pulmonar en el 58.3% (7 casos), además se encontró comunicación interauricular en 16.7% (2 casos), estenosis valvular aórtica 8.3% (1 caso), Tetralogía de Fallot 8.3% (1 caso) y dilatación del arco aórtico 8.3% (1 caso).

En las pacientes con Síndrome de Turner, la patología del arco aórtico se encontró en el 91.7% (11 casos) y 8.3% de comunicación interauricular (1 caso). De los síndromes genéticos menos frecuentes en la serie se revisó el caso de 1 paciente con Síndrome de Di George y comunicación interventricular, 1 paciente con Síndrome de Sotos y comunicación interauricular y un caso con Síndrome de Loeytz y dilatación del arco aórtico.

El Resumen de la correlación de los síndromes genéticos y las cardiopatías congénitas asociadas en mayor frecuencia se encuentra en la tabla 10 y el gráfico 3.

TABLA 10 Cardiopatía asociada	Trisomía 21		Síndrome de Marfan		Síndrome de Noonan		Síndrome de Turner		Síndrome de Williams	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
CIA	16	40.00%	2	11.10%	2	16.70%	1	8.30%	0	0.00%
CIV	13	32.50%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Canal atrioventricular	7	17.50%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Patología del arco aórtico	3	7.50%	1	5.60%	0	0.00%	11	91.70%	0	0.00%
Dilatación del arco aórtico	0	0.00%	13	72.20%	1	8.30%	0	0.00%	0	0.00%
Estenosis valvular pulmonar	0	0.00%	1	5.60%	7	58.30%	0	0.00%	0	0.00%
Estenosis valvular aórtica	1	2.50%	1	5.60%	1	8.30%	0	0.00%	4	80.00%
Tetralogía de Fallot	0	0.00%	0	0.00%	1	8.30%	0	0.00%	1	20.00%

GRÁFICO 3
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ASOCIADAS A SÍNDROMES GENÉTICOS



DISCUSIÓN.

Como se ha mencionado anteriormente , múltiples revisiones internacionales han descrito la epidemiología de las cardiopatías congénitas asociadas a síndromes genéticos, lo cual nos permite hacer un comparativo con nuestra población.

Series europeas como la de Mortensen et al , enfocadas a las pacientes con síndrome de Turner establecen una prevalencia de cardiopatías congénitas en este grupo en >50% tomando en cuenta la aorta bivalva y elongaciones del arco aórtico, las cardiopatías congénitas más encontradas fueron la siguientes: coartación aórtica en el 7-18%, anomalías venosas pulmonares 13-15%, comunicación ventricular 1-4%, comunicación interauricular 1-2%, anomalías coronarias 1-2^(12,16). Dentro de nuestra población de estudio con Síndrome de Turner (35 pacientes) se encontró cardiopatía congénita en 12 pacientes , la mas predominante en estas fue la coartación aórtica en 91.7% (11 casos) y comunicación interauricular en 8.5% (1 caso) , confirmando a la coartación aórtica como la más predominante en este grupo en congruencia con la literatura internacional.

La afección aórtica es la manifestación predominante en el Síndrome de Marfán con una prevalencia en los adultos portadores de este síndrome de hasta el 80%, la evolución de esta hacia la coartación aórtica es difícil de cuantificar dado que el seguimiento al manejo temprano y la cirugía profiláctica reducen la evolución a coartación, sin embargo esta sigue teniendo una incidencia importante dentro del síndrome de Marfán, tanto como evento de presentación previo al diagnóstico del síndrome como en pacientes sin seguimiento adecuado , según lo reportado por el Registro Internacional de Disección Aórtica (IRAD) en el 2004 el diagnóstico de Síndrome de Marfán se asoció a más del 50%(34/68) casos de disección aórtica en menores de 40 años⁽²⁴⁾. En nuestra población de estudio con Síndrome de Marfán (35 pacientes) se encontró dilatación aórtica en la el 72.2% (13 casos), encontrando disección aortica en 4 de los casos.

John L Colquitt y Jacqueline Noonan en su revisión de 2013 en la universidad de Kentucky colectaron los datos del expediente de 113 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Noonan entre 1963 a 201, encontraron estenosis pulmonar en 66% , se encontró Miocardiopatía hipertrófica (MH) en el 14% y lesiones aisladas como CIA 2 casos , CIV 1 caso y PCA 2 casos⁽³⁸⁾. En nuestra población de estudio con síndrome de Noonan (18 pacientes) se contabilizaron 7 casos de estenosis pulmonar (58%) , congruente con la lesión predominante en este grupo de pacientes , también se encontró 1 caso de tetralogía de Fallot y 1 caso de Insuficiencia mitral severa.

En el síndrome de Down la literatura internacional marca a los defectos de tabicación auriculoventricular (D-AV) como la predominante, con prevalencia de 39-41% en series como la de Fried et al y Freeman , junto con la comunicación interventricular con prevalencia de 33-43%, dejando la comunicación interauricular (CIA) con 8% en un segundo plano. En la serie mexicana de Magaña et al los D-AV tiene un papel secundario con prevalencia de 6% y las lesiones predominantes son la CIA (34%) , CIV 22%)^(39,40). En nuestra población de estudio (64 pacientes) la cardiopatía congénita con mayor prevalencia fue la CIA con 40 % (16 casos) y la CIV 32.5% (13 casos) , y en cambio los defectos del canal auriculoventricular se encontró solo en 17.5% (7 casos) lo cual como fue sospechado se relaciona con la literatura mexicana y contrasta con la internacional, mostrando una distribución distinta de las cardiopatías asociadas a Síndrome de Down en México. En nuestro análisis no tomamos en cuenta la persistencia del conducto arterioso ya que se consideró esta como el resultado anatómica de la circulación dentro de las cardiopatías asociadas al síndrome y no como una cardiopatía con una asociación independiente.

CONCLUSIONES.

El Hospital de Cardiología del Centro Médico Siglo XXI es un centro de referencia para los pacientes con cardiopatías congénitas y es el diagnóstico de sospecha de una cardiopatía el motivo de envío de los pacientes a este centro y el único contexto de atención de personas con síndromes genéticos en nuestro hospital. Por este motivo es difícil el determinar la prevalencia real de las cardiopatías cogénitas dentro de los síndromes genéticos al existir un sesgo en la población estudiada, sin embargo es posible el observar la tendencia de distribución de las cardiopatiás congénitas en este grupo de pacientes para compararlas con lo presentado en la literatura internacional y nacional.

En cuanto a la población con Síndrome de Down en nuestro centro, como se hipotizaba, muestra una tendencia de distribución distinta a lo reportado en series internacionales y similar a lo presentado en las escasas series nacionales, con un predominio de la comunicación interauricular en lugar de lo reportadó internacionalmente como el predominio de los defectos de canal auriculoventricular. En el resto de los síndromes analizados en nuestra población de estudio se mostró una tendencia similar a lo reportado en multiples series.

Durante el estudio se encontraron muchas limitantes por problemas de registro y no otorga información concluyente sobre la prevalencia de cardiopatias congenitas en pacientes con síndromes genéticos, pero sienta precedetes sobre el potencial para protocolos de investgación que otorga esta grupo y el valor que tendría la correlación fenotípica y genotípica del mismo, ademas de establecer que se trata de un grupo numeroso en el que la asesoria genética tanto para los pacientes como para los familiares de los mismo otorgaría un valioso aporte a la atención del derechohabiente sumado al potencial científico.

BIBLIOGRAFIA.

1. Ko JM. Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease. *Korean Soc Cardiol.* 2015;357–61.
2. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, et al. Genetic Basis for Congenital Heart Defects: Current Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation [Internet].* 2007;115(23):3015–38. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183056>
3. Takkenberg JJM, Roos-hesselink JW. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC [Internet].* Elsevier Inc.; 2011;58(21):2241–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
4. Erik J, Uk D, UK MAG, Germany CG, Germany HK, Uk PK, et al. ESC GUIDELINES ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Circulation.* 2010;2915–57.
5. Saturno Chiu G, Lupercio Mora K, Nava Peña JR. Manual de conducta y terapuetica cardiovascular. Manual moderno; 2014.
6. Goitein O, Fuhrman CR, Lacomis JM. Incidental Finding on MDCT of Patent Ductus Arteriosus : Use of CT and MRI to Assess Clinical. *Am Roentgen Ray Soc J.* 2005;(June):1924–31.
7. Hamdan MA, Hospital T. Coarctation of the aorta : A comprehensive review Coarctation of the Aorta : A Comprehensive Review. *Arab neonatal forum.* 2014;(January 2006).
8. Kenny D, Hijazi ZM. Coarctation of the aorta : From fetal life to adulthood. *Cardiol jornal.* 2011;18(5):487–95.
9. Brien PO, Marshall AC. Coarctation of the Aorta. *Circulation.* 2015;(131):363–5.
10. Cumhur T. Coarctation of the aorta in adults: preoperative evaluation with multidetector CT angiography. *Diagn Interv Radiol.* 2009;(October):269–74.
11. Eacts CS, Germany CH, Rosenhek R, France EL, Rodriguez D, Tornos P, et al. 2017 ESC / EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European. 2017. 2739-2791 p.
12. Bondy CA, Turner T, Consensus S, Group S. Care of Girls and Women with Turner Syndrome : A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;92(June):10–25.
13. Imss-- CMDGPC, Turner Q-S De. Guía de Referencia Rápida Diagnóstico , Tratamiento y Cuidado de la Salud en niñas y mujeres con Síndrome de Turner Guía de Práctica Clínica GPC.
14. Surerus E, Huggon IC, Allan LD. Turner ' s syndrome in fetal life. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2003;(March):264–7.
15. Rosing DR, Malone CA, Dietz HC, Bondy CA, Objectives A. Association Between Fetal Lymphedema and Congenital Cardiovascular Defects in Turner Syndrome. *Pediatrics.* 2015;115(3).
16. Kristian H. Mortensen, Niels H. Andersen and CHG. Cardiovascular Phenotype in Turner Syndrome—Integrating Cardiology, Genetics, and Endocrinology. *Endocr Rev.* 2012;33(October):677–714.
17. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, et al. Aortic Valve Disease in Turner Syndrome. *JACC.* 2008;51(19).
18. Bondy CA, Cenicerros I. Prolonged Rate-Corrected QT Interval and Other. *Pediatrics.* 2015;

19. Judge DP, Dietz HC. Marfan ' s syndrome. *Lancet*. 1986;366:1965–7.
20. Versteegh MIM, Velzen IVDS, Schäbitz H, Bijlsma EK. The Clinical Spectrum of Missense Mutations of the First Aspartic Acid of cbEGF-like Domains in Fibrillin-1 Including a Recessive Family. *Hum genome Var Soc Off J*. 2010;1927(February):1915–27.
21. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, Backer J De, Devreux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;(47):476–85.
22. Cook JR, Carta L, Galatioto J, Ramirez F. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome and related diseases ; multiple genes causing similar phenotypes. *Clin Genet J*. 10029(212).
23. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. ACCF / AHA Guideline 2010 ACCF / AHA / AATS / ACR / ASA / SCA / SCAI / SIR / STS / SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines , American Association for Thoracic Surgery , American College of Radiology , American Stroke Association , Society of Cardiovascular Anesthesiologists , Society for Cardiovascular Angiography and Interventions , Society of Interventional Radiology , Society of Thoracic Surgeons , and Society for Vascular Medicine. 2011;266–369.
24. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper J V, Smith DE, Fang J, et al. Characterizing the Young Patient With Aortic Dissection : Results From the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *JACC*. 2004;43(4):0–4.
25. Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, Bernhardt AMJ, Schad C, Treede H, et al. Frequency and Age-Related Course of Mitral Valve Dysfunction in the Marfan Syndrome. *AJC* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;106(7):1048–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.05.038>
26. Mendez HMM, Opitz JM. Noonan Syndrome : A Review. *Am J Med Genet*. 1985;506:493–506.
27. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, Kalidas K, Crosby A, et al. Paternal Germline Origin and Sex-Ratio Distortion in Transmission of PTPN11 Mutations in Noonan Syndrome. *Am Soc Hum Genet J*. 2004;492–7.
28. Kruszka P, Porras AR, Addissie YA, Moresco A, Medrano S, Mok GTK, et al. Noonan syndrome in diverse populations. 2017;(May):1–12.
29. Calcagni G, Limongelli G, Ambrosio AD, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, et al. Cardiac defects , morbidity and mortality in patients affected by RASopathies . CARNET study results. *Int J Cardiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.068>
30. Collins RT. Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Pediatrics*. 2018;609–15.
31. Genetics C on. Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. *Pediatrics*. 2001;107(May).
32. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* [Internet]. 2007;13(3):221–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mrdd.20157>
33. Sierra Romero M del C, Hernández EN, Serrano SC, Pablo AER, Hernández JV. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;71(5):292–7.
34. Hernández EN, Serrano SC, Pablo AER, Sierra C, Hernández JV. Prevalencia de malformaciones congénitas registradas en el certificado de nacimiento y de muerte fetal. México, 2009-2010. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013;70(6):499–505.
35. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S. CHROMOSOME 21 AND DOWN SYNDROME : FROM GENOMICS TO. 2004;5(October).
36. Figueroa JDR, Magaña P, Hach JLP. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Revista española de cardiología*. 2017;56(9):94–9.
37. Faivre L, Loeys BL, Child A, Biquet C, Gautier E, Callewaert B, et al. Effect of Mutation

Type and Location on Clinical Outcome in 1 , 013 Probands with Marfan Syndrome or Related Phenotypes and FBN1 Mutations : An International Study. *Am J Hum Genet.* 2007;81(September):454–66.

38. Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac Findings in Noonan Syndrome on Long-term Follow-up. *Congenit Hear Dis jorunal jorunal.* 2013;
39. Vis JC, Duffels MGJ, Winter MM, Weijerman ME, Cobben JM, Huisman SA, et al. Down syndrome : a cardiovascular perspective. *J Intellect Disabil Res.* 2009;53(may):419–25.
40. Figueroa JDR, Magaña P, Hach JLP. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Resvista española de cardioogia.* 2003;56(9):94–9.