

11216



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores

**ANALISIS GENETICO DE CARDIOPATIAS CONGENITAS
DE ETIOLOGIA MULTIFACTORIAL EN UNA
POBLACION MEXICANA**

TESIS DE POSTGRADO
para obtener el grado de especialización en:
GENETICA MEDICA

Dra. María Antonieta de Jesús/Araujo Solís

Unidad de Investigación Médica en Genética Humana,
Hospital de Pediatría,
Jefatura de Servicios de Investigación Médica,
Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

Asesor: Dr. Carlos Zavala Grisi



IMSS

México, D. F.

1995



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 está 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.

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	2
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	
Generalidades	4
Epidemiología	4
Etiología	5
Riesgo de recurrencia para familiares	8
Embriología cardiaca	13
JUSTIFICACIÓN	25
Clasificación de los mecanismos patogénicos	26
OBJETIVOS	34
HIPÓTESIS	35
MATERIAL Y MÉTODOS	36
RESULTADOS	37
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	47
REFERENCIAS	49
FIGURAS	55
AGRADECIMIENTOS	56

RESUMEN

Para realizar un análisis genético de las cardiopatías congénitas de etiología multifactorial, se examinaron 390 pacientes con esta malformación congénita, a 452 de sus hermanos y a 739 de sus progenitores. Se postuló que en las cardiopatías congénitas, la alteración en la información genética que ocurre muy tempranamente en el embrión, antes del compromiso celular para la formación del corazón, lleva a la presentación de defectos múltiples y/o discordantes en los miembros afectados de una misma familia, y las que suceden en etapas tardías, se manifestarán en los parientes afectados como cardiopatías congénitas únicas y concordantes.

Se encontró que las cardiopatías congénitas más frecuentes en los casos índice fueron persistencia del conducto arterioso (29.1%), comunicación interauricular (25.6%), comunicación interventricular (15.2%) y coartación aórtica (7.6%). En otras poblaciones de origen caucásico se ha reportado que la comunicación interventricular es la más frecuente (25%), seguida de persistencia del conducto arterioso (10%) y de comunicación interauricular (10%). Cabe señalar que la frecuencia de persistencia del conducto arterioso puede ser mayor en las poblaciones que habitan zonas situadas a un alto nivel del mar, en donde la concentración ambiental de oxígeno es menor.

Los casos índice se separaron en dos grupos: aquellos con cardiopatía congénita única y los de cardiopatía congénita mixta, y se correlacionaron en cuanto a concordancia o discordancia, según la clasificación propuesta por Clark. En el análisis familiar los resultados revelaron que, en el primer grupo, diez de los 16 parientes afectados fueron concordantes, mientras que en el segundo grupo, en las seis familias con dos sujetos afectados, éstos fueron discordantes.

Se concluyó que los resultados validan la hipótesis planteada.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

GENERALIDADES:

Las cardiopatías congénitas (CC) son producto de errores en los mecanismos básicos de desarrollo y de influencias ambientales que ocurren durante la vida intrauterina, que ocasionan a defectos estructurales del corazón y de los grandes vasos (1). Su evolución sin tratamiento lleva a la muerte en la mayoría de los casos, cuando no provoca serias restricciones en la calidad de vida y productividad de las personas afectadas. Sin embargo, desde hace algunos años se han desarrollado técnicas que permiten la supervivencia hasta la edad reproductiva de los casos que, de otro modo, seguirían su curso natural (2).

EPIDEMIOLOGÍA:

En los Estados Unidos las estimaciones de la prevalencia al nacimiento de las CC van de 2 a 10 casos por 1000 recién nacidos vivos, dependiendo de los métodos y criterios diagnósticos utilizados (2-4), sin embargo, varía de acuerdo al tipo y origen de la población estudiada y a la fuente de recolección de datos (2).

En México hay varios reportes de incidencia de CC, aunque se concretan a poblaciones restringidas (5-9). En 1979, Quiroga (5) encontró que el 3.02 por 1000 nacidos vivos en una maternidad de

la ciudad de Monterrey, NL, tenían CC sin anomalías congénitas asociadas. Otro trabajo en 1985, en donde se estudiaron las malformaciones congénitas en el Hospital Infantil de México, reportó que el 38.7% de los casos eran malformaciones cardiovasculares (6). En ese mismo año, se publicó que la incidencia de CC fue de 1.93 por 1000 recién nacidos vivos en un Hospital de Gineco-Obstetricia del Distrito Federal (7), y en 1992 un estudio en casos de autopsias, también en el D.F., mostró que el 18.1% tuvieron cardiopatía, siendo las más comunes: comunicación interauricular (CIA) y persistencia del conducto arterioso (PCA) (8). El reporte más reciente, de 1993, se realizó en una población del estado de Hidalgo, en el cual se menciona que el 4.2% de los expedientes de un hospital infantil tenían como diagnóstico malformaciones congénitas, y de éstos, el 7.3% pertenecían a CC (9). Todos estos informes utilizaron clasificaciones anatomopatológicas o clínicas, sin tomar en cuenta los mecanismos morfogénicos de las cardiopatías congénitas.

ETIOLOGÍA:

La etiología de las CC es heterogénea (10-16). Por ejemplo, hay pacientes que tienen CC asociada a una cromosopatía (10,11) y otros más que pertenecen a familias cuyos árboles genealógicos reflejan un patrón mendeliano simple (12). Aproximadamente el 2% de casos (13) están relacionados con teratógenos, que por sí solos pueden causar daño al corazón en formación (14). El periodo de

susceptibilidad de este órgano al insulto teratogénico abarca desde el día 14 al día 50 de edad gestacional (Tabla 1) (17-18).

TABLA 1. PERIODO DE VULNERABILIDAD (EN DÍAS)
DEL CORAZÓN EN DESARROLLO*

ANOMALÍA	MAYOR SENSIBILIDAD	LÍMITES
Tabicación troncoconal	18-19	14-34
Cojín endocárdico	18-33	14-38
Septum interventricular	18-39	14-44
Septum secundum	18-50	14-55
Válvulas semilunares	18-50	14-?
Persistencia del conducto arterioso	18-60	14-?
Coartación aórtica	18-60	14-?

*Nora, 1993 (18).

Se han postulado otros tipos de mecanismos de transmisión hereditaria como el mitocondrial (19), impronta genómica y mosaico germinal (17,18). Sin embargo, en el 85-90% de los casos se encuentra un patrón de herencia multifactorial como causa (20-22).

Los padecimientos con etiología multifactorial representan el resultado de interacciones complejas entre un número variable de genes y factores ambientales, usualmente desconocidos (23). La participación del componente genético ha sido fundamentada por estudios en gemelos (24-25), en donde la frecuencia de concordancia para la presencia de malformación cardiaca es 10 veces mayor en los monocigotos que en los dicigotos, aunque el hecho de que sólo el 30-50% de los primeros esté igualmente afectado, evidencia la importancia de los factores ambientales.

En la patología multifactorial es difícil conocer cuáles son los genes involucrados a partir del fenotipo observado, y más aún especificar su localización, acción y número, o si se encuentran cerca o lejos unos de otros. Estos genes conforman la llamada predisposición genética. Como no es posible deducir el genotipo a partir del fenotipo, para realizar el análisis genético es necesario efectuar estudios estadísticos empíricos en los que se observan las siguientes características (23):

1. La proporción de afección entre padres, hermanos e hijos de los casos índice (CI) es similar, pero aumenta 10 a 50 veces comparada con la encontrada en la población general.

2. Conforme se aleja el grado de parentesco, disminuye el riesgo para los parientes.

3. La presencia de otros familiares con la misma afección, aumenta el riesgo para el resto de los descendientes.

4. A mayor gravedad o complejidad de la malformación del CI, mayor riesgo para sus parientes.

5. Si el padecimiento o malformación predomina en un sexo, el riesgo será mayor para los parientes de sujetos del sexo menos frecuentemente afectado.

Para explicar estas características, Falconer en 1965 (26) propuso que la posibilidad de tener el defecto representa la suma de las influencias ambientales y genéticas y desarrolló un modelo que se conoce como "el modelo del umbral", que supone que existen unidades de predisposición (poligénicas) para un determinado trastorno, y que se distribuyen en forma normal en la población general. Aquellos individuos que sobrepasen cierto umbral de predisposición estarán afectados (Fig. 1). En algunos casos esta predisposición es muy intensa y requiere de relativamente poca ingerencia ambiental para que se rebase el umbral, mientras que en otros casos los factores ambientales son de tal magnitud que bastan para desencadenar el daño (teratogénesis). Además de Falconer (26), en 1970 Morton (27) sugiere que la patología puede estar condicionada en unos cuantos casos por un gen principal alterado, enmascarado por el efecto menor de varios genes. De cualquier forma, estas teorías consideran al factor ambiental importante para el desarrollo de la patología multifactorial.

RIESGO DE RECURRENCIA PARA FAMILIARES

En las últimas décadas han surgido estudios en diferentes poblaciones para conocer el riesgo de recurrencia de las CC en familiares de pacientes afectados, encontrándose variación en la

frecuencia de afección global y principalmente en la prevalencia de los diferentes tipos de CC, así como en la magnitud de riesgo para los diferentes grados de parentesco (26-34).

Nora y Nora (13,16,20) calcularon el riesgo de recurrencia de las cardiopatías congénitas más frecuentes para hermanos de CI y encontraron que era compatible con lo esperado en la herencia multifactorial. Este hecho se explica con el modelo del umbral de Falconer (26). Si pudiéramos medir las unidades de predisposición (UP) en los hermanos de sujetos afectados, encontraríamos que en promedio tienen más UP que lo que ocurre en la población general, y por tanto, la curva de distribución está corrida hacia la derecha. Esto hace que haya más proporción de hermanos que cruzan el umbral y que padecen la enfermedad (Fig. 2).

Basándose en la combinación de los datos publicados desde 1968 hasta 1990 (Tabla 2), Nora (17) sugirió riesgos de recurrencia para hermanos de un caso índice con CC.

TABLA 2. RIESGO DE RECURRENCIA DE CARDIOPATÍAS
CONGÉNITAS EN HERMANOS DEL CASO ÍNDICE*.

DEFECTO	FRECUENCIA ENCONTRADA(%)	RIESGO SUGERIDO (%)	
		1 hermano afectado	2 hermanos afectados
CIV	3.2	3	10
CIH	3.2	3	10
PCA	3.1	3	10
CIA	2.7	2.5	8
CE	2.5	2.5	10
TF	2.4	2.5	8
EP	2.2	2	6
CoAo	2.1	2	6
EAO	2	2	6
TGV	1.4	1.5	5
TA	4.1	1-4	3-12
AP	1.2	1	3
AT	1	1	3
AE	0.9	1	3
AAoI	2	1-2	3-6
FE**	-	4**	-
CAV**	-	2**	-

* (17)

** (33)

Comunicación interventricular (CIV), corazón izquierdo hipoplásico (CIH), persistencia del conducto arterioso (PCA), comunicación interauricular (CIA), cojín endocárdico (CE), tetralogía de Fallot (TF), estenosis pulmonar (EP), coartación aórtica (CoAo), estenosis aórtica (EAO), transposición de los grandes vasos (TGV), tronco arterioso (TA), atresia pulmonar (AP), atresia tricuspídea (AT), anomalía de Ebstein (AE), arco aórtico interrumpido (AAoI), fibroelastosis endocárdica (FE), canal auriculoventricular (CAV).

En la tabla anterior el caso índice (CI) es el sujeto con CC motivo de estudio. Vemos que cuando hay dos hermanos afectados el riesgo de recurrencia se incrementa, lo que es característico de la herencia multifactorial. Regresando al modelo del umbral, esto se explica también por mayor número de UP en la familia con varios miembros afectados, lo que desliza aún más a la derecha la curva de UP, y va de acuerdo con la característica No. 3 de la herencia multifactorial mencionada anteriormente.

En aquellas investigaciones que toman en cuenta el sexo de los progenitores con CC, se ha encontrado que hay mayor riesgo de recurrencia cuando la madre es la afectada (35,36), como se muestra en la Tabla 3.

TABLA 3. DIFERENCIA EN EL RIESGO DE RECURRENCIA EN HIJOS SEGÚN EL SEXO DEL PROGENITOR AFECTADO*.

DEFECTO**	RIESGO DE RECURRENCIA	
	MADRES AFECTADAS (%)	PADRES AFECTADOS (%)
Eao	13-18	3
CIA	4-4.5	1.5
CAV	14	1
CoAo	4	2
PCA	3.5-4	2.5
EP	4-6.5	2
TF	6-10	1.5
CIV	6	2

* (33)

**Ver pie de página de la Tabla 2.

Una explicación para tal fenómeno puede ser el hecho de que la madre genéticamente predispuesta es más vulnerable a influencias de agentes teratógenos (37), como se ha demostrado en homologías animales y estudios in vitro (38).

En síntesis, vemos hasta aquí que la etiología de las CC es, con mucho, más complicada de lo que podría esperarse, ya que se hace evidente la gran heterogeneidad genética que existe.

EMBRIOLOGÍA CARDÍACA NORMAL:

Desde hace varios años se conocen los cambios morfológicos por los que atraviesa el corazón durante la etapa embrionaria (1,39-40). Diez días después de la fertilización, el blastocisto se implanta en el endometrio, tomando sus nutrientes por difusión. En este momento el disco germinativo está compuesto de dos capas opuestas: ectodermo y endodermo. Posteriormente una tercera capa se forma por migración celular del ectodermo a través de la línea primitiva: el mesodermo, cuyas células mesenquimatosas del área lateral se organizarán para formar el tubo cardiaco.

Hacia la mitad de la tercera semana de gestación, aparecen los acúmulos angiogénos que se localizan a los lados del celoma intraembrionario, luego se extienden rápidamente en dirección cefálica, aumentan de tamaño, se canalizan y se unen en un plexo de vasos sanguíneos en forma de herradura alrededor de la placa neural. La porción central de este plexo se denomina placa cardiogénica, la cual dará origen al tubo cardiaco. La cavidad celómica intraembrionaria situada por encima de dicha región formará más tarde la cavidad pericárdica.

Además del plexo en herradura, aparecen a los lados del embrión otros grupos angiogénos cerca de la línea media del escudo embrionario, que también adquieren lumen y forman las aortas dorsales que se unirán al plexo.

Inicialmente la placa cardiogena está situada por delante de la placa neural. Al formarse el tubo neural y las vesículas cerebrales, el sistema nervioso central crece hacia adelante, se encorva y la placa cardiogena queda ventral y caudal a las estructuras cerebrales, habiendo girado 180 grados sobre su eje transversal.

Simultáneamente, el disco embrionario se pliega en dirección transversal haciendo que los dos tubos cardiacos endoteliales laterales se acerquen (periodo presomita) y se fusionen formando así un tubo endocárdico único (21 días). Mientras tanto, el mesodermo espláncnico adyacente se engruesa, y para cuando el tubo se ha fusionado, está rodeado por una capa celular epimiocárdica, separada del tubo endotelial por la gelatina cardiaca (masa acelular de matriz extracelular), la cual será invadida por células del mesénquima endocárdico, y en su polo arterial por células de la cresta neural y arcos branquiales tercero, cuarto y sexto (tejido ectomesenquimatoso), quedando finalmente el tubo cardiaco constituido por tres capas: endocardio, miocardio y pericardio visceral, las primeras dos separadas por la gelatina cardiaca. El embrión humano tiene ahora aproximadamente 23 días de fertilización, siete somitas y 2.2 mm de longitud.

Al principio el corazón forma un tubo recto dentro de la cavidad pericárdica. La porción intrapericárdica es la futura porción bulboventricular mientras que la porción auricular y el seno venoso son todavía estructuras pares y se encuentran fuera del

pericardio en el mesénquima del septum transversum. La porción bulboventricular del tubo forma un asa hacia la derecha y aparece en la superficie cardiaca el surco bulboventricular, que se corresponde por dentro con un reborde. La porción proximal del bulbo se expande para convertirse en el ventrículo embrionario, y la porción pequeña distal forma el bulbus cordis.

Como consecuencia del plegamiento y torsión del tubo, la unión aurículo-ventricular (AV) yace a la izquierda y el bulbo cardiaco hacia la derecha. La porción auricular inicialmente par, se fusiona y entra a la cavidad pericárdica formando un atrio común y doblándose en dirección dorsocraneal. Entre la aurícula y el ventrículo se forman los cojines endocárdicos derivados de la gelatina cardiaca, luego se fusionan dividiendo el canal AV en orificios tricúspide y mitral.

El ventrículo se dilata por aumento del gasto cardiaco y del volumen eyectivo, la zona del surco bulboventricular permanece bastante estrecha al igual que el tercio distal del bulbus cordis. Este en su tercio proximal se dilata y forma la porción trabeculada del ventrículo derecho (VD). La porción media conocida como cono, formará el tracto de salida de ambos ventrículos y la porción distal o tronco arterioso formará las raíces de las arterias aorta y pulmonar. El tubo cardiaco forma trabéculas en la parte proximal y distal al agujero interventricular (IV) mientras que la porción auricular y las otras permanecen lisas temporalmente. Su apariencia externa ya sugiere la condición de cuatro

cámaras. El ventrículo primitivo, ahora trabeculado, se llama ventrículo izquierdo (VI) primitivo, y formará la porción mayor del VI definitivo. El tercio proximal trabeculado del bulbo es el VD primitivo.

La porción troncoconal del tubo cardiaco, inicialmente localizada a la derecha de la cavidad pericárdica, se recorre a una posición más medial, la aurícula se dilata y forma una depresión como esbozo de la división auricular, en la que yace el tronco, y el cono cruza el corazón oblicuamente sobre el VI primitivo y la pared anteromedial de la aurícula.

El seno coronario, primero es una vena extracardiaca compuesta por una porción central proximal a la aurícula, un segmento transverso y los cuernos derecho e izquierdo, cada uno de los cuales recibe sangre de las venas vitelina, umbilical y cardinal común. El cuerno izquierdo se desvía hacia la derecha por la formación del pliegue sinoauricular y el crecimiento de la aurícula, y origina al seno coronario. El cuerno derecho se agranda y forma la única comunicación entre los vasos originales y la aurícula, situando su entrada del lado derecho. La entrada está flanqueada por las valvas sinoauriculares, derecha e izquierda, que se fusionan formando el septum spurium.

Los tabiques cardiacos se forman entre el día 27 y 37 de gestación en un embrión de 5 a 17 mm. Las ramas del septum primum se dirigen a los cojines endocárdicos en el canal AV. El orificio

que queda entre las dos aurículas primitivas izquierda y derecha es el ostium primum, cuyo cierre es por extensión de los cojines endocárdicos superior e inferior. Antes de que esto suceda, aparecen perforaciones que coalescen y forman el ostium secundum. El septum secundum inicia con una cresta formada por el plegamiento del techo del espacio interseptovalvular, al incorporarse el cuerno derecho del seno venoso a la aurícula derecha (AD) en crecimiento. Posteriormente, la válvula venosa izquierda y el septum spurium se acercan al lado derecho del septum secundum y se fusionan con él. El nuevo tabique tiene un borde libre cóncavo, sobrepuesto al ostium secundum y una rama anterior que desciende hasta los cojines endocárdicos. El paso que queda entre las dos aurículas se denomina agujero oval y es oblicuo.

La aurícula izquierda (AI) se expande conforme se incorpora la vena pulmonar común a su pared posterior dando como resultado la pared lisa de la aurícula del adulto. La aurícula derecha crece por incorporación del cuerno derecho del seno venoso, originando la pared lisa de la AD del adulto, bien delimitada por la cresta terminalis.

La división del canal AV involucra tanto un desvío en la posición del orificio, como la fusión de los cojines endocárdicos. Lo primero es consecuencia de la reabsorción del pliegue bulboventricular, haciendo que el orificio crezca y cambie hacia la derecha, finalmente drenando sangre hacia los dos ventrículos. Otro evento subsecuente a la desaparición de pliegue bulboventri-

cular implica la conexión del VI primitivo a la porción postero-medial del cono mediante el ostium primum.

Una vez formados los orificios derecho e izquierdo del canal AV, los cojines principales fusionados se abomban, quedando su parte cóncava en el lado ventricular y la convexa hacia las aurículas. A esta zona se dirige el septum primum, cerrando el ostium primum. La porción del cojín endocárdico hacia la izquierda del septum primum forma la hoja aórtica de la válvula mitral, y la porción hacia la derecha, la hoja septal de la tricúspide y la cresta del septum IV.

En el embrión de cinco mm los ventrículos primitivos se comunican con una porción rodeada por un anillo formado por el pliegue bulboventricular en su parte posterosuperior, y el septum muscular interventricular en desarrollo por su parte inferior. Hacia la cuarta semana, los ventrículos empiezan a dilatarse y se forma una red de trabéculas que ayudan a nutrir al corazón embrionario y a que su función se lleve a cabo aún cuando los ventrículos no tengan paredes gruesas. Estas trabéculas están formadas por hebras de miocardio rodeadas de endocardio, y se extienden desde las paredes formando ramificaciones.

El septum IV se forma por dos procesos: primero se condensan las trabéculas en la muesca interventricular, y luego se van apoyando las paredes adyacentes de los ventrículos en expansión, hasta fusionarse formando la mayor parte del septum muscular IV.

El agujero IV nunca cierra; por el contrario, forma el tracto de salida del VI hacia la aorta.

A los 9 mm aparecen en la parte cefálica del tronco un par de crestas en oposición: una dextrosuperior y otra inferoizquierda, que crecen rápidamente siguiendo la forma espiral de los tractos de salida ventriculares, enrollándose una en otra y dando origen a la porción aórtica y pulmonar del tronco.

La región troncoconal termina en el saco aórtico, del cual emergen seis pares de arcos. Posteriormente, los orígenes de los cuartos arcos aórticos se desvían hacia la derecha, quedando en relación con el canal aórtico. El punto de origen de los sextos arcos aórticos se desvía hacia la izquierda y se alinea con el canal pulmonar. Al mismo tiempo, se forma un pliegue que se fusiona con el tabique troncal y divide el área troncoaórtica.

Conforme aparecen los cojines troncales, se desarrollan unas crestas similares en las regiones dorsal derecha y ventral izquierda del cono. Crecen una hacia la otra y en dirección distal hacia el septum del tronco (embrión de 7 mm); la cresta dorsal derecha, finalmente termina en el borde superior del orificio AV derecho, fusionada a la derecha con el cojín endocárdico lateral derecho, y a la izquierda con el tubérculo derecho del cojín endocárdico superior. La cresta ventral izquierda del cono se extiende a lo largo de la cara derecha de la parte superior del septum interauricular.

Cuando los bordes del cono se han fusionado, el septum formado lo divide en una porción anterolateral que junto con el VD embrionario formará parte del VD definitivo y una porción posteromedial, que con el VI embrionario origina el VI definitivo. La comunicación interventricular disminuye de tamaño al completarse el septum del cono, y la asignación de la aorta al VI se completa al cerrarse el foramen con tejido, que crece del cojín endocárdico inferior siguiendo la parte superior del tabique IV muscular, hasta fusionarse con el tabique del cono.

Las válvulas AV se desarrollan de los cojines endocárdicos. En el embrión de 10-12 mm, ambos orificios AV están rodeados por tejido mesenquimatoso. Los cojines laterales se localizan a los lados de los canales y los tubérculos de los cojines endocárdicos superior e inferior fusionados están del lado medial.

Las válvulas AV definitivas se derivan del endotelio, mesénquima y tejido muscular ventricular. En un principio, se forma en cada orificio AV un faldón de tejido, cubierto en su cara auricular por tejido mesenquimatoso. El tejido muscular se fija a la pared ventricular por trabéculas. Las trabéculas, que son inicialmente gruesas y pocas, con el desarrollo ulterior se transforman en delicadas bandas fibrosas. A la izquierda, la válvula mitral procede de un faldón muscular que inicialmente está dividido en cuatro componentes. Una mitad de cada uno, junto con la mitad del adyacente participan en la formación de una cúspide; cada mitad tiene su propio músculo papilar y cuerda tendinosa. La

válvula mitral primero es cuadrícuspide pero dos de las valvas crecen más que las otras; los músculos papilares se fusionan en pares, uno anterior y otro posterior. Su origen dual frecuentemente se reconoce en el adulto como cúspide comisural. A la derecha, la válvula tricúspide se forma de un modo similar. El cojín endocárdico superior contribuye sólo a una pequeña parte de ella. El septum del cono forma el músculo papilar medial, la porción medial de la cúspide anterior y su cuerda tendinosa. El primordio de la porción lateral, y más grande de la cúspide anterior, se forma muy tempranamente, mucho antes de que las otras empiecen a aparecer. La porción pequeña de la cúspide medial, la cual en el adulto descansa en el septum membranoso, se forma al último. Cuando la cúspide medial está ausente, hay una pequeña hendidura que puede hacer que ésta sea insuficiente.

Las válvulas semilunares se forman en la interfase de los cojines troncales y del septum del cono. Cuando la división del tronco está por completarse, los primordios de las válvulas son pares de pequeños tubérculos en las crestas principales del tronco, que están en relación con los canales aórtico y pulmonar respectivamente. Un tercer tubérculo aparece en ambos canales y todos empiezan a excavarse en la superficie superior, formando así las válvulas semilunares. Este proceso está bien avanzado en el embrión de 16 mm y virtualmente completo en el de 40 mm.

El sistema vascular intraembrionario inicia como islas sanguíneas en la red plexiforme; ésta coalesce formando pequeños va-

esos que dan origen a canales más grandes. Inicialmente las arterias y venas son tubos endoteliales rodeados por mesénquima e indistinguibles unos de otros. Los primeros vasos intraembrionarios mayores son las aortas dorsales que corren a lo largo del eje embrionario como la continuación de los tubos endocárdicos. Conforme rota la placa cardígena, lo hacen también las porciones craneales de las aortas dorsales que están encajadas en el mesénquima del intestino anterior y forman el primer arco aórtico o mandibular, que es par al igual que los demás. La unión dilatada de éstos con el tronco arterioso es el saco aórtico. Con la formación subsecuente de los arcos faríngeos adicionales, el saco aórtico contribuye secuencialmente con una rama a cada nuevo arco, dando origen a un total de seis pares de arterias. Todas ellas se curvan alrededor del intestino faríngeo y están sólo presentes en la vida embrionaria temprana. Durante el desarrollo posterior, se modifican mucho o sufren regresión completa.

En el embrión de 4 mm los primeros arcos aórticos han desaparecido, menos en una pequeña porción que persiste como arteria maxilar. El segundo arco desaparece excepto por las arterias hioidea y estapedial. El tercero es grande; el cuarto y sexto están en proceso de formación. Si bien los sextos arcos no están completos, la arteria pulmonar primitiva ya está presente como una rama mayor descendiendo através de las yemas pulmonares. En el embrión de 10 mm los arcos aórticos han desaparecido. El saco troncoaórtico se ha dividido de modo que los sextos arcos ahora se continúan con el tronco pulmonar.

En el embrión de 14 mm el sistema de arcos aórticos no es simétrico y ya se ve el patrón definitivo. Los terceros arcos forman, a ambos lados, la arteria carótida común y la primera parte de la carótida interna; esta última se completa con la porción craneal de la aorta dorsal. El origen de la carótida externa es controversial, pero en estadios tardíos se encuentra como un brote del tercer arco aórtico, ligando las porciones restantes de los arcos primero y segundo. El cuarto arco persiste a ambos lados, pero su destino es diferente en el lado derecho que en el izquierdo. El cuarto arco izquierdo forma parte del arco aórtico entre la carótida común y la subclavia. El cuarto arco derecho forma el segmento más proximal de la subclavia derecha, la parte distal de la cual se forma por una porción de la aorta dorsal derecha y la séptima segmentaria. El quinto arco aórtico es transitorio y nunca está bien desarrollado. El sexto, el arco pulmonar, da ramas que crecen através de las yemas pulmonares en desarrollo. El arco proximal se transforma en la parte principal de las arterias pulmonares derecha e izquierda. La porción distal pierde su conexión con la aorta dorsal y desaparece. La porción distal del sexto arco izquierdo permanece como el conducto arterioso.

Simultáneamente con la alteración en el sistema de arcos aórticos, ocurren varios cambios. La aorta dorsal localizada entre la entrada del tercero y cuarto arcos, conocido como el conducto carotídeo, se oblitera en el desarrollo temprano. La aorta dorsal derecha entre el origen de la séptima segmentaria y su unión con la aorta dorsal izquierda desaparece. Sin embargo, la

aorta dorsal derecha persiste como un canal colateral de flujo sanguíneo en algunos casos de coartación aórtica y atresia pulmonar. La formación del cuello causa que el corazón descienda de su posición cervical inicial hacia la cavidad torácica, entonces la arteria subclavia izquierda se fija distalmente en la yema del brazo y cambia su punto de origen en la aorta a nivel de la séptima segmentaria hasta quedar cerca del origen de la carótida común.

JUSTIFICACIÓN:

Los estudios sobre cardiogénesis han sido orientados desde varias perspectivas. En el enfoque genético, el reto se basa en comprender la jerarquías de las decisiones moleculares que suceden en la formación del corazón desde su inducción embrionica hasta alcanzar la forma y función del órgano normal, al término de su desarrollo (41,42).

En 1986 Clark (40) propuso una clasificación para cardiopatías congénitas basada en los mecanismos patogénicos potenciales de las mismas, la cual reclasificó en 1992 (43). Esta clasificación se basa en que la cardiogénesis es controlada por mecanismos que son comunes a todos los procesos de desarrollo. Estos son: crecimiento, migración, muerte y diferenciación celulares y procesos de adhesión. Además toma en cuenta las fuerzas generadas por el latido cardiaco.

A continuación se muestran los seis grupos de mecanismos patogénicos y los tipos de CC de cada uno de ellos.

**TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS
SEGÚN CLARK***

I.- ANOMALÍAS DE MIGRACIÓN DE TEJIDO ECTOMESEÑQUIMATOSO

Defectos de Tabicación Troncoconal.

Separación aumentada mitroaórtica
CIV subarterial (tipo I o silenciosa)
Doble vía de salida del VD
Tetralogía de Fallot
Atresia pulmonar con CIV
Ventana aortopulmonar
Tronco arterioso

Posición Anormal del Cojín Troncoconal.

Dextro-transposición de grandes vasos

Defectos de Arcos Branquiales.

Arco aórtico interrumpido tipo B
Doble arco aórtico
Arco aórtico derecho con imagen en espejo de sus
ramas

II.- DEFECTOS ASOCIADOS CON ANOMALÍAS DE FLUJO INTRACARDIACO

CIV perimembranosa.

Defectos del corazón izquierdo.

Válvula aórtica bicúspide
Estenosis aórtica
Coartación aórtica
Arco aórtico interrumpido tipo A
Hipoplasia del corazón izquierdo
Atresia mitral y aórtica

Defectos del Corazón Derecho.

Válvula pulmonar bicúspide
CIA tipo ostium secundum
Estenosis valvular pulmonar
Atresia valvular pulmonar con septum IV intacto

Sigue.....

III.- ANOMALÍAS POR MUERTE CELULAR

CIV Muscular.
Anomalía de Ebstein.

IV.- ANOMALÍAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

Defectos del Cojín Endocárdico
CIA tipo ostium primum
CIV tipo III
Canal AV

V.- CRECIMIENTO DIRIGIDO ANORMAL

Retorno Venoso Pulmonar Anómalo
Parcial
Total
Cor triatriatum

VI.- DEFECTOS DE PLEGAMIENTO Y SITUS

Heterotaxia
Situs inversus total
Isomerismo derecho, síndrome de asplenia
Isomerismo izquierdo, síndrome de polisplenia

Anomalías de plegamiento
Levo-transposición de grandes vasos

Inversión ventricular

*(43)

ANOMALÍAS DE MIGRACION DE TEJIDO ECTOMESEENQUIMATOSO.-

Se ha propuesto un mecanismo de tabicación que implica crecimiento celular activo, producción de matriz extracelular y migración celular; los cojines endocárdicos, los troncoconales y el

septum secundum auricular son ejemplos de estructuras formadas mediante éste proceso.

Algunas de las células de los cojines troncoconales se derivan de la cresta neural (tejido ectomesenquimatoso) subyacente a las somitas 2 a 6, que migran através del 3o, 4o y 6o arcos branquiales hacia el tabique troncoconal y el tracto de salida en desarrollo. Una alteración en el número de células y/o posición final de este tejido puede ser un mecanismo para las malformaciones del tabique troncoconal.

Está en debate el mecanismo de torsión del tabique troncoconal que divide el área troncoaórtica en arterias aorta y pulmonar, una alrededor de la otra. No se ha determinado si el tejido crece siguiendo la corriente sanguínea o si interviene la dirección del flujo.

DEFECTOS ASOCIADOS CON ANOMALÍAS DE FLUJO INTRACARDIACO. -

El tiempo entre la aparición de los primeros vasos intraembrionarios y la formación del tubo cardiaco es de tres días. El corazón empieza a latir y a partir de este momento influyen en el desarrollo cardiovascular fuerzas generadas por la contracción cardiaca y el volumen sanguíneo bombeado. Se han efectuado estudios in útero de la relación atrioseptal (flujo sanguíneo através del agujero oval) cuyo valor normal es de 0.20, encontrándolo alterado en corazones malformados.

El mecanismo que maneja la selección de los arcos aórticos probablemente está relacionado con una redistribución del flujo sanguíneo que cambia la composición del tejido extravascular en el que se apoyan las paredes de los vasos del arco aórtico. Los vasos del arco están exentos de músculo liso y por tanto son incapaces de vasoconstricción activa, cerrándose pasivamente por dilatación de los arcos opuestos y redistribución del flujo.

Algunos autores han encontrado que puede haber heterogeneidad genética en las CC de este grupo (44).

ANOMALÍAS POR MUERTE CELULAR. -

La muerte celular es un proceso de modelado importante en el corazón embrionario y se presume que está asociada a defectos del tabique muscular IV y válvula tricúspide.

La septación (formación de los tabiques) ocurre entre el día 27 y 37 de desarrollo e involucra la fusión activa de cojines y la expansión pasiva de las cámaras cardíacas.

Un mecanismo de tabicación propone que la proliferación de tejido trabeculado y la expansión rápida de las cámaras acercan las paredes adyacentes de éstas, formando tabiques que nunca dividen por sí solos la luz intracardiaca, sino a través de tejido tributario de las estructuras vecinas en proliferación. Tal es el caso del septum primum y el septum interventricular. En ocasiones puede suceder que las células de una parte del tabique en forma-

ción mueran, dando como resultado las cardiopatías congénitas de este grupo.

ANOMALÍAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR.-

Inicialmente la matriz extracelular (MEC) contiene glucosaminoglicanos y fibronectina, y conforme avanza el desarrollo del tubo cardíaco, se encuentran también proteoglicanos, colágeno, fibulina y citotactina. Todos estos componentes juegan un papel importante en la migración de células endocárdicas que invaden la MEC. Además tienen acción en el proceso otros mecanismos que intervienen y forman parte de la diferenciación celular, tales como inducción, señales intercelulares, factores reguladores, de transcripción, moléculas de adhesión y factores de crecimiento.

Las alteraciones de los mecanismos aquí mencionados pueden causar defectos en el área y se consideran como cardiopatías congénitas por anomalías de la matriz extracelular.

CRECIMIENTO DIRIGIDO ANORMAL.-

No está claro si la vena pulmonar es producto de una gemación de la aurícula o si procede de un canal venoso que sale de las yemas pulmonares, se desarrolla y llega a la aurícula. Hay estudios en donde se describe que las venas pulmonares se forman como evaginaciones de linaje endotelial del mesénquima de las gemaciones pulmonares y son atraídas por señales celulares procedentes de la pared posterior de la AI. Sin embargo este campo ha sido poco estudiado en el humano. Estudios más recientes en embrión de pollo parecen interpretarse de un modo diferente al ex-

puesto; aquí se observó que las venas pulmonares siguen al primordio pulmonar al ser reimplantado. Independientemente, es evidente que hay mecanismos de señales célula-célula o tejido-tejido en éste proceso.

Las malformaciones cardíacas resultantes se han agrupado como secundarias a crecimiento dirigido anormal.

DEFECTOS DE FLEXIÓN Y SITUS.-

El mecanismo de formación del asa cardíaca no ha sido del todo definido. Se ha relacionado con las fuerzas hidrostáticas en la gelatina cardíaca (compuesta de glucosaminoglicanos y columnas protéicas arregladas en cierto patrón con la matriz extracelular), pero hay estudios que no apoyan esta propuesta. Se habla también de genes morforeguladores cuya traducción y expresión pueden ser los directamente responsables.

Los mecanismos de situs han sido estudiados en ratones en donde los resultados fueron consistentes con un gen de control mapeado en el cromosoma 12 que define la relación normal de situs solitus. El estudio de recurrencia en familias parecen apoyar esta opción. Los defectos de situs y plegamiento del tubo cardíaco son el resultado de la alteración de estos mecanismos.

Cada uno de los mecanismos patogénicos de las cardiopatías congénitas anteriormente mencionados están regulados por genes que pueden responder a señales del medio ambiente y/o eventos mecánicos y químicos que influyen a receptores de membrana desencadenando una respuesta (43).

Los sucesos más tempranos de la morfogénesis están controlados por genes morforeguladores distribuidos en tres grupos, cuyos transcritos pueden actuar en diferentes tiempos: aquellos del genoma materno, que regulan los procedimientos iniciales de la embriogénesis incluyendo los específicos para "compromiso para linaje celular". Los genes embrionarios cuyos transcritos probablemente regulen estructura y forma del corazón en desarrollo, y por último el grupo de transcritos génicos procedentes de las células comprometidas, que dirigirán la diferenciación celular. Esto ha sido comprobado en *Drosophila*, en donde el gen materno "dorsal" (morfofen) regula los genes del cigoto "torsión" y "enrollamiento", que corresponden a genes homólogos en los vertebrados expresados durante la gastrulación. El gen "torsión" activa al "hojalatero" necesario para la formación del corazón de la mosca de la fruta. En el ratón, se han identificado unos genes relacionados con el "hojalatero", y el perfil de expresión de uno de ellos (*Nkx-2.5*) mostró corresponder a la región de mesodermo precardiaco y endodermo adyacente, así como en el tubo cardiaco primitivo. Estos genes se consideran como candidatos, involucrados en la formación del corazón en vertebrados (41).

En 1992, Zavala y cols (45) examinaron a 668 parientes en primer grado de 185 CI y encontraron doce con CC. Con excepción de dos, todos fueron discordantes con el CI en el tipo de CC desde el punto de vista embriológico, con base en la clasificación de Sanchez-Cascos (46). Por otra parte, en 9 de los 36 CI con CC mixta, el tipo de cardiopatía del mismo paciente era discordante.

Existen otros trabajos enfocados a la frecuencia de concordancia o discordancia en el tipo de CC entre el CI y el familiar afectado. Los resultados obtenidos son variables, debido a los diferentes tipos de clasificaciones en las que se han basado (20,22,34,47). La clasificación de Clark ha sido propuesta por Nora (18) para entender mejor la etiopatogénia de las CC.

En vista de que a la fecha han surgido nuevos puntos de vista acerca de los mecanismos patogénicos encaminados a explicar la etiología de las malformaciones cardíacas congénitas, se realizó el presente trabajo con los siguientes objetivos:

OBJETIVOS:

- 1.- Estudiar una muestra de casos índice (CI): pacientes pediátricos afectados con cardiopatías congénitas (CC) de etiología multifactorial, y a sus familiares de primer grado para:
 - 1.1.- Conocer si existe CC, y el tipo de la misma en padres, madres y hermanos de los CI.
 - 1.2.- Averiguar si hay concordancia o discordancia entre el tipo de CC de los familiares afectados y el CI, separando a los que tengan cardiopatía única de los que presenten dos o más CC.
 - 1.3.- Correlacionar embriológicamente, y según los mecanismos patogénicos propuestos por Clark, a las CC entre los miembros de una misma familia.
 - 1.4.- Contribuir al conocimiento de la importancia de los factores hereditarios en los mecanismos morfogénicos que intervienen en el desarrollo del corazón.
 - 1.5.- Poder proporcionar asesoramiento genético adecuado al contar con cifras de frecuencia de afección en una población mexicana.

HIPÓTESIS.

En las cardiopatías congénitas de etiología multifactorial, la alteración en la información genética que ocurre muy tempranamente en el embrión, antes del compromiso celular para la formación del corazón, lleva a la presentación de defectos múltiples y/o discordantes en los miembros afectados de una misma familia, y las que suceden en etapas tardías, se manifestarán en los parientes afectados como CC únicas y concordantes.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Población:

Se tomaron como casos índice (CI) 390 pacientes con cardiopatía congénita del Departamento de Cardiología Pediátrica del Hospital de Cardiología "Luis Méndez" en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, que fueron candidatos a cirugía, en un período de 6 años, excluyéndose aquellos con malformaciones múltiples, patología mendeliana conocida y síndromes teratogénicos. Los CI se separaron en dos grupos: aquellos con CC única y los que tuvieron dos o más cardiopatías congénitas: el grupo de pacientes con CC mixta.

Los familiares en primer grado (padres y hermanos) del CI se examinaron clínicamente, incluyendo electrocardiograma. A aquellos con sospecha de cardiopatía se les efectuó examen radiológico del tórax y/o ecocardiograma.

Para este trabajo se solicitó consentimiento oral de los familiares de los pacientes, dado que los métodos de estudio no son invasivos y no representan riesgo.

Análisis estadístico:

Para comparar la frecuencia de afección en los hermanos de los CI con CC única y con CC mixta, se utilizó la prueba de χ^2

RESULTADOS

Se examinaron 390 pacientes con CC, 452 hermanos y 739 padres de ambos sexos.

El diagnóstico de los CI, separados por sexo, se puede observar en la Tabla 5.

Tabla 5. TIPO DE CARDIOPATÍA CONGÉNITA EN LOS CASOS ÍNDICE

Tipo de CC*	FEMENINO	MASCULINO	
TOTAL			
TF	5	8	13
TGV	5	3	8
TA	1	4	5
CIA	41	31	74
CIV	20	24	44
Eao	4	4	10
EsAo	1	3	4
CoAo	9	13	22
PCA	60	22	82
EP	5	7	13
AE	2	0	2
DVAP	5	6	11
AT	1	2	3
CIH	1	-	1
AAoI	1	-	1
BAVC	1	-	1
VAoP	-	1	1
VÜ	2	2	4
Dex	1	-	1
MIXTA	48	47	95

* Estenosis subaórtica (EsAo), drenaje venoso anómalo pulmonar (DVAP), bloqueo AV congénito (BAVC), ventana aortopulmonar (VAoP), ventrículo único (VÜ), dextrocardia (Dex). Las otras abreviaturas al pie de la tabla 2.

En la Tabla 6 se muestra el número de familiares en primer grado examinados y el número de afectados, separados por sexo y por grupo de CC de los CI.

Tabla 6. PARIENTES DE LOS CASOS ÍNDICE EXAMINADOS

PARIENTES	CI CON CC ÚNICA (n=294)		CI CON CC MIXTA (n=95)	
	EXAMINADOS	AFECTADOS	EXAMINADOS	AFECTADOS
PADRES	269	1	86	1
MADRES	291	5	93	1
HERMANOS	234	6	63	2
HERMANAS	108	4	47	2
TOTAL	902	16	289	6

En el grupo de los CI con CC única se encontraron 16 parientes en primer grado afectados en 14 familias y en el grupo de los CI con CC mixta, seis de ellos tuvieron un pariente en primer grado con CC. La frecuencia de afección entre los hermanos(as) de CI con CC única (2.9%) no varió significativamente de la de los CI con CC mixta (3.6%), ($X^2 = 0.14$, NS).

En las Tablas 7 y 8 se puede observar el tipo y el grupo de CC de acuerdo a la clasificación de Clark (43) en las familias en que se encontraron parientes afectados. La Tabla 7 muestra los CI con CC única y la Tabla 8 con CC mixta.

**Tabla 7. FAMILIAS CON DOS O MÁS SUJETOS AFECTADOS.
CASOS ÍNDICE CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA ÚNICA.**

Fam. No.	CASO ÍNDICE Cardiopatía congénita			P A R I E N T E Cardiopatía Congénita		
	Tipo*	Grupo**		Tipo*	Grupo**	
46	M	CIVs	I	HERMANO	Eao	II
81	F	PCA	II	HERMANA	CIA	II
107	M	PCA	II	HERMANA	EP	II
147	M	TC	I	HERMANA	AP+CIV PCA	I II
160	M	TGV	I	MADRE	CIA VCSP	II -
276	F	PCA	II	MADRE	AoBv	II
300	F	CIVm	III	MADRE	TGV	I
319	M	PCA	II	HERMANO	PCA	II
				PADRE	CIA	II
334	M	CoAo	II	MADRE	EM	II
336	F	CIA	II	HERMANA	CIA	II
338	M	CoAo	II	HERMANO	EP	II
351	M	DVAP	V	HERMANO	EAO	II
362	M	TF	I	MADRE	DLM	-
401	F	EP	II	HERMANO	EP	II
				HERMANO	EAO	II

(M) Masculino. (F) Femenino.

*Aorta bivalva (AoBv), doble lesión mitral (DLM), vena cava superior persistente (VCSP), drenaje venoso anómalo pulmonar (DVAP), comunicación interventricular subarterial (CIVs), comunicación interventricular membranosa (CIVm). Las otras abreviaturas al pie de la Tabla 2.

** Según CLARK (43).

**TABLA 8. FAMILIAS CON DOS O MÁS SUJETOS AFECTADOS.
CASOS ÍNDICE CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA MIXTA.**

Fam. No.	M	CASO ÍNDICE Cardiopatía congénita		P A R I E N T E	Cardiopatía Congénita	
		Tipo*	Grupo**		Tipo*	Grupo**
20	M	DVAP	V	PADRE	PM	-
		CIA	II		AoBv	II
82	F	CIV	II	MADRE	AoBv	II
		AAI	I			
148	F	AP+CIV	I	HERMANO	TC	I
		PCA	II			
156	M	EP	II	HERMANA	AP	II
		CIA	II		AoBVn	-
157	F	AP	II	HERMANO	EP	II
		AoBVn	-		CIA	II
174	M	EM	II	HERMANA	SWPW	-
		CoAo	II			
		PCA	II			

(M) Masculino. (F) Femenino.

* Prolapso mitral (PM), aorta bivalva (AoBv), aorta biventriculada (AoBVn), síndrome de Wolf-Parkinson-White (SWPW).

Las otras abreviaturas están al pie de la Tabla 2.

**Según CLARK (43)

DISCUSIÓN.

Dado que tanto la predisposición genética como los factores ambientales varían en los diferentes grupos humanos, es lógico que también se encuentren diferencias en la incidencia de los diferentes tipos de CC. En la Tabla 5 puede observarse que las CC más frecuentes en los CI fueron PCA (29.1%), CIA (25.6%), CIV (15.2%) y CoAo (7.6%). En otras poblaciones de origen caucásico (48) se ha encontrado que la CIV es la más frecuente (25%), seguida de PCA (10%) y de CIA (10%). Cabe señalar que la frecuencia de PCA es mayor en las poblaciones que habitan zonas situadas a un alto nivel del mar (49). Dado que las fibras musculares de la íntima del conducto son sensibles a cambios en la concentración de oxígeno (39), esto puede ser la explicación del resultado obtenido ya que la ciudad de México esta a más de 4 mil metros sobre el nivel del mar.

Aunque la frecuencia de afección entre los hermanos de los CI con CC única (2.9%) no varió significativamente de la de los CI con CC mixta (3.6%), el ser mayor en este último grupo de CI va de acuerdo con las características de la herencia multifactorial, en el sentido de que a mayor gravedad del padecimiento, mayor riesgo para los hermanos. Estas cifras de afección en hermanos son similares a las encontradas en otros países (13,29,30,32)

Llama la atención en la Tabla 7 que haya concordancia en el mecanismo patogénico de CC entre el CI y su pariente afectado en 10 casos (Fams No. 81, 107, 276, 319-Padre, 319-hermano, 334,

336, 338 y 401-hermano, 401-hermano) y discordancia en 5 familias (Fams No. 46, 147, 160, 300, y 351). La concordancia se estableció cuando las CC pertenecieron al mismo grupo en cuanto al mecanismo patogénico se refiere (Ver Tabla 4). En la familia 362 la DLM no se encuentra en la clasificación de Clark (43); sin embargo, el desarrollo de las valvas de la mitral se origina por excavamiento de la pared muscular y debe estar asociada a trastornos de flujo; por esto Clark clasifica a la AM en el grupo II. Por tanto, la DLM debe ser una CC del grupo II y discordante de la TF (Grupo I) del CI. Tenemos entonces 10 familias concordantes y seis discordantes en los CI con CC única.

La discordancia en las CC pertenecientes a diferente mecanismo patogénico puede explicarse por la presencia de predisposición para dos o más mecanismos en la misma familia o por efectos teratogénicos en alguno de los hermanos afectados. Sin embargo, es más probable que la alteración poligénica haya tenido su efecto en épocas embrionarias muy tempranas, antes de que las células destinadas a formar el corazón se comprometieran, y por lo tanto, antes del inicio de los diferentes mecanismos de morfogénesis cardíaca.

Por otra parte, solamente en tres de los 10 casos concordantes la CC es idéntica en ambos familiares afectados (Fams. 319, 336, 401; Tabla 7). En los restantes, el tipo de malformación no es igual, aunque pertenece al mismo grupo patogénico con el mismo mecanismo alterado. El fenotipo diferente en miembros de una familia puede explicarse por distinta magnitud de la predisposición

poligénica heredada o por la acción de la alteración genética en tiempos diferentes en la cascada de eventos que conforman un mismo mecanismo morfogénico. Es interesante también señalar que los 10 casos concordantes pertenecen al grupo II y que las anomalías de flujo pueden tomarse como producto de un factor ambiental, por lo que se deduce que el medio ambiente intrauterino puede actuar en diferentes momentos del desarrollo cardíaco y, asociado a la predisposición genética, provocar diferentes fenotipos. Apoyando a esta hipótesis, Brenner (50) encontró en el "Estudio Infantil de Baltimore-Washington" (4) una mayor frecuencia de afección en parientes afectados, especialmente en hermanos, de los CI con CC por alteraciones en el flujo, comparada con los familiares de CI con todos los otros tipos de CC, y que la expresión fenotípica podía variar desde malformaciones leves, como aorta bivalva, hasta aquellas con manifestaciones clínicas severas, como ventrículo izquierdo hipoplásico.

Analizando la Tabla 8 vemos que de los seis CI con familiares afectados, tres (Fams. 156, 157 y 174) tienen CC pertenecientes al mismo mecanismo patogénico (si consideramos a la aorta biventriculada como una CIV obligada asociada con AP) y en tres el tipo de CC es discordante (Familias 20, 82 y 148).

En la familia 20, el padre tuvo aorta bivalva (grupo II) y prolapso mitral; ésta última ha sido reportada en frecuente asociación con CIA (48), por lo que podría considerarse como anomalía de flujo, también del II. Sin embargo, también puede ser de

etiología infecciosa o pertenecer a una mutación autosómica dominante (51).

Se encontró un caso de síndrome de Wolf-Parkinson-White en el familiar del último CI (Tabla 8, Fam. 174) que tampoco está clasificado por Clark (43). Este síndrome puede ser secundario a un defecto por muerte celular (grupo III), o bien deberse a un defecto de la matriz extracelular (grupo IV), ya que el nodo sinoauricular y el AV con su haz de His tienen dos orígenes: la pared izquierda del seno venoso y el canal AV (43). Asimismo, el síndrome puede asociarse con anomalía de Ebstein y levotransposición de grandes vasos (52), y se ha encontrado un porcentaje elevado de casos con alteración en la conducción cardiaca asociados con CIV (53). De cualquier forma, hay discordancia entre el familiar afectado y el CI.

Así como en el grupo de CC únicas, aquí encontramos que hay asociación entre cardiopatías por anomalía de flujo y otras CC causadas por un mecanismo distinto en cuatro familias (20, 82, 156 y 157).

Como se mencionó anteriormente, la discordancia puede explicarse por la presencia de dos mecanismos patogénicos en una misma familia, por diferente acción cronológica de los genes mutados en la embriogénesis o por causas ambientales, como las anomalías de flujo, en alguno de los afectados.

Cabe señalar que del total de 42 CC encontradas en este estudio, tanto en casos índice como en familiares, el 76.2% perte-

necen al Grupo II de la clasificación de Clark (43), que corresponde a mecanismos de alteración de flujo. Por tanto se hace indispensable una investigación dirigida a evaluar los factores que regulan los cambios funcionales del flujo intracardiaco en la etapa embionaria, sus valores normales e intervalos de confianza, así como los valores patológicos en las diferentes CC para, en un futuro que se antoja no muy lejano, poder intervenir y prevenir el desarrollo de cardiopatías congénitas de esta etiología.

Con la existencia de la ecocardiografía fetal, las malformaciones cardiacas pueden ser detectadas tan temprano como desde las 14 semanas de gestación (1) y siendo la cirugía fetal cardiaca un avance que puede vislumbrarse ya, se hace cada vez más importante el entendimiento de los procesos de desarrollo y la relación entre forma y función en la cardiogénesis.

Por último, es importante enfatizar que recientemente el estudio a nivel molecular de los mecanismos de desarrollo embrionario en general, y cardiaco en especial, están aportando nuevos conocimientos en el campo de la genética (54), aunque todavía no se ha logrado entender del todo el fenómeno de cardiogénesis, existiendo grandes incógnitas por resolver y abriéndose cada vez más campos de investigación desde muchos puntos de vista.

Los hallazgos obtenidos en esta investigación dan más consistencia a la teoría de la herencia multifactorial para las cardiopatías congénitas, mostrando de una manera muy objetiva la interacción genoma/medio ambiente.

CONCLUSIONES.

- 1.- El haber encontrado concordancia entre el caso índice (CI) y el familiar afectado en diez de las familias con CC única apoya la hipótesis planteada.
- 2.- Los seis casos discordantes no la apoyan, pero pueden pertenecer al grupo de mutaciones tempranas.
- 3.- Los hallazgos en los CI con CC mixta apoyan la hipótesis de que las mutaciones en épocas embrionarias tempranas se traducen en malformaciones cardíacas discordantes en la familia.
- 4.- La presencia de CC únicas y/o mixtas en una misma familia, las cuales son discordantes entre sí, no solamente involucran uno de los mecanismos morfogénicos, sino que se asocian fuertemente al mecanismo patogénico II de Clark (43): anomalías de flujo.
- 5.- El tipo de malformación congénita cardíaca en una misma familia con un sólo mecanismo morfogénico alterado puede tener un espectro variado y amplio en cuanto al tamaño o severidad del defecto.
- 6.- En las familias en donde la lesión de la madre y del hijo afectado son discordantes, es difícil deslindar la participación de un teratógeno como causa de la malformación en el producto.

7.- Es necesario efectuar más estudios de familias con CC en los que la lesión o lesiones de los familiares puedan ser clasificadas acuciosamente y continuar perfeccionando los diferentes grupos de CC, incluyendo otras CC que no han sido tomadas en cuenta dentro de los hasta ahora propuestos. Es indispensable separar a las personas afectadas en aquellas que tengan cardiopatía única de las que presenten dos o más.

8.- Para un asesoramiento genético adecuado, es indispensable deslindar hasta donde sea posible la heterogeneidad genética y encontrar la etiología propia de cada familia para evaluar el riesgo de recurrencia preciso.

9.- Para evaluar la importancia de las alteraciones de flujo en el desarrollo del corazón, es indispensable el estudio detallado de la dinámica del flujo sanguíneo intraembrionario, para estandarizar los valores normales y patológicos y consecuentemente poder intervenir para prevenir el desarrollo de cardiopatías congénitas.

REFERENCIAS

1. Clark EB: Growth, Morphogenesis and Function. The Dynamics of Cardiac Development, en Pierpoint MEM, Moller JH: The Genetics of Cardiovascular Disease. Boston, Martinus-Nihoff. 1992; pp 3-23.
2. Labarthe DA, Kózinetz C, McIntosh T. Epidemiology, en Garson Jr A, Bricker JT, McNamara DG: The Science and Practice of Pediatric Cardiology, Vol I. Pennsylvania. Lea, Febiger, Malvern. 1990, pp 135-151.
3. Gillum RF. Epidemiology of congenital heart disease in the United States. Am Heart J 1994; 127: 919-927.
4. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill DA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. Baltimore-Washington infant study. Am J Epidemiol 1985; 121:31-36.
5. Quiroga CM, García CR, Reyes E. Morbimortalidad perinatal. Bol Med Hosp Infant Mex 1979; 36: 871-883.
6. Ambrosius K, Salazar M. Frecuencia, tipos y etiología de los padecimientos más frecuentes. Bol Med Hosp Infant Mex 1985; 42: 115-121.
7. Jimenez E, Salamanca F, Martínez S y cols. Estudio de malformaciones congénitas en 105,825 nacimientos consecutivos. Bol Med Hosp Infant Mex 1985; 42: 744-748.
8. Cruz H, Cruz J, Romero J y col. Cardiopatías congénitas en pediatría. Revisión de 408 casos de 6,098 protocolos de autopsias. Rev Mex Cardiol 1992; 3(supl Y): 1/16.
9. Mendez A, Becerril GA, López CJM. Incidencia de malformaciones congénitas en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, en un periodo de dos años. Bol Med Hosp Infant Mex 1993; 50: 432.

10. Davies GE, Howard CM, Gorman LM, Farrer MJ, Holland AJ, Williamson R, Kessler AM. Polymorphisms and linkage disequilibrium in the COL6A1 and COL6A2 gene cluster: Novel DNA polymorphisms in the region of a candidate gene for congenital heart defects in Down's syndrome. *Hum Genet* 1993; 90: 521-525.
11. Lodewyk HS, Van Mierop LH, Kutsche LM. Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. *Am J Cardiol* 1986; 58: 133-137.
12. Rivera H, Zavala C, Hernández-Franco A, Bustamante F, Cantú JM. Familial occurrence of supraaortic stenosis. *Rev Invest Clin* 1979; 31: 163-167.
13. Nora J, Nora A. The evolution of specific genetic and environmental counseling in congenital heart diseases. *Circulation* 1978; 57: 205-213.
14. Sandor G, Smith D, MacLeod P. Cardiac malformations in the fetal alcohol syndrome. *J Pediatr* 1981; 98: 771-773.
15. Mitchell S, Sellmann A, Westphal M, Park J. Etiologic correlates in a study of congenital heart disease in 56,109 births. *Am J Cardiol* 1971; 28: 653-657.
16. Nora J, Nora A. Genetic epidemiology of congenital heart diseases. *Prog Med Genet* 1983; 5: 91-137.
17. Nora J: Congenital Heart Disease: Genetics, en Nora J, Berg K, Nora A: Cardiovascular Diseases: Genetics, Epidemiology and Prevention. Oxford Monographs on Medical Genetics No. 22. New York, Oxford University Press. 1991, pp 53-80.
18. Nora J. Causes of congenital heart diseases: Old and new modes, mechanisms and models. *Am Heart J* 1993; 125: 1409-1419.
19. Kumar A, Williams CA, Victorica BE. Familial Atrioventricular Septal Defect: possible genetic mechanisms. *Br Heart J* 1994; 71: 79-81.

20. Nora J. Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. *Circulation* 1968; 38: 604-617.
21. Rose V, Morley R, Lindsay G et al. A possible increase in the incidence of congenital heart defects among the offspring of affected parents. *JACC* 1985; 6: 376-382.
22. Nora J, Dodd P, McNamara D, Hattwick MA, Leachman R, Cooley D. Risk of offspring of patients with congenital heart defects. *JAMA* 1969; 209: 2052-2054.
23. Zavala C: Interacción Genético-Ambiental en las Enfermedades Hereditarias, en Guizar-Vázquez J. *Genética Clínica. Diagnóstico y Manejo de las Enfermedades Hereditarias*. México, Manual Moderno, 1994, pp 207-215.
24. Anderson RC. Congenital cardiac malformations in 109 sets of twins and triplets. *Am J Cariol* 1977; 39: 1045-1050.
25. Seides SF, Shemin RJ, Morrow AG. Congenital cardiac abnormalities in monozygotic twins. Report and review of the literature. *Br Heart J* 1979; 42: 742-745.
26. Falconer DS. The inheritance of liability to certain diseases estimated for incidence among relatives. *Ann Hum Genet* 1965; 29: 51-76.
27. Morton RR, Rosenberg L, Hartz SC et al. Discontinuity and quasi-continuity: Alternative hypothesis of multifactorial inheritance. *Clin Genet* 1970; 1: 81-89.
28. Wilkins J. Risk to offspring of patients with patent ductus arteriosus. *J Med Genet* 1969; 6: 1-3.
29. Nora J, McGill C, McNamara D. Empiric recurrence risks in common and uncommon congenital heart lesions. *Teratology* 1970; 3: 325-329.
30. Laursen HB. Some epidemiological aspects on congenital heart disease in Denmark. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 619-624.

31. Dennis NR, Warren J. Risk to the offspring of patients with some common congenital heart defects. *J of Med Genet* 1981; 18: 8-16.
32. Burn J. Congenital heart defects, the risks to offspring. *Arch Dis Child* 1983; 58: 947-948.
33. Nora J: Etiologic Aspects of Heart Diseases, en Adams F, Emmanouilides G, Reimenschneider T: Moss' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, pp 15-23.
34. Digilio MC, Marino B, Cicini MP, Giannotti A, Formigari R, Dallapiccola B. Risk of congenital heart defects in relatives of patients with atrioventricular canal. *AJDC* 1993; 147: 1295-1297.
35. Sánchez-Cascos A. Genetics of Fallot's Tetralogy. *Br Heart J* 1971; 33: 899-904.
36. Czeizel A, Pornoi A, Péterffy E, Tarcal E. Study of children of parents operated on for Congenital cardiovascular malformations. *Br Heart J* 1982; 47: 290-293.
37. Zierler S. Maternal drugs and congenital heart disease. *Obstetrics & Gynecology* 1985; 65: 155-165.
38. Kimmel GL, Cuff JM, Kimmel CA, Heredia DJ, Tudor N, Silverman PM. Embryonic development in vitro following short duration exposure in vitro to heat. *Teratology* 1993; 47: 243-251.
39. Sadler TW: Sistema Cardiovascular, en Langman Embriología Médica. Baltimore, Williams & Wilkins, 1985, pp 173-212.
40. Clark EB, Van Mierop LH: Development of the Cardiovascular System, en Adams F, Emmanouilides G, Remenschneider T. Moss' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, pp 2-15.
41. Fishman MC, Stainier DYR. Cardiovascular development. Prospect for a genetic approach. *Circ Res* 1994; 74: 757-763.
42. Gurdon JB. Embryonic induction - molecular prospects. *Development* 1987; 99: 285-306.

43. Clark R, Clark E: Etiology of Congenital Heart Disease, En Reedom RM, Benson LN, Smallhorn JF (Eds). Neonatal Heart Disease. Toronto, Springer-Verlag, 1992, pp 3-17.
44. Maestri EN, Beaty TH, Boughman JA. Etiologic heterogeneity in the familial aggregation of congenital cardiovascular malformations. Am J Hum Genet 1989; 45: 556-564.
45. Zavala C, Jimenez D, Rubio R, Castillo-Sosa ML, Díaz-Araujo A, Salamanca F. Isolated congenital heart defects in first degree relatives of 185 affected children. Prospective study in México City. Arch Med Res 1992; 23: 177-182.
46. Sánchez-Cascos A: Genética Cardiovascular. Madrid, Jarpyo, 1985.
47. Corone P, Bonaiti C, Feingold J, Fromont S, Berthet-Bondet D. Familial congenital heart disease: how are the various types related?. Am J Cardiol 1983; 51: 942-945.
48. Feldt RH: Atrial Septal Defects and Atrioventricular Canal, en Adams F, Emmanouilides G, Remenschneider T: Moss' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, pp 170-188.
49. Heymann MA. Patent ductus arteriosus. En Moss AJ, Adams FH (eds). Heart disease in infants, children and adolescents. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983, pp 158.
50. Brenner JI, Berg KA, Schneider DS, Clark EB, Boughman JA. Cardiac malformations in relatives of infants with hypoplastic left-heart syndrome. AJDC 1989; 143: 1492-1494.
51. McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man. London, The Johns Hopkins University Press, 1986, pp 493-494.
52. Hohn AR, Stanton RE: The Cardiovascular System, en Fanaroff AA, Martin RJ: Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, Vol II. S. Louis, Mosby-Year Book, 1992, pp 883-939.

53. Mézáros M, Czeizel A. ECG conduction disturbance in the first degree relatives of children with ventricular septal defects. Clin Genet. 1981; 19: 298-301.
54. Samuel JL, Farhadian F, Sabri A, Marotte F, Robert V, Rappaport L. Expression of fibronectin during fetal and postnatal development: an in situ hybridisation and immunohistochemical study. Cardiovasc Res 1994; 28: 1653-1661.

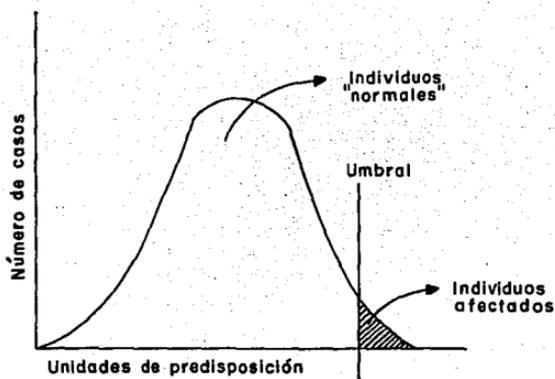


Fig. 1. MODELO DEL UMBRAL DE FALCONER (26). Tomado de Ref. 23.

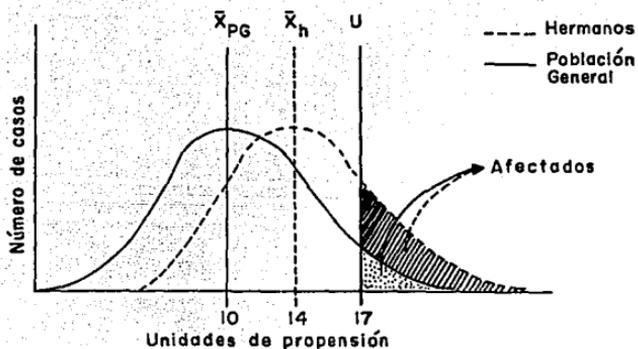


Fig. 2. UNIDADES HIPOTÉTICAS DE PREDISPOSICIÓN EN POBLACION GENERAL Y EN HERMANOS DE CASOS INDICE. Tomado de Ref. 23.

GRACIAS A:

DIOS, POR EL MILAGRO DE LA VIDA.

MIS PADRES, POR SU HERENCIA QUE ME HA HECHO LO QUE SOY,
Y POR SU AMOR INCOMMENSURABLE.

MI ESPOSO, POR SU APOYO, COMPAÑIA Y COMPRENSIÓN.

MIS MAESTROS, POR SUS PACIENTES ENSEÑANZAS Y SU CARIÑO
SINCERO.

EL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL
DE CARDIOLOGÍA "DOCTOR LUIS MÉNDEZ" DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.