



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**“CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS MÁS FRECUENTES EN RECIÉN
NACIDOS CON FENOTIPO DE SÍNDROME DE DOWN”**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
NEONATOLOGO**

PRESENTA:

DRA. VANIA ELENA SAINZ MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. NANCY MACRINA GONZÁLEZ TAPIA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2019



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.

DR. BENJAMIN OROZCO ZUÑIGA
Encargado de la dirección médica

DRA. ROSALBA GARDUÑO ZARAZUA
Jefe de la división de enseñanza e investigación

DR. ROBERTO ARIZMENDI VILLANUEVA
Profesor titular

DRA. NANCY MACRINA GONZÁLEZ TAPIA
Asesor de trabajo de tesis

DRA. VANIA ELENA SAINZ MARTÍNEZ
Médico residente

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos, quienes siempre han sido un apoyo incondicional para mí.

A Carlos, por ser mi pilar y mi refugio.

A mi asesora de tesis, por su paciencia y enseñanza.

ÍNDICE

Resumen.....	5
Summary.....	6
Marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	11
Justificación.....	12
Objetivos.....	13
Hipótesis.....	14
Metodología.....	15
Aspectos éticos.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	21
Conclusión.....	23
Limitantes.....	24
Bibliografía	25
Anexos	27

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de Down, el cual recibe su nombre por el médico John Langdon Down, es la cromosomopatía más frecuente y mejor conocida. En el 95% de casos, se produce por una trisomía del cromosoma 21 debido a la no disyunción meiótica en el óvulo. Aproximadamente un 4% se debe a una traslocación robertsoniana (entre el cromosoma 21 y otro cromosoma acrocéntrico) y 1% de los pacientes presentan un mosaico, con cariotipo normal y trisomía 21.

El Síndrome de Down tiene una incidencia en la literatura entre 1/600 y 1/1000 RN vivos, una relación estimada varón/mujer de 1,5/1 sin haberse demostrado diferencias por raza.

La mayoría de los niños que nacen con este síndrome padecen malformaciones cardíacas en un 40 a 50%, siendo una de las principales causas de morbimortalidad, especialmente en los primeros dos años. Estas cardiopatías tienen diferentes presentaciones clínicas y evolución. Los síntomas o signos de estas pueden estar ausentes en los primeros días, lo que conduce a un diagnóstico tardío. Su tratamiento varía desde la resolución espontánea y la medicación, hasta una o más cirugías cardíacas.

Objetivos: Identificar las cardiopatías congénitas más frecuentes en recién nacidos con fenotipo de síndrome de Down.

Material y métodos: Estudio original. Observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo. Se incluirán a todos los pacientes con fenotipo Down nacidos en el hospital de la mujer en el tiempo comprendido de junio 2015 a junio 2019, que hayan sido valorados por el servicio de cardiología pediátrica y que cuenten con el diagnóstico de cardiopatía congénita.

Resultados: El análisis estadístico demostró que, de las cardiopatías reportadas en el estudio, la comunicación interventricular tipo membranoso fue la más frecuente en un 21%, sin embargo, ésta sigue en frecuencia al corazón estructuralmente sano el cual corresponde al 28%. Así mismo se evidencio que no hay una diferencia significativa en el género de los pacientes con cardiopatía congénita (19 pacientes del sexo femenino - 20 pacientes del sexo masculino). Aunado a lo anterior, se documentó que la edad materna relacionada con mayor número de nacidos vivos con fenotipo de síndrome de Down, es entre 21 y 30 años.

Conclusión: Los pacientes con fenotipo de síndrome de Down más frecuentemente nacen sin evidencia de cardiopatía congénita. En caso de presentar cardiopatía, la más frecuente es la comunicación interventricular tipo membranoso. En este estudio se demuestra que no existe asociación entre el sexo, la edad materna y la edad gestacional con el diagnóstico.

Palabras clave: síndrome, malformaciones, cardiopatía congénita.

SUMMARY

Background: Down syndrome, which is named after the physician John Langdon Down, is the most frequent and best known chromosomopathy. In 95% of the cases, it is caused by a trisomy of chromosome 21 due to non-disjunction of the meiotic egg. Approximately 4% is due to a Robertsonian translocation (between chromosome 21 and another acrocentric chromosome) and 1% of patients present a mosaic, with normal karyotype and trisomy 21.

Down syndrome has an incidence in the literature between 1/600 and 1/1000 live newborns, an estimated male / female ratio of 1.5 / 1 without having shown differences by race.

The majority of children born with this syndrome suffer cardiac malformations in 40 to 50%, being one of the main causes of morbidity and mortality, especially in the first two years. These heart diseases have different clinical presentations and evolution. The symptoms or signs of these may be absent in the first days, which leads to a late diagnosis. Its treatment varies from spontaneous resolution and medication, to one or more cardiac surgeries.

Objectives: To identify the most frequent congenital heart diseases in newborns with phenotype of Down syndrome.

Material and methods: Original study. Observational, transversal, retrospective and descriptive. All patients with a Down phenotype born in the woman's hospital during the period from 2015 to 2019, who have been assessed by the pediatric cardiology service and who have a diagnosis of congenital heart disease, will be included.

Results: The statistical analysis showed that, of the heart diseases reported in the study, the membranous type of ventricular septal defect was the most frequent (21%), however, it follows in frequency, the structurally healthy heart (28%). Likewise, it was evidenced that there is no significant difference in the gender of patients with congenital heart disease, (19 female patients - 20 male patients). In addition to the above, it was documented that the maternal age related to the highest number of live births with phenotype of Down syndrome is between 21 and 30 years.

Conclusion: Patients with the Down syndrome phenotype are most often born without evidence of congenital heart disease. In the case of presenting heart disease, the most frequent is the membranous type of ventricular septal defect. This study shows that there is no association between sex, maternal age and gestational age with diagnosis.

Key words: syndrome, malformations, congenital heart disease.

MARCO TEORICO

El síndrome de Down es la causa genética más común de discapacidad intelectual¹. Se estima que es la causa de 1 de cada 150 abortos del primer trimestre y de 8% de las anomalías congénitas².

Fue descrito por John Langdon Down en 1866, dentro de su propuesta de clasificación de pacientes con discapacidad intelectual. Se asoció por primera vez con una alteración cromosómica en 1959, cuando Lejeune, Gautier y Turpin describieron 5 niños y 4 niñas con discapacidad intelectual y 47 cromosomas en el cultivo de fibroblastos, siendo un acrocéntrico pequeño el cromosoma extra. Los autores propusieron que el origen de este cromosoma extra se debía probablemente a una falta de disyunción, que por lo tanto ésta era la razón por la que la frecuencia del padecimiento aumentaba con la edad materna³.

La trisomía 21 estándar es causada por la no disyunción del cromosoma y ocurre en el 95% de los casos. Aproximadamente un 4% se debe a una translocación robertsoniana (entre el cromosoma 21 y otro cromosoma acrocéntrico) y 1% de los pacientes presentan un mosaico, con una combinación de células típicas y trisómicas⁴.

La frecuencia de presentación es de un caso por cada 650 nacidos vivos, aunque varía de acuerdo con la edad materna, y llega a ser uno por cada 30 recién nacidos vivos de madres de 45 años o más. El riesgo de recurrencia es del 1% en la población general⁵.

En un estudio latinoamericano se reportó que de la edad materna mínima al nacimiento de un hijo con síndrome de Down fue de 15 años y máxima de 50 con una mayor prevalencia del síndrome entre los 34 y 45 años (11,6/1000 vs 1,3/1000) $p < 0,001$ (Anexo 1)⁶.

La incidencia varía conforme el paso del tiempo y según donde sean realizados los estudios estadísticos. En la década de los ochenta, la incidencia de síndrome de Down en nacidos vivos era alrededor de 1/733; sin embargo, la incidencia en la concepción se considera más del doble de esa cifra; esto, explicado por los abortos precoces⁷.

El síndrome de Down ocurre en todos los grupos étnicos, niveles socioeconómicos y regiones geográficas¹.

La Organización Mundial de la Salud estima una prevalencia mundial de 1 en cada 1,000 recién nacidos vivos; sin embargo, estas cifras varían, lo que refleja que la prevalencia depende de variantes socioculturales, como el acceso al diagnóstico prenatal y la interrupción legal del embarazo. En México, la Secretaría de Salud estima una prevalencia de 1 en 650 recién nacidos vivos; pero el informe de 2010 del Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) estimó una tasa de 14.32 por 10,000 recién nacidos vivos: 1 en 698³. A diferencia de lo reportado en el año 2015, ya que se reportaba una incidencia en nuestro país de 1/420 a 480⁸.

El diagnóstico es clínico y se confirma por citogenética. Aunque las características clínicas son variables, el conjunto de características fenotípicas es bastante homogéneo y permite la identificación clínica de la trisomía 21⁷.

En recién nacidos el diagnóstico puede dificultarse; no obstante, diez características son altamente prevalentes. Hall, en 1966, analizó 48 recién nacidos afectados y encontró que 100% tuvieron 4 o más características y 89% tuvieron 6 o más. Desde entonces, estas características se utilizan para evaluar a todo recién nacido vivo, conocidas como criterios de Hall (Anexo 2)³.

No todas las alteraciones están presentes en cada individuo afectado. Las alteraciones más prevalentes y distintivas son capacidad intelectual disminuida, talla baja, cardiopatía y trastornos digestivos y ortopédicos. Sin lugar a duda, la cardiopatía es la afección principal que denota una buena o mala evolución⁵. De los pacientes con cardiopatía congénita, el 4- 10% se asocia a síndrome de Down y el 40-60% de los pacientes con este síndrome presenta cardiopatía congénita⁹.

Los defectos cardíacos congénitos a menudo ocurren en el contexto de múltiples anomalías congénitas, incluidas las características faciales anormales, o en asociación con anomalías de las

extremidades, otras malformaciones orgánicas, anomalías del desarrollo o anomalías del crecimiento¹⁰.

La mayoría de los niños que nacen con este síndrome padecen malformaciones cardíacas en un 40 a 50%, siendo una de las principales causas de morbimortalidad, especialmente en los primeros dos años¹¹.

Las cardiopatías congénitas son malformaciones estructurales del corazón o los grandes vasos que existen desde el nacimiento. Aproximadamente de 8 hasta 11.4 de cada mil recién nacidos vivos presentan cardiopatías congénitas, constituyendo un problema de salud pública y una importante causa de muerte en menores de cuatro años¹².

En un meta-análisis sudamericano, se reportó una mayor frecuencia de cardiopatías congénitas en niñas con síndrome de Down, a pesar de que la incidencia del síndrome es mayor en el género masculino. Estas diferencias podrían explicarse por una susceptibilidad potencial diferente del género a diferentes vías patógenas de las enfermedades cardíacas (por ejemplo, anomalías de la matriz extracelular o anomalías de la migración del tejido ectomesenquimal). Otra posible explicación sería que los varones con el síndrome fallecen antes del nacimiento o antes de la fecha de estos estudios¹³.

Estas cardiopatías tienen diferentes presentaciones clínicas y evolución. Los síntomas o signos de estas pueden estar ausentes en los primeros días, lo que conduce a un diagnóstico tardío¹¹.

Conocer la frecuencia y las características anatómicas de las cardiopatías congénitas en el síndrome de Down, así como sus complicaciones y causas de morbimortalidad, cobra gran importancia para la prevención y mejoría en la calidad de vida. Las principales causas de fallecimiento son la insuficiencia cardíaca, la sepsis y la hipertensión arterial pulmonar⁵.

En las estadísticas europeas se ha reportado que las cardiopatías más comúnmente asociadas a síndrome de Down son aquellas que se derivan de un defecto en el desarrollo de los cojinetes endocárdicos, llegando a afectar hasta al 50%. Con respecto a lo anterior, existen dos formas principales: un defecto parcial limitado al tabique interauricular que da lugar a una CIA tipo ostium primum (OP) y un defecto completo que da lugar al canal auriculoventricular común (CAV). Además de estos dos defectos, existen formas intermedias o transicionales con distintos grados de defecto.

Otras cardiopatías frecuentes son CIA tipo ostium secundum (OS), CIV, persistencia del conducto arterioso (PCA) y tetralogía de Fallot (TF).

En una serie de 169 niños con trisomía 21, un 19% presentaban un CAV completo. En el 8% de ellos se diagnosticó una CIA más CIV; en el 20% de los niños se diagnosticó una CIA (OS), en el 14% una CIV, en el 11% PCA y en el 2% TF. No obstante, la incidencia de las distintas cardiopatías varía según la región del mundo. Otras anomalías como la estenosis o atresia de la válvula pulmonar aislada, la estenosis o atresia de la válvula aórtica y la coartación de aorta son raras. Algunos, como la transposición de las grandes arterias, están prácticamente ausentes¹⁴.

En un estudio mexicano del 2003 se enlistan las cardiopatías que se presentan con más frecuencia en los niños con síndrome de Down, siendo hasta ese año la persistencia del ductus arterioso la más sobresaliente, seguida de la comunicación interventricular y la comunicación interauricular, a diferencia de lo mencionado en países anglosajones y europeos⁵. Sin embargo, en el 2015, la frecuencia de las cardiopatías en pacientes mexicanos se asemejaba a lo descrito a nivel mundial, dejando a la PCA en segundo lugar de frecuencia. (Anexo 3)⁸.

Los estudios argentinos coinciden en la estadística europea y americana, ya que dentro de sus estudios describen a los defectos septales auriculoventriculares con una frecuencia superior en comparación a las demás cardiopatías, como se describe en la tabla del anexo 4. En este reporte también se recalca que un examen clínico normal no excluye la presencia de cardiopatía. Se ha demostrado que la sensibilidad del examen físico para la detección de anomalías cardíacas es del 80%¹⁵.

En los datos arrojados en el año 2016 en población mexicana, se indica una prevalencia de cardiopatías congénitas (en el síndrome de Down) de 58%; sin embargo, en contraste con los

informes a nivel mundial el canal atrioventricular completo muestra una frecuencia mucho menor que las comunicaciones interventricular e interatrial (Anexo 5).

Los mecanismos genómicos implicados en esta variabilidad siguen siendo ampliamente discutidos. Debido a su alta frecuencia, comparada con individuos sin síndrome de Down y su espectro clínico variable, las cardiopatías congénitas se han utilizado como modelo en la búsqueda de loci de riesgo, mutaciones patogénicas, variación de dosis génica y variantes en número de copias que expliquen esta compleja etiopatogenia del fenotipo del síndrome de Down³.

En el 2017, se realizó un estudio en Argentina, donde se documentaba la prevalencia de cada una de las cardiopatías congénitas en los pacientes con síndrome de Down, y se hace mención de que las mismas varían según la región geográfica. Se reporta que, en Estados Unidos y Europa, el defecto de septum auriculo-ventricular es la cardiopatía congénita más frecuente⁶; en cambio en Asia es interesante observar que el defecto cardíaco más frecuente en los pacientes con síndrome de Down es el defecto del tabique ventricular (40%)¹⁶ seguida del defecto de la almohadilla endocárdica (24,4%), el defecto septal atrial (17,7%) y el conducto arterioso permeable (11,1%)¹⁷.

Quizás las similitudes genéticas entre las poblaciones orientales y nativas de Estados Unidos que se han informado podrían causar la prevalencia similar de estos diferentes tipos de defectos cardíacos. Sin embargo, las variaciones en la prevalencia de malformaciones cardíacas específicas en niños con síndrome de Down de diferentes orígenes étnicos se han observado antes y pueden explicarse por heterotrisomía del cromosoma 21 por variaciones genéticas en algunos cromosomas distintos del cromosoma 21 o por factores ambientales¹⁶.

Dado que las cardiopatías congénitas representan la principal causa de morbi-mortalidad en los primeros dos años de vida de los pacientes con trisomía 21, es fundamental la evaluación cardiológica precoz, si es posible previo al alta hospitalaria. La mortalidad infantil en los niños con síndrome de Down se correlaciona directamente con la presencia de cardiopatía⁶.

El método no invasivo para el diagnóstico, seguimiento y valoración de repercusión hemodinámica en las cavidades cardíacas es, en la actualidad, la ecocardiografía en sus diferentes modalidades.⁸

En manera de lo posible, se debe realizar un ecocardiograma en la etapa neonatal a todo niño con diagnóstico o sospecha de síndrome de Down. Con un correcto diagnóstico y seguimiento posterior se puede programar la cirugía electiva, para prevenir las consecuencias de la hipertensión pulmonar¹⁵.

En el anexo 6 se muestra un ejemplo de ecocardiografía transtorácica con la evidencia de un defecto en el tabique interauricular⁸.

El ecocardiograma dará el diagnóstico definitivo en la gran mayoría de los casos, con una sensibilidad global del 84%, variando de acuerdo a la complejidad de la cardiopatía y una especificidad arriba del 85%. Se debe realizar ante la presencia de datos clínicos asociados a anomalías en la radiografía de tórax o del ECG. Las ventajas del ecocardiograma son que además de ser el estándar de oro para el diagnóstico de las cardiopatías, es una técnica no invasiva, inocua para el paciente, portátil y de bajo costo¹⁸.

Mientras el diagnóstico prenatal no sea una realidad global y el ecocardiograma no se encuentre disponible en todos los centros de atención médica, el diagnóstico temprano de las cardiopatías congénitas seguirá dependiendo de la clínica¹⁹.

Como ya fue mencionado, las cardiopatías no son las únicas complicaciones a la que se ven enfrentados los pacientes con síndrome de Down. Muchas de estas otras complicaciones, en conjunto o como resultado de las cardiopatías congénitas, son papel importante en la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Las personas con síndrome de Down tienen mayor riesgo que otras para una variedad de afecciones respiratorias, inmunológicas, endocrinas y gastrointestinales. Ahora hay una creciente evidencia sobre el impacto de estas afecciones en la mortalidad temprana²⁰.

Otros problemas comunes son: malformaciones gastrointestinales, defectos cardíacos congénitos, enfermedades respiratorias, autoinmunidad, disfunción tiroidea y trastornos hematológicos. Así mismo, las personas con síndrome de Down son vulnerables al desarrollo de tumores sólidos y enfermedad aterosclerótica coronaria. Además, existe un aumento en la incidencia de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (~5.2% versus 0.1% en la población general) ¹.

Con respecto a las patologías resultantes de las cardiomiopatías, se sabe que los pacientes con síndrome de Down se asocian con un alto riesgo de accidente cerebrovascular, expresado en todas las edades. El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en el síndrome parece estar impulsado principalmente por el riesgo cardioembólico²¹.

En cuanto al crecimiento y desarrollo, se ha mostrado que los individuos con trisomía 21, en su mayoría se consideran peso normal para la edad, cuando se evalúan utilizando curvas específicas para síndrome de Down. Las revisiones sobre estas curvas específicas serían la práctica recomendada para los profesionales de la salud para evitar un diagnóstico precipitado de sobrepeso y / o obesidad en esta población²².

La tasa de mortalidad infantil relativamente más alta en pacientes con este síndrome se ha atribuido en gran medida a que tienen una mayor incidencia de cardiopatía coronaria²³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La frecuencia de las cardiopatías congénitas asociadas a síndrome de Down suele ser consistente. En múltiples reportes internacionales, se han documentado que dentro de las anomalías cardíacas en pacientes con trisomía 21, la presentación aislada suele ser lo más sobresaliente, y dentro de este grupo, existen cuatro anomalías que predominan sobre las demás. Estas cardiopatías protagonistas son, persistencia de conducto arterioso, comunicación interauricular, comunicación interventricular y defectos del tabique auriculoventricular. Llama la atención que, en el hospital de la mujer, siendo un centro de atención a una extensa población de recién nacidos, no se ha evidenciado esa misma frecuencia. Por lo que surge la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las cardiopatías congénitas más frecuentes en los pacientes con fenotipo de síndrome de Down nacidos en el hospital de la mujer?

JUSTIFICACIÓN

La relación de las cardiopatías congénitas en pacientes con síndrome de Down es muy elevada. Se han hecho múltiples estudios a nivel mundial con el fin de reportar la frecuencia con la que se presentan dichas asociaciones, y la frecuencia que resalta en cada cardiopatía. El propósito de este protocolo es reportar las cardiopatías congénitas presentes en los neonatos con trisomía 21 nacidos en el hospital de la mujer en un periodo de 2 años, siendo este el periodo de tiempo con el que se cuenta con el servicio de cardiología pediátrica, y así reforzar la prevalencia mexicana o en su caso, documentar las anomalías cardíacas más asociadas, las cuales pueden no coincidir con la frecuencia reportada en México.

OBJETIVOS

- General: Identificar las cardiopatías congénitas más frecuentes en recién nacidos con fenotipo de síndrome de Down.
- Específico: Determinar la frecuencia que tiene cada una de las cardiopatías congénitas en los recién nacidos con fenotipo de síndrome de Down en el hospital de la mujer durante los años de 2015-2019.

HIPOTESIS

Las cardiopatías congénitas que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes recién nacidos con fenotipo de síndrome de Down son las de comunicación interauricular en más del 50%.

METODOLOGÍA

- Clasificación: Original.
- Tipo de investigación: Observacional.
- Características: Se trata de un estudio transversal, retrospectivo.
- Lugar de realización: Hospital de la mujer, secretaria de salud, servicio de neonatología.
- Población estudiada: Pacientes recién nacidos con fenotipo de síndrome de Down en los años 2015-2019.
- Selección de participantes: Se incluirán a todos los pacientes con fenotipo Down nacidos en el hospital de la mujer en un periodo comprendido de junio 2015 a junio 2019, que hayan sido valorados por el servicio de cardiología pediátrica y que cuenten con el diagnóstico de cardiopatía congénita.
- Criterios de inclusión:
 - Pacientes nacidos en el hospital de la mujer en el periodo de tiempo de 2015-2019.
 - Pacientes con fenotipo de síndrome de Down que cuenten con estudio ecocardiográfico y expediente clínico en el hospital de la mujer
- Criterios no inclusión:
 - Pacientes con fenotipo Down que presenten apertura del conducto arterioso posterior al estudio ecocardiográfico inicial.
- Criterios de eliminación:
 - Pacientes con interpretación errónea del estudio ecocardiográfico.
- Método: Se revisarán los expedientes de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. La información se vaciará en una base de datos para su análisis posterior.
- Análisis estadístico: Al tratarse de un estudio de frecuencias, se realizará un análisis descriptivo.
- Variables estudiadas:

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional
Sexo	Género biológico del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	- Masculino - Femenino	Fenotipo del paciente
Edad gestacional	Tiempo transcurrido a partir de la fecundación al nacimiento de un individuo	Cuantitativa a continua	Semanas y días de gestación	Edad del producto al momento del alumbramiento
Edad materna	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Cuantitativa a discreta	Años cumplidos	Edad de la madre al momento del alumbramiento

	de un individuo			
Cardiopatía congénita	Anomalía estructural del corazón o de los grandes vasos intratorácicos	Cualitativa nominal ampliada	<ul style="list-style-type: none"> -Conducto arterioso persistente -Comunicación interventricular -Comunicación interauricular -Canal auriculo-ventricular -Tetralogía de Fallot -Atresia pulmonar -Coartación aórtica 	Cardiopatía congénita demostrada por ecocardiografía
Cariotipo	Patrón cromosómico de una especie	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> -Si -No 	Toma de muestra al nacimiento

ASPECTOS ETICOS

- Clasificación: Investigación sin riesgo.
- De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.
- Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifica su realización. Nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad y a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio.
- Pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo con los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

La muestra obtenida se conforma de 39 pacientes recién nacidos. De estos, 19 fueron del sexo femenino (48.7%) y 20 del sexo masculino (51.2%).

La edad de los recién nacidos al momento de la realización del estudio ecocardiográfico varió de 1 a 3 días de vida.

En cuanto a la distribución por edad gestacional, para fines de este trabajo se decidió dividir en tres grupos (32-36 sdg, 37-40 sdg y >40 sdg). La gran mayoría de los pacientes se agrupan en el rango de término (rango entre 37 y 40 semanas de gestación), siendo un total de 26 pacientes que equivale al 66.6%, los pacientes pretérmino (rango entre 32 y 36 semanas de gestación) fueron en total 12, equivalente a 30.7%, mientras que los pacientes que comprenden edades gestacionales >40 semanas, equivalen a 2.5% (gráfico 1).

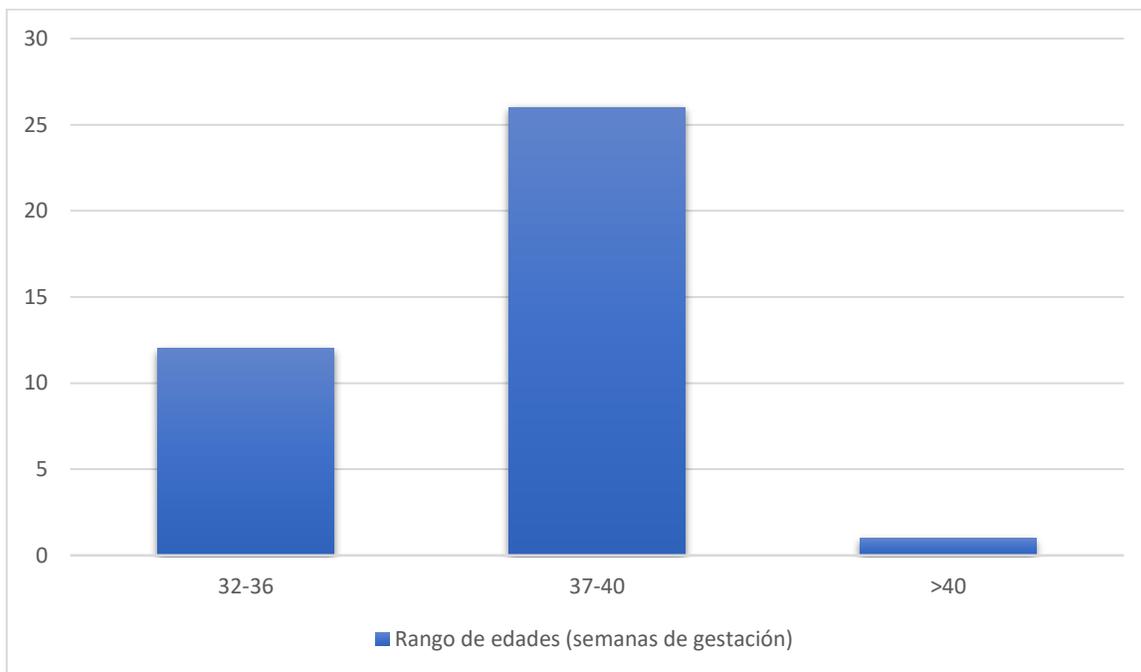


Gráfico 1: Niños con fenotipo de síndrome Down agrupados por edad gestacional.

Con respecto a la edad materna, se demostró que la edad promedio de las madres en este trabajo fue de 21 a 30 años. Llamando la atención ya que se trata de edades aparentemente sin datos de riesgo evidente. Las edades extremas, es decir, adolescentes y mayores de 40 años, son en este caso, los grupos de edad menos frecuentes (gráfico 2).

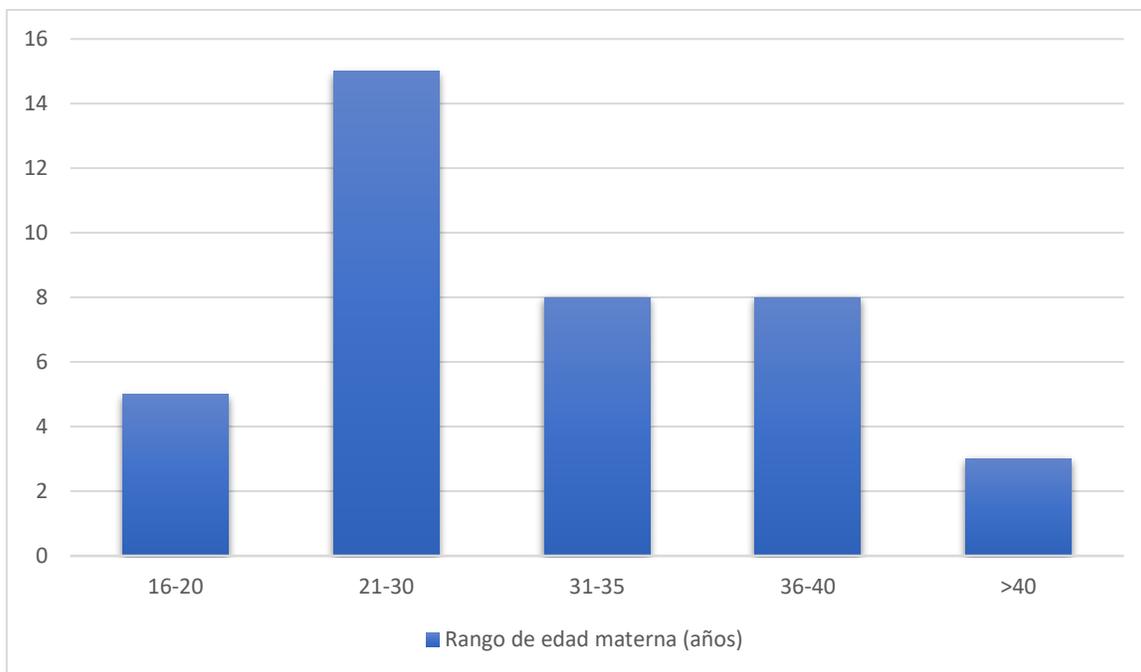


Gráfico 2: Niños con fenotipo de síndrome Down agrupados según la edad materna

Al integrar los casos, se obtuvo que el 72% de los pacientes presentaron cardiopatías congénitas, pudiéndose distinguir cuatro tipos. En la tabla 1 se enlistan las cardiopatías congénitas obtenidas, así como la frecuencia respectiva.

De estas cardiopatías enlistadas, la persistencia del conducto arterioso (PCA) se subdivide, así mismo, en las que fueron hemodinámicamente significativas y por lo tanto ameritaron manejo médico para el cierre del conducto; y las que no fueron hemodinámicamente significativas, requiriendo únicamente vigilancia ecocardiográfica hasta corroborar el cierre fisiológico del conducto. Estas últimas no se consideraron cardiopatías congénitas per se, ya que se trata de una variante anatómica esperada por la edad, sin embargo, tampoco se agrupan en la categoría de *corazón estructuralmente sano* o *sin cardiomiopatía*. Para fines de este estudio se contemplan a las anteriores como cardiopatías independientes.

Tabla 1: Cardiopatías congénitas distribuidas por frecuencia

Cardiopatía congénita	No. pacientes	Porcentaje
Sin cardiopatía	11	28%
Comunicación interventricular tipo membranoso	8	21%
Comunicación interauricular tipo ostium secundum	3	8%
Persistencia del conducto arterioso		
Requirió manejo	6	15%
No requirió manejo	7	18%
Canal auriculo-ventricular	4	10%
Total:	39	100%

Ya habiendo detectado las cardiopatías congénitas en la población de estudio, se procedió a distribuir según el género del paciente, con el fin de establecer una prevalencia.

En cuanto a la distribución por cardiopatía, se demuestra en el siguiente gráfico (gráfico 3).

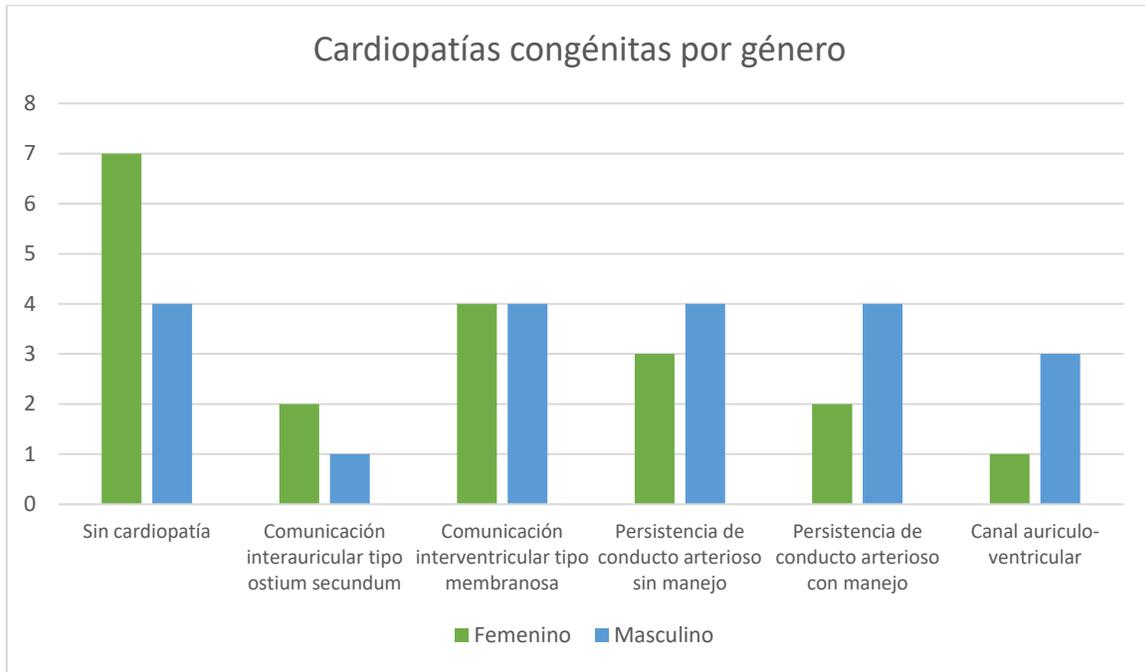


Gráfico 3: Cardiopatías Congénitas distribuidas por sexo

Con los datos previamente descritos y el análisis de distribución de los datos, se realizó la prueba de Chi cuadrada, en la cual se tomaron los datos de las variables: sexo del paciente, edad gestacional y edad materna, lográndose evidenciar que no existe diferencia significativa o asociación relevante entre las mismas y la presencia de cardiopatías congénitas, en lo que corresponde a este estudio (Anexo 7).

DISCUSION

El síndrome de Down es la causa genética más común de discapacidad intelectual.¹ Fue descrito por John Langdon Down en 1866, dentro de su propuesta de clasificación de pacientes con discapacidad intelectual. La frecuencia de presentación es de un caso por cada 650 nacidos vivos, aunque varía de acuerdo con la edad materna, y llega a ser uno por cada 30 recién nacidos vivos de madres de 45 años de edad o más.⁵ En un estudio latinoamericano se reportó que de la edad materna mínima al nacimiento de un hijo con síndrome de Down fue de 15 años y máxima de 50 con una mayor prevalencia del síndrome entre los 34 y 45 años (11,6/1000 vs 1,3/1000) $p < 0,001$.⁶

Según lo reportado por M.A. Ruz-Montes et al en 2017, la mayoría de los niños que nacen con este síndrome padecen malformaciones cardíacas en un 40 a 50%, siendo una de las principales causas de morbimortalidad, especialmente en los primeros dos años. Este mismo autor demostró que hay una mayor frecuencia de cardiopatías congénitas en niñas con síndrome de Down, a pesar de que la incidencia del síndrome es mayor en el género masculino.

Comparando con lo descrito, en este estudio se observa que, del total de pacientes, 70% presentó cardiopatías, sin un predominio significativo por género o edad gestacional, como ya se había aclarado previamente.

En cuanto a las cardiopatías congénitas documentadas, en la población de estudio se observó que, de los pacientes con fenotipo Down, 11 presentaron corazones estructuralmente sanos, y de los 28 pacientes restantes se evidenciaron las siguientes cardiopatías congénitas: comunicación interauricular tipo ostium secundum, comunicación interventricular tipo membranoso, persistencia del conducto arteriosos y canal A-V. No se reportan en este rango de tiempo cardiopatías como tetralogía de Fallot o CIA tipo ostium primum.

Con respecto a la frecuencia, en este estudio se evidenció que imperan las relacionadas con la persistencia del conducto arterioso y en segundo lugar la comunicación interventricular tipo membranoso. Esto difiriendo de lo reportado por Núñez Gómez F. y López-Prats L. en el 2012 en Europa, y por Espínola ZN y colaboradores, en México en el 2015, donde nombraban a la CIA como predominante y la PCA como cardiopatía secundaria.

Sin embargo, en este estudio, se decidió dividir al grupo de *persistencia de conducto arterioso*, en aquellos casos que requerían manejo médico para cierre farmacológico del conducto por ser consideradas hemodinámicamente significativas y por lo tanto no se esperaba que culminaran el cierre fisiológico del ducto por sí solas y por otro lado el grupo de PCA que no ameritarían cierre farmacológico, incluyendo los conductos permeables, pero en vías de cierre. Siendo así, el total de cardiopatías tipo PCA se reduce a 6 casos del primer grupo y 7 casos del segundo, respectivamente. Por lo que, de esta manera, ya no se considera la persistencia de conducto arterioso (PCA) la cardiopatía más predominante de este trabajo, cediendo el primer lugar de frecuencia a la comunicación interventricular tipo membranoso (CIV) con un 20% del total de pacientes y un 28.5% del total de cardiopatías documentadas en este trabajo.

Lo anterior rechaza la hipótesis propuesta anteriormente, en donde se presumía que la cardiopatía congénita que se presentaba con mayor frecuencia en los pacientes recién nacidos con fenotipo de síndrome de Down era la comunicación interauricular en más del 50%. A pesar de los resultados expresados anteriormente, cabe recordar que este trabajo comprende una población reducida, por lo que, a pesar de las diferencias estadísticas, no es un dato del todo certero. Se sugiere continuar este margen de investigación para lograr tener una muestra poblacional más significativa y hacer así que los datos obtenidos sean de mayor peso estadístico.

Con relación a la edad materna, llama la atención que, de los expedientes estudiados, el grupo de edad más común fue en rangos de 21 a 30 años, siendo esto, distinto a lo reportado en múltiples publicaciones nacionales e internacionales (Chernovetzky G. et al), en donde se relacionan más las cromosomopatías en general con edades extremas, es decir, con madres añosas o adolescentes. Esto abre un campo de estudio en nuestro medio, ya que sale de lo común. En ninguno de los casos, las madres refieren contar con hijos previos con síndromes o malformaciones, sin embargo, sería conveniente de ampliar los estudios para estudiar y corroborar los factores epigenéticos asociados que pudieran fungir como causantes de esta alteración.

Otra variable demostrada en este trabajo de tesis fue la edad gestacional. Del total de pacientes, 26 fueron agrupados en el rango de recién nacido de término (incluyendo a pacientes nacidos de 37 y 40 semanas de gestación), lo cual equivale a un 66.6%. Los pacientes nacidos pretérmino (rango entre 32 y 36 semanas de gestación) fueron en total 12, equivalente a 30.7%, mientras que los pacientes que comprenden edades gestacionales >40 semanas, equivalen a 2.5%. Este reporte se realizó con un fin estadístico, el cual imita a lo descrito en publicaciones previas, en donde la edad gestacional más comúnmente reportada en paciente con fenotipo Down y síndrome de Down corroborado, suele ser de predominio en pacientes de término.

CONCLUSION

Las cardiopatías congénitas son las más frecuentes de todas las malformaciones congénitas con una prevalencia en el momento del nacimiento de aproximadamente el 0,8%. La mayoría de estos defectos no son directamente peligrosos para la vida del recién nacido. Sin embargo, el 10 a 20% de todos los recién nacidos con malformaciones cardíacas, tienen un defecto cardíaco que, si no se detecta, puede causar colapso circulatorio y muerte durante el período neonatal. Esto a su vez, representa un incremento en los costos por parte del sector salud para atención de los recién nacidos afectados, por lo que debería prestarse mayor atención al tamiz cardiológico y estudios de imagen para diagnóstico y tratamiento precoz de las cardiopatías.

Si de manera prenatal o al nacimiento, se detecta la posibilidad de que el paciente padezca síndrome de Down o alguna otra cromosomopatía, se debería de estudiar más intencionada y minuciosamente ya que se sabe, con toda la literatura disponible, que estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer malformaciones cardíacas, siendo las más frecuentes usualmente asintomáticas, por lo que se pueden pasar inadvertidas y causar repercusiones clínicas más adelante.

LIMITANTES

Este trabajo se realizó con un número reducido de pacientes, ya que nos apegamos a la disponibilidad del servicio de cardiología pediátrica en el hospital, siendo existente desde al año 2015, por lo que no contamos con estudios ecocardiográficos de recién nacidos con fenotipo de síndrome de Down previos a este año. Esto limita la cantidad de pacientes documentados, y por ende nuestra muestra poblacional.

Así mismo no se logró realizar un cálculo de población, con el fin de tener la cantidad de pacientes necesaria para una muestra representativa que reflejara la población nacional.

Por todo lo anterior, estamos conscientes de que el estudio que se reporta no tiene una significación relevante, y no es recomendado hacer referencias con base a los resultados evidenciados.

Se sugiere que en estudios posteriores que sigan la línea de este trabajo, se obtenga una población más amplia, y así se logre analizar otro tipo de factores asociados, como el ambiente familiar, la ocupación de los padres, etc.

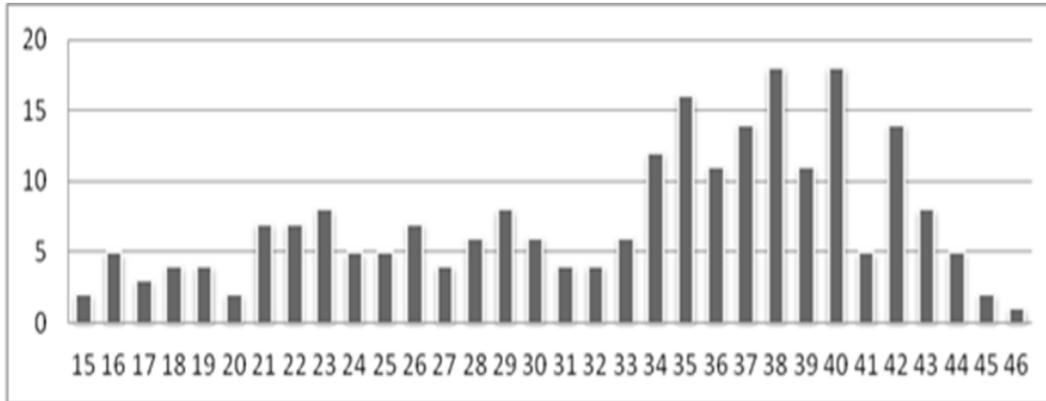
BIBLIOGRAFIA

1. Colvin KL., Yeager ME. What people with Down Syndrome can teach us about cardiopulmonary disease, *Eur Respir Rev.* 2017; 26(143): 1-16.
2. Morales-Demori R. Congenital heart disease and cardiac procedural outcomes in patients with trisomy 21 and Turner syndrome, *Congenit Heart Dis.* 2017; 12(6):820-827.
3. Díaz-Cuéllar S et al. Genómica del síndrome de Down, *Acta Pediatr Mex.* 2016; 37(5):289-296.
4. Cooley WC, Graham JM. Down syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr.* 1991; 30 (4): 233-253.
5. De Rubens Figueroa J, et al. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56(9):894-899
6. Chernovetzky G. et al, Prevalencia de las cardiopatías congénitas en recién nacidos con síndrome de Down en una maternidad de la ciudad autónoma de buenos aires, *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá.* 2017; 3(2): 119-135
7. Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H: Atlas of clinical syndromes: a visual guide to diagnosis, 3.^a ed., St. Louis, Mosby, 1989.
8. Espinola ZN y cols. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down en una población residente en la Ciudad de México. *An Med (Mex).* 2015; 60 (3): 171-176
9. Ergaz-Shaltiel Z., et al. Neonatal characteristics and perinatal complications in neonates with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017; 173(5): 1279-1286.
10. Pierpont et al. Genetic Basis for Congenital Heart Defects. *Circulation.* 2007; 115: 3015-3038
11. Ruz-Montes M.A. et al. Cardiopatías congénitas más frecuentes en niños con síndrome de Down. *Rev Colomb Cardiol.* 2017; 24(1):66-70
12. Mendieta-Alcántara G.G., et al. Cardiopatías congénitas: incidencia y letalidad. *Gaceta Médica de México.* 2013; 149: 617-623
13. Diogenes et al. Gender differences in the prevalence of congenital heart disease in Down's syndrome: a brief meta-analysis. *BMC Medical Genetics.* 2017; 18:111
14. Núñez Gómez F., López-Prats L. Cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down. *Revista española de pediatría.* 2012; 68 (6)
15. Kaminker, P., Armando R. Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético. *Arch Argent Pediatr.* 2008; 106 (3):249-259
16. Marino B., Calcagni G., Digilib C. Cardiac Defects in Mexican Children With Down Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57(5):482
17. Kumar GV et al. Pattern of congenital heart diseases among children with Down syndrome attending a tertiary care medical college hospital. *Int J Contemp Pediatr.* 2017; 4(4):1357-1359
18. Sanaa Benhaourech, Abdenasser Drighil, Ayoub El Hammiri. Congenital heart disease and down syndrome: various aspects of a confirmed association. *Cardiovascular journal of africa.* 2016; 27 (5): 287-290.

19. Fonseca-Sánchez L., et al. Abordaje del niño con sospecha de cardiopatía congénita. *Rev Mex Pediatr.* 2015; 82(3): 104-113
20. O'Leary L, Hughes-McCormack L, Dunn K, et al. Early death and causes of death of people with Down syndrome: A systematic review. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2018; 31(5):687-708
21. Sobey C G, Judkins C P, Sundararajan V, Phan T G, Drummond G R, Srikanth V K. Risk of Major Cardiovascular Events in People with Down Syndrome. *PLoS ONE.* 2015; 10(9): 1-11.
22. Sica CA et al. Growth curves in Down syndrome with congenital heart Disease. *rev Assoc MeD brAs.* 2016; 62(5):414-420.
23. Chen Y.Q. et al., Identification of altered pathways in Down syndrome-associated congenital heart defects using an individualized pathway aberrance score, *Genetics and Molecular Research.* 2016; 15 (2): 1-10.

ANEXOS

Anexo 1. Asociación de edad materna (eje de las x) con recién nacidos con síndrome de Down (eje de las y).



Chernovetzky G. et al, Prevalencia de las cardiopatías congénitas en recién nacidos con síndrome de Down en una maternidad de la ciudad autónoma de buenos aires, Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá. 2017; 3(2): 119-135

Anexo 2. Criterios de Hall.

Característica	%
Perfil facial plano	90
Reflejo de moro disminuido	85
Hipotonía	80
Hiperlaxitud	80
Piel redundante en nuca	80
Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba	80
Displasia de cadera	70
Clinodactilia del quinto dedo	60
Pabellones auriculares displásicos	60
Pliegue palmar transverso	45

Díaz-Cuéllar S et al. Genómica del síndrome de Down, Acta Pediatr Mex. 2016; 37(5):289-296.

Anexo 3. Anomalías congénitas cardiovasculares.

Cuadro III. Anomalías congénitas cardiovasculares asociadas (n = 51).

Tipo de cardiopatía	N	%
Con cortocircuito		
Persistencia de conducto arterioso:		
Aislado	2	4
Asociado	9	18
Comunicación interatrial tipo <i>ostium secundum</i> :		
Aislado	5	10
Asociado	4	8
Comunicación interventricular	7	14
Defecto de la tabicación atrioventricular tipo A de Rastelli	6	12
Sin cortocircuito		
Hendidura aislada de la valva anterior de la mitral	8	16
Prolapso de la valva anterior de la mitral	6	12
Aorta bivalva con rafé	1	2
Foramen oval permeable	3	6

Espinola ZN y cols. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down en una población residente en la Ciudad de México. An Med (Mex). 2015; 60 (3): 171-176

Anexo 4. Tipo de cardiopatía congénita en niños con síndrome de Down (modificada)

Defectos cardíacos congénitos	Frecuencia (%)
Defecto septal auriculoventricular	45
Defecto septal ventricular	35
Comunicación interauricular tipo OS	8
Ductus arterioso persistente	7
Tetralogía de Fallot	4
Otras	1

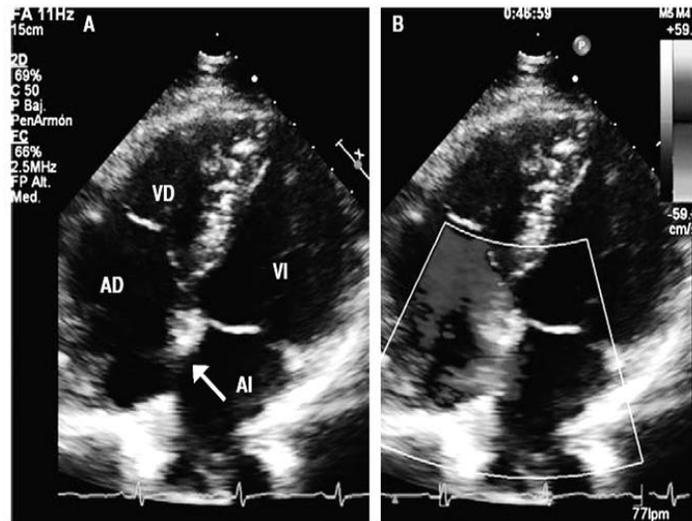
Kaminker, P., Armando R. Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético. Arch Argent Pediatr. 2008; 106 (3):249-259

Anexo 5. Prevalencia de cardiopatías congénitas reportadas a nivel mundial y en México.

Tipo de cardiopatía	% mundial	% México
Canal atrioventricular	37	8
Comunicación intervertricular	31	22
Comunicación interauricular	15	24
Tetralogía de Fallot	5	0.6
Persistencia de conducto arterioso	4	21

Díaz-Cuéllar S et al. Genómica del síndrome de Down, Acta Pediatr Mex. 2016; 37(5):289-296.

Anexo 6. Ecocardiograma bidimensional (A) y con Doppler color (B) en plano apical de 4 cámaras, que muestra una comunicación interatrial tipo ostium secundum (flecha blanca).



Espinola ZN y cols. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down en una población residente en la Ciudad de México. An Med (Mex). 2015; 60 (3): 171-176

Anexo 7. Tablas utilizadas en el análisis estadístico (sexo, edad gestacional y edad materna).

Tabla cruzada Diagnostico (ECOCARDIOGRAMA)*Ssexo

Diagnostico (ECOCARDIOGRAMA)		Ssexo		Total
		FEMENINO	MASCULINO	
0	Recuento	7	4	11
	% dentro de Ssexo	36.8%	20.0%	28.2%
1	Recuento	2	1	3
	% dentro de Ssexo	10.5%	5.0%	7.7%
2	Recuento	4	4	8
	% dentro de Ssexo	21.1%	20.0%	20.5%
3	Recuento	3	4	7
	% dentro de Ssexo	15.8%	20.0%	17.9%
4	Recuento	2	4	6
	% dentro de Ssexo	10.5%	20.0%	15.4%
5	Recuento	1	3	4
	% dentro de Ssexo	5.3%	15.0%	10.3%
Total	Recuento	19	20	39
	% dentro de Ssexo	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.937 ^a	5	.710
Razón de verosimilitud	3.012	5	.698
Asociación lineal por lineal	2.746	1	.097
N de casos válidos	39		

a. 10 casillas (83.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.46.

Tabla cruzada Diagnostico (ECOCARDIOGRAMA)*RANGOGESTACIONAL

		RANGOGESTACIONAL			Total	
		3.00	4.00	5.00		
Diagnostico (ECOCARDIOGRAMA)	0	Recuento	2	7	2	11
		% dentro de RANGOGESTACIONAL	28.6%	25.9%	40.0%	28.2%
	1	Recuento	1	1	1	3
		% dentro de RANGOGESTACIONAL	14.3%	3.7%	20.0%	7.7%
	2	Recuento	3	5	0	8
		% dentro de RANGOGESTACIONAL	42.9%	18.5%	0.0%	20.5%
	3	Recuento	1	5	1	7
		% dentro de RANGOGESTACIONAL	14.3%	18.5%	20.0%	17.9%
	4	Recuento	0	5	1	6
		% dentro de RANGOGESTACIONAL	0.0%	18.5%	20.0%	15.4%
	5	Recuento	0	4	0	4
		% dentro de RANGOGESTACIONAL	0.0%	14.8%	0.0%	10.3%
	Total	Recuento	7	27	5	39
		% dentro de RANGOGESTACIONAL	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.182 ^a	10	.611
Razón de verosimilitud	10.748	10	.377
Asociación lineal por lineal	.150	1	.698
N de casos válidos	39		

a. 16 casillas (88.9%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .38.

Tabla cruzada Diagnostico (ECOCARDIOGRAMA)*RANGOEDAD

		RANGOEDAD					Total	
		JOVENES	MEDIA	TREINTAÑERAS	HASTA 40	MAS DE 40		
Diagnostico (ECOCARDIOGRAMA)	0	Recuento	0	5	4	0	2	11
		% dentro de RANGOEDAD	0.0%	45.5%	57.1%	0.0%	22.2%	28.2%
	1	Recuento	1	0	1	0	1	3
		% dentro de RANGOEDAD	20.0%	0.0%	14.3%	0.0%	11.1%	7.7%
	2	Recuento	0	3	0	3	2	8
		% dentro de RANGOEDAD	0.0%	27.3%	0.0%	42.9%	22.2%	20.5%
	3	Recuento	1	0	2	2	2	7
		% dentro de RANGOEDAD	20.0%	0.0%	28.6%	28.6%	22.2%	17.9%
	4	Recuento	1	2	0	1	2	6
		% dentro de RANGOEDAD	20.0%	18.2%	0.0%	14.3%	22.2%	15.4%
	5	Recuento	2	1	0	1	0	4
		% dentro de RANGOEDAD	40.0%	9.1%	0.0%	14.3%	0.0%	10.3%
	Total	Recuento	5	11	7	7	9	39
		% dentro de RANGOEDAD	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	24.580 ^a	20	.218
Razón de verosimilitud	32.972	20	.034
Asociación lineal por lineal	.097	1	.755
N de casos válidos	39		

