



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GOMEZ**

**“PREVALENCIA DE LAS ALTERACIONES
CARDIACAS EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE HETEROTAXIA
VISCERAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GOMEZ 2002-2008”**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
P E D I A T R Í A

Presenta

DR. JOSÉ CARLOS ROMO VÁZQUEZ

TUTOR DE TESIS: DRA. VERÓNICA FABIOLA MORÁN
BARROSO

ASESOR METODOLÓGICO : DR. ALFREDO VIZCAINO
ALARCÓN

ASESOR METODOLÓGICO: DRA. MARIEL PIZARRO
CASTELLANOS

MÉXICO DF AGOSTO 2009





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DRA. VERÓNICA FABIOLA MORAN BARROSO

Jefe del Departamento de Genética
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DR. ALFREDO VIZCAINO ALARCÓN

Jefe del Departamento de Cardiología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DRA. MARIEL PIZARRO CASTELLANOS

Departamento de Neurología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

***Dios no te prometió días sin dolor,
risa sin tristeza, sol sin lluvia,
pero Él si prometió fuerzas para cada día
consuelo para las lágrimas,
y luz para el camino.***

Carlos Guillermo Romo Caballero

AGRADECIMIENTOS

A Dios por acompañarme en cada paso de mi vida y por cargarme en cada tropiezo.

A Caro mi esposa, por darme tanto amor, comprensión, tiempo, risas y por enseñarme que siempre juntos somos uno.

A mis padres, a tí mami por ser quien me enseñas a caminar en esta vida con todo tú amor y ayuda, a tí papi por ser el mejor, el mejor amigo, el mejor maestro, el mejor recuerdo, gracias por tenerme en tus brazos siempre.

A mis hermanos de la vida, que sin ellos esta vida sería gris y nada tendría sentido Marcos, Daniel, Denisse, Pablo, Pam y Ponchito.

A mis hermanos de vida, Chava (porquiño) gracias por tus risas y por tus enseñanzas y sobre todo por ser tú, Sergio gracias por tu sinceridad y lealtad, Lotta gracias por tu fuerza y por tu ejemplo, Karli gracias por escuchar, San gracias por tus consejos y a todos mis hermanos en el Hospital por siempre estar conmigo, en los muy buenos y en los muy malos momentos.

A mi nueva familia por aceptarme con tanto cariño José, Inés y Angie.

A mis maestros por todas sus enseñanzas y experiencias en especial al Dr. Zamora por ser un ejemplo, al Dr. Olivar por ser una guía y al Dr. Villalpando por enseñarme lo increíble que es la pediatría.

A mis tutores por todo su apoyo y ayuda, Dra. Morán gracias por su tiempo, experiencia y confianza desde un principio en mí. Dr. Vizcaino gracias por siempre compartir su conocimiento con todos nosotros. Dra. Pizarro gracias por estar dispuesta a ayudarnos y por tu gran sonrisa.

A todos los niños gracias porque no solo le dan vida al Hospital, sino que nos dan vida con su ejemplo.

A Jonathan, gracias por ser no solo un gran jefe, sino un gran amigo.

A toda mi familia por ser los pilares de mi vida y mi guía hacia Dios.

A mi Hospital, el Hospital Infantil de México Federico Gómez, por ser mi casa, en donde he conocido la verdad de nuestros niños, sus preocupaciones, sus tristezas, sus victorias. Y en donde además de haber conocido la más alta expresión de la pediatría he conocido a mis amigos de vida.

RESUMEN

Se ha reportado en la literatura internacional que las malformaciones congénitas cardíacas ocurren en aproximadamente 0.8% de todos los recién nacidos vivos. Estas cardiopatías representan aproximadamente una tercera parte de todas las anomalías congénitas y son la primera causa de mortalidad infantil atribuible a los defectos del nacimiento.

La prevalencia de presentación de muchas de las cardiopatías congénitas incluyendo la heterotaxia visceral en nuestro país y en muchas partes de Latinoamérica es desconocido, motivo por el cual se decidió realizar este estudio.

Dado que el Hospital Infantil de México Federico Gómez es considerado un centro de referencia para cardiopatías congénitas, la heterotaxia visceral es observada con frecuencia, lo que hace importante conocer sus características fenotípicas y la incidencia en nuestra población.

El objetivo de esta tesis es el describir la prevalencia y perfil clínico de la heterotaxia visceral aislada, variedad asplenia y variedad poliesplenia en la población pediátrica atendida en el periodo comprendido entre los años 2002-2008.

El diseño es un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal.

Para este estudio se revisaron los expedientes de los pacientes del Departamento de Cardiología con diagnóstico de heterotaxia visceral aislada. Durante este periodo encontramos 66 pacientes con diagnóstico confirmado de heterotaxia visceral y dentro de esta encontramos que el 43.9% es del sexo femenino y el 56.1% es de sexo masculino, encontrando predominancia del sexo masculino. El 65.2% con diagnóstico de heterotaxia visceral variedad asplenia y el 34.8% variedad poliesplenia. La estenosis pulmonar se encontró en el 88.3% de los pacientes. El atrio y ventrículo único se encontró en el 53% de los pacientes y las malformaciones asociadas más frecuentemente encontradas fueron la estenosis pulmonar con atrio y ventrículo único encontrada en el 49.9% de los pacientes.

INDICE

1. Introducción.....	8
2. Justificación.....	18
3. Planteamiento del Problema.....	19
4. Objetivo.....	20
5. Material y Métodos.....	21
6. Análisis Estadístico.....	23
7. Resultados.....	24
8. Discusión.....	29
9. Bibliografía.....	33
10. Apéndice.....	35

1. Introducción.

Se ha reportado en la literatura internacional que las malformaciones congénitas cardíacas ocurren en aproximadamente 0.8% de todos los recién nacidos vivos, estas cardiopatías ocurren con presentación familiar y muestran una amplia variabilidad de expresión. ^(1,4)

1.1 Origen embrionario de las cardiopatías congénitas.

En el desarrollo normal, la lateralidad que el cuerpo humano tiene en el exterior así como la simetría, no se mantiene en el interior ya que la disposición de los órganos es claramente asimétrica. La asimetría visceral no se limita los órganos torácicos y abdominales, sino que se extiende al cerebro y a la organización del sistema nervioso. ⁽¹⁾

Es importante mencionar que en la vida embrionaria se definen los ejes embrionarios primarios: el eje anteroposterior y craneocaudal y el eje dorsoventral. El eje de lateralidad izquierda-derecha queda automáticamente definido tras la formación de los ejes anteriores.

El establecimiento del eje izquierda-derecha tiene lugar en tres fases, las cuales tienen su origen aproximadamente a la cuarta semana de gestación en la cual en una primera fase la simetría inicial del embrión se rompe especificándose dos mitades, una derecha y otra izquierda, no equivalentes. ⁽²⁾ La ruptura inicial de la simetría tiene lugar durante la gastrulación en relación con el nódulo de Hensen.

En una segunda fase y como consecuencia de la anterior, numerosos genes se expresan asimétricamente, a la izquierda o a la derecha, dando de esta manera identidad a cada uno de los lados embrionarios.^(5,6) La mayoría de estos genes codifica moléculas que interaccionan estableciendo cascadas de señalización.⁽³⁾

Estas cascadas de expresión asimétrica se inician alrededor del nódulo para desembocar posteriormente en el establecimiento de amplios dominios de expresión genética asimétrica en el mesodermo lateral. Finalmente la expresión génica se traduce en el fenotipo de la morfología asimétrica anormal de los órganos. Vale la pena mencionar que las células del nodo presentan en su superficie ventral cilios los cuales tienen un movimiento conjunto, que produce un flujo del fluido perinodal hacia la izquierda. Se postula que este flujo causa una distribución asimétrica de un presunto y por ahora no identificado factor morfogénico, responsable del comienzo de la vía de señalización izquierda-derecha.⁽⁷⁾

1.2 Bases etiológicas de las cardiopatías congénitas.

Si bien el origen de la mayor parte de estas malformaciones se desconoce con precisión a menos de que se trate de casos que forman parte de entidades sindrómicas algunas de las cuales presentan un patrón de herencia mendeliano o de cromosomopatías, se ha establecido que la mayor parte tienen un origen multifactorial. El término multifactorial implica que intervienen en su presentación factores tanto genéticos como ambientales así como estocásticos y que debido a estos factores cuando el individuo pasa el "umbral" de unidades de predisposición, se presenta la patología, es por ello que su estudio es complejo.⁽¹⁾

1.2.1 Alteraciones cromosómicas

Diferentes aberraciones cromosómicas se han asociado a cardiopatías congénitas, dichas alteraciones pueden ser numéricas o estructurales. Dentro de las primeras tenemos a las aneuploidías (alteraciones numéricas no múltiplos del número haploide) y las euploidías (múltiplos del número haploide). Entre estas se encuentran síndromes bien conocidos cuyo fenotipo se asocia a cardiopatías congénitas como la Trisomía 21 o Síndrome de Down (T21), la T18 (Síndrome de Edwards), la T13 (Síndrome de Patau) o la monosomía del X o síndrome de Turner (45,X).^(8,9)

La T21 se asocia en la mitad de los casos a malformaciones complejas, especialmente canal atrioventricular común y discordancias ventriculoatriales, es de particular relevancia señalar que la primera malformación fue descrita como la más frecuente en población de los Estados Unidos de América, sin embargo la experiencia descrita en nuestra población de pacientes con T21, es que en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, la cardiopatía más asociada es la comunicación interauricular. Esta situación es particularmente interesante ya que si bien el Síndrome de Down su etiología está bien establecida como la triple dosis de la región crítica del cromosoma 21 (21q22) ya sea por trisomía libre o asociada a alteraciones de tipo translocación robertsoniana, isocromosoma 21 o duplicación de 21q22, se presenta esta variabilidad en el tipo de cardiopatía en la población mexicana con referencia a otras poblaciones. Se ha demostrado que el origen del fenotipo anormal reside en la banda q22 del brazo largo de este cromosoma.^(10,27)

La T18 presenta un número elevado de casos de comunicaciones auriculares y ventriculares y displasia valvular en cerca del 100% de los casos. La T13 se ha asociado con un porcentaje elevado de dextrocardia.⁽⁸⁾

Una situación similar ocurre en los casos en los que no se realiza la disyunción de los cromosomas sexuales de manera adecuada, como en el síndrome de Turner el cual se ha asociado con la coartación y estenosis de la aorta. Y en el síndrome de Klinefelter el cual se ha asociado con tetralogía de Fallot y a la anomalía de Ebstein. Por otra parte, la causa más frecuente de las alteraciones numéricas, en particular del síndrome de T21 es por no disyunción de los cromosomas, hecho asociado a edad materna avanzada (en particular a partir de los 35 años).⁽²⁷⁾

En relación a las alteraciones estructurales, encontramos entre otras las deleciones, inserciones, translocaciones recíprocas, isocromosomas y cromosomas en anillo. La pérdida de material genético se asocia a un desbalance de la dosis y por ello generalmente a una haploinsuficiencia. Entre los fenotipos clásicos un grupo importante de síndromes clínicos que incluyen malformaciones cardíacas se ha asociado con deleciones específicas en diferentes cromosomas, como son las deleciones del brazo corto del cromosoma 4 (Síndrome de Wolf-Hirschhorn o 4p-) y del brazo corto del cromosoma 5 (Síndrome de Cri-du-Chat o 5p-).⁽¹¹⁾

La deleción del brazo largo del cromosoma 22 o síndrome del 22q11.2 es de particular importancia ya que es el síndrome por genes contiguos más frecuente en el ser humano, con una frecuencia calculada en 1/4000 recién nacidos vivos. Esta alteración se manifiesta como un espectro fenotípico conocido también como síndrome Velo-Cardio-Facial, de Shprintzen o síndrome de facies con alteración conotruncal. Como su nombre lo indica, la deleción de esta región se asocia a alteraciones del desarrollo conotruncal y debido a su variabilidad de expresión puede encontrarse en algunos casos solo alteración cardíaca como la tetralogía de Fallot si bien en una menor proporción de los casos. La tetrasomía del brazo corto del cromosoma 22 se asocia con retorno venoso pulmonar anómalo.⁽¹²⁾

1.2.2 Genes relacionados con cardiopatías congénitas

Los defectos de un único gen pueden explicar gran parte la variabilidad de las presentaciones por ejemplo si este gen (o la vía génica en que participa) controla procesos embrionarios básicos que afectan, en tiempo y espacio diferentes, a distintos órganos.

En el abordaje de las cardiopatías congénitas debe considerarse la posibilidad de que formen parte de una entidad sindrómica y su manifestación clínica sea parte del efecto pleiotrópico del gen afectado. Por ejemplo, un síndrome bien conocido cuyo fenotipo clínico y diagnóstico incluye como criterios mayores a cardiopatía congénita es el Síndrome de Marfan el cual es causado por mutaciones en el gen *FBN1* que codifica para la proteína fibrilina, cuya alteración causa además del fenotipo de talla alta, subluxación del cristalino, aracnodactilia y disección de la aorta ascendente.

Algunos genes involucrados en el desarrollo cardiaco, no necesariamente asociados a entidad sindrómica pero con un importante papel dentro del desarrollo cardiaco son por ejemplo *NKX2.5* o *FoxH1* algunos de ellos parecen estar implicados en el establecimiento de la lateralidad embrionaria.^(3,13)

La lateralidad izquierda derecha del eje embrionario comienza en el nódulo de Hensen, en donde se rompe la simetría inicial y se inducen cascadas de expresión génica. La expresión anormal de estos genes induce la aparición del síndrome de heterotaxia que se acompaña de malformaciones cardíacas.⁽¹⁴⁾

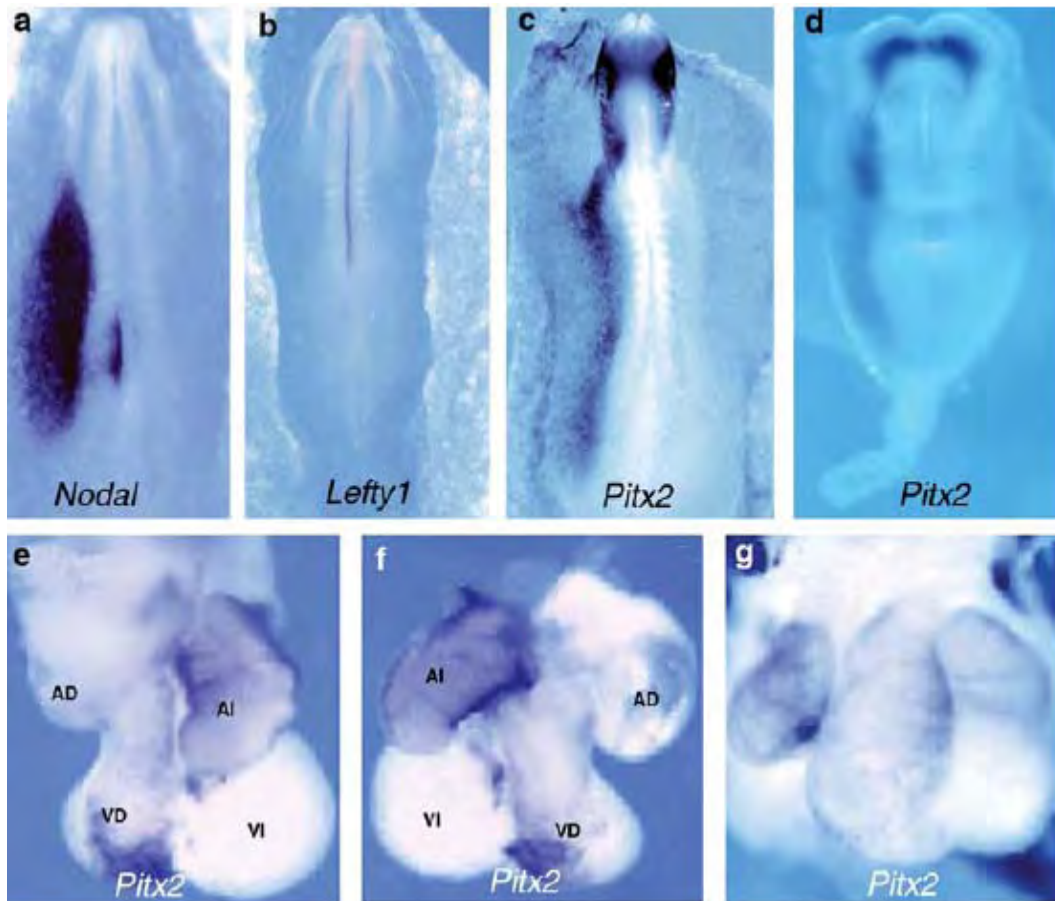


Fig 1. A: expresión nodal en un embrión de pollo de 4 somitas; B: expresión de Lefty 1 en un embrión de pollo de 4 somitas, C: expresión de Pitx2 en un embrión de pollo de 4 somitas, D: expresión de Pitx2 en un embrión de ratón con asa a la derecha, F: expresión de Pitx2 en corazón de un ratón con asa a la izquierda, G: expresión atrial bilateral con asa a la derecha. (Campione et al, 2001)

Dada la complejidad de las estructuras cardiacas es de suponerse que en los factores genéticos del desarrollo normal, intervienen una gran cantidad de genes cuya acción sinérgica y coordinación espacial y temporal aseguren el desarrollo adecuado de esta estructura. Si bien hasta ahora por la complejidad mencionada hay pocos genes identificados que participan en estas vías.

Los mecanismos por los cuales un gen o un grupo de genes producen un síndrome específico son muy variados. Se ha supuesto que la pérdida de la función de un gen, con el consiguiente decremento en la cantidad del producto del mismo puede

interferir con los mecanismos del desarrollo normal resultando en un determinado síndrome. Otra posibilidad es la expresión diferencial del genoma paterno o materno mediante el mecanismo epigenético de impronta genómica.^(1,14)

En general en las alteraciones cardíacas y en particular en el caso de los defectos de septum auricular se ha relacionado con heterogeneidad de locus, es decir por análisis de ligamiento se ha visto que puede haber genes relacionados en 1p31-p21, 3p25 y 6q21 entre otros.⁽¹⁵⁾ Algunas otras se han asociado con la presentación familiar y se ha postulado un patrón de herencia como el caso de la Cardiomiopatía idiopática familiar.⁽¹⁶⁾

1.3 Heterotaxia visceral

La disposición normal del corazón y de los órganos se llama *situs solitus* y se denomina *situs inversus* a una inversión perfecta del *situs solitus*, en la que el corazón se dispone a la derecha. Cualquier disposición diferente se denomina heterotaxia o situs ambiguo.⁽¹⁷⁾

De acuerdo al trabajo publicado por Van Praagh et al en 1964⁽¹⁷⁾, se describen 3 variantes que comprenden a estos síndromes:

- A) La primera como *situs solitus*.
- B) Al *situs inversus* como la variante que se observa como imagen en espejo.
- C) La tercera como *situs ambiguo* la cual es una variante con características de ambas *situs solitus* y *situs inversus*.

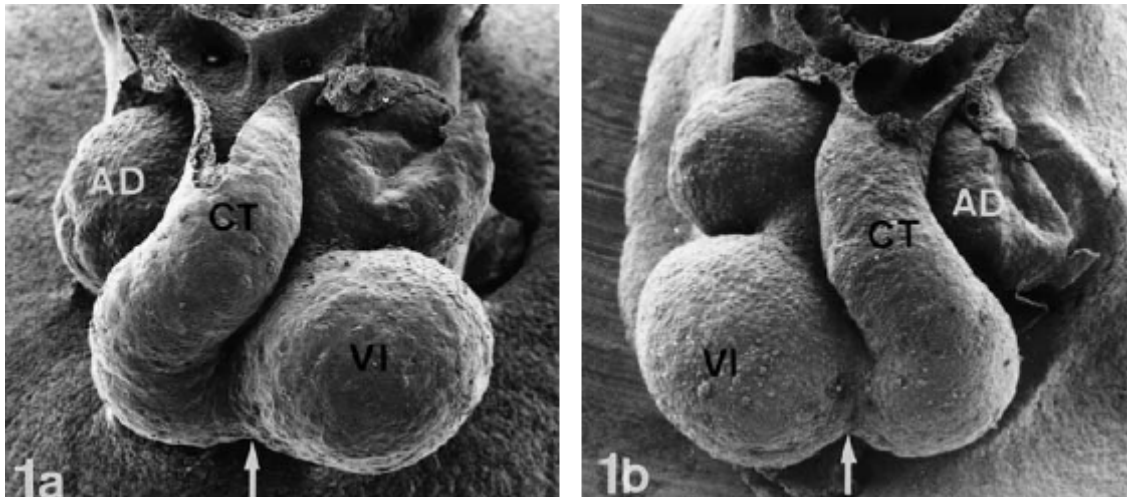


Fig 2. Microscopía electrónica de barrido. Corazones de ratón, E10.5. 1a. *Situs solitus*; 1b. *Situs Inversus*. Ambos corazones son morfológicamente normales y aparecen como imágenes especulares. AD aurícula derecha, VI ventrículo izquierdo, CT conotruncos. Las flechas indican el surco interventricular.(1)

Esta situación puede complementarse con la experiencia del grupo Europeo de investigación el cual se encuentra compuesto por la Sociedad Europea de Cardiología Pediátrica y la Sociedad Europea de Cirujanos de Tórax quienes describen solo isomerismo izquierdo o derecho pero también proponen que en relación a la variedad de situs ambiguo esta podría eliminarse.⁽¹⁸⁾

La incidencia de situs inversus se estima que es de 1 en 10,000 nacidos vivos. La incidencia de heterotaxia es generalmente mucho menor y se suele acompañar de malformaciones cardiovasculares complejas. A su vez, un número importante de las cardiopatías complejas se acompaña de anomalías en la posición cardíaca, de isomerismo auricular, de drenaje venoso anómalo, de alteraciones en la forma y en la posición del bazo y de anomalías en las posiciones de las vísceras torácicas y abdominales.⁽¹⁹⁾

Se llegó así a la descripción de un síndrome llamado de asplenia con anomalías cardiovasculares⁽²⁰⁾ que además se conoce como Síndrome de Ivemark⁽²¹⁾, poliesplenia y heterotaxia viscerotaxial autosómica recesiva el cual se caracteriza

por la tendencia a la simetría visceral en órganos que son normalmente asimétricos. Otro aspecto fundamental de este síndrome es su marcada variabilidad, definiéndose la existencia de una causa común con expresión final diferente.

La heterotaxia incluye también la falta total de asimetría visceral, una situación que se conoce como isomerismo o secuencia de isomerismo. Dentro de los defectos cardíacos que se han asociado a estos síndromes se encuentran el canal atrio ventricular común y la doble vía de salida del ventrículo derecho, así como comunicación interventricular y válvula atrioventricular común.

En el desarrollo normal, los dos cojinetes atrio ventriculares ventral y dorsal se fusionan formando el llamado cojinete septal. Esta masa mesenquimatosa constituye el centro del corazón en desarrollo y sobre ella confluyen el septum primum que tabica inicialmente la aurícula y el tabique interventricular y el tabique conal. Las primeras desviaciones morfológicas de las estructuras en las cardiopatías congénitas aparecen durante la formación del asa cardíaca⁽¹⁾, caracterizándose por la presencia de relaciones espaciales anormales entre los diferentes segmentos cardíacos.

La estructura del corazón es normal aunque los cojinetes endocárdicos empiezan a mostrar anomalías de posición y forma. Los cojinetes aparecen hipoplásicos, adoptan formas triangulares y pueden estar divididos o presentar relaciones anormales. Lo que conlleva a alteraciones en la formación del septum primum y del foramen primum. La tabicación de la cámara de salida cardíaca, el troncocono, se puede realizar de manera normal.

Sin embargo, la disposición espacial anormal del tabique interventricular y del canal atrioventricular indiviso hace que ambos tabiques no contacten. Con esto, las dos cámaras de salida ventriculares no se independizan y se originan de manera

anormal. Otras estructuras como los tabiques interatrial e interventricular pueden mostrar un desarrollo anómalo. El desarrollo de cualquier órgano se debe a la asociación estrecha que se establece entre las diferentes partes que lo componen. Todos los componentes han de coincidir en tiempo y espacio de modo que los órganos adquieran su forma definitiva.^(1,22)

Ha llamado la atención que en la población que se atiende en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se describe con frecuencia alteraciones de lateralidad que corresponden a los síndromes de heterotaxia lo que plantea un reto de diagnóstico y tratamiento para el equipo multidisciplinario. Existen además pocos reportes en la literatura que hablen de series de pacientes con esta patología y no se han establecido sus causas moleculares de manera definitiva, por esta razón también los departamentos de Cardiología y Genética han establecido una línea de investigación en colaboración para las alteraciones de la heterotaxia visceral en el protocolo "Identificación de mutaciones en el gen *NKX2.5* en pacientes mexicanos con tetralogía de Fallot o Síndrome de Heterotaxia Visceral HIM2005/016" de cuya línea de investigación es parte esta tesis.

La presente tesis revisa las características clínicas de una población de pacientes con el diagnóstico mencionado, atendido en nuestra Institución durante un periodo de 6 años.

2. Justificación:

Las cardiopatías congénitas representan aproximadamente una tercera parte de todas las anomalías congénitas y son la primera causa de mortalidad infantil atribuible a los defectos del nacimiento. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, el conocimiento de la verdadera frecuencia de presentación de muchas de las cardiopatías congénitas incluyendo la heterotaxia visceral en nuestro país y en muchas partes de Latinoamérica es desconocido.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es considerado un centro de referencia para cardiopatías congénitas, la heterotaxia visceral es observada con frecuencia, lo que hace importante conocer sus características fenotípicas y la prevalencia en nuestra población, para llevar a cabo un diagnóstico oportuno, brindar el tratamiento que sea necesario y proporcionar asesoramiento genético a la familia.

3. Planteamiento del Problema:

Debido a que en nuestra Institución se recibe con frecuencia a pacientes con síndrome de heterotaxia visceral si bien no se conoce la prevalencia de las características fenotípicas de los mismos, ni las malformaciones cardíacas asociadas, por este motivo en esta tesis se planteó conocer la prevalencia de la heterotaxia visceral aislada variedad asplenia y variedad poliesplenia así como las malformaciones cardíacas asociadas a la heterotaxia visceral variedad asplenia y variedad poliesplenia en la población del HIMFG.

4. Objetivo:

Describir la prevalencia y perfil clínico de la heterotaxia visceral aislada, variedad asplenia y variedad poliesplenia en la población pediátrica atendida en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los años de 2002-2008.

Objetivo Secundario:

Describir las malformaciones cardíacas asociadas a la heterotaxia visceral aislada, variedad asplenia y variedad poliesplenia.

5. Material y métodos:

El diseño es un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal.

Se realizó una hoja de recolección de datos en la cual se vació la información relevante para la investigación de cada uno de los expedientes, la hoja de recolección de datos se encuentra en el apéndice 1.

- Universo: Pacientes del Departamento de Cardiología con diagnóstico de heterotaxia visceral aislada, variedad asplenia y variedad poliesplenia, con diagnóstico en el periodo comprendido entre el 2002 y 2008.

- Criterios de Inclusión:

1. Pacientes pediátricos de uno y otro sexo en edades comprendidas desde el nacimiento hasta los 18 años.
2. Diagnóstico confirmado de Heterotaxia Visceral Aislada incluyendo electrocardiograma, Rx Tórax y Ecocardiograma.
3. Diagnóstico confirmado por medio estudio de imagenológico.
4. Expediente disponible.

- Criterios de Exclusión:

1. Pacientes sin heterotaxia visceral aislada que correspondiese a síndrome dismórfico, con características fenotípicas que hicieran sospechar o diagnosticar cromosopatía, entidad sindrómica u otros.

- Criterios de Eliminación:

1. Expediente Incompleto.
2. Otro diagnóstico.

- Variables:

1. Variedad de Heterotaxia

Indicador: Asplenia, poliesplenia

Escala de Medición: Cuantitativa nominal dicotómica

2. Género

Indicador: Femenino, masculino

Escala de Medición: Cuantitativa nominal dicotómica

3. Malformaciones Asociadas

Indicador: Si, No

Escala de medición: Cuantitativa nominal dicotómica

En este rubro se incluyen estenosis pulmonar, canal AV, atrio y ventrículo único, transposición grandes arterias, doble vía de salida de ventrículo derecho, comunicación anómala de venas pulmonares.

- Definición operativa de las variables

Heterotaxia visceral variedad asplenia.

Heterotaxia visceral variedad poliesplenia.

Estenosis Pulmonar.

Canal AV.

Atrio y ventrículo único.

Transposición de grandes arterias.

Doble vía de salida de ventrículo derecho.

Comunicación anómala de venas pulmonares.

- Descripción del Estudio:

Revisión de Expedientes 2002-2008

Realización de una Hoja de Datos (Nombre, Edad, Sexo, Registro, Edad de Inicio, Malformaciones Asociadas)

Apéndice 1. Hoja de Recolección de Datos

Del listado proporcionado por el Departamento de Bioestadística se revisó cada uno de los expedientes: las hojas de ingreso, historias clínicas, notas de los servicios tratantes, reportes de los estudios realizados a cada paciente, radiografías de tórax, electrocardiogramas, angiotomografías, ecocardiogramas o resonancias magnéticas, así como las hojas de procedimiento quirúrgico y en los casos de pacientes que fallecieron, el reporte del servicio de patología.

6. Analisis Estadístico:

Los datos obtenidos se vaciaron en una hoja de recolección y el análisis de los mismos se hizo por porcentajes y frecuencias utilizando el programa SPSS Versión 16.⁽²⁶⁾

7. Resultados

Se revisaron 68 expedientes de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se excluyeron dos expedientes, uno por tratarse de Tetralogía de Fallot y uno por encontrarse el expediente incompleto por lo que finalmente se incluyeron en el análisis 66 expedientes.

Posterior a revisar cada expediente y sus reportes, se vació dicha información en la hoja de recolección de datos y se clasificaron para su análisis en los rubros de género, variedad asplenia o poliesplenia y tipo de malformaciones cardíacas.

De los 66 expedientes revisados se encontró que con respecto al género, el 56.1% de los pacientes son de sexo masculino y el 43.9% de sexo femenino (Tabla 1).

Género				
	No. de pacientes	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulativo
femenino	29	43.9	43.9	43.9
masculino	37	56.1	56.1	100
Total	66	100	100	

Tabla 1. Prevalencia por género

Con respecto al tipo de variedad, se encontró que el 65.2% de los pacientes tienen diagnóstico de heterotaxia visceral variedad asplenia, y el 34.8% de los pacientes con diagnóstico de variedad poliesplenia (Tabla 2).

Variedad				
	No. de pacientes	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulativo
Asplenia	43	65.2	65.2	65.2
poliesplenia	23	34.8	34.8	100
Total	66	100	100	

Tabla 2. Prevalencia por edad

Con respecto a la frecuencia en relación al género afectado y a la variedad asplenia o poliesplenia, se encontró que en el sexo femenino la variedad asplenia se presenta en el 58.2% y la variedad poliesplenia en el 41.8%. Mientras que en el sexo masculino la variedad asplenia se encuentra en el 70.2% de los pacientes y la variedad poliesplenia en el 29.8% de los pacientes (Tabla 3).

Género/Variedad				
		AP		Total
		Asplenia	poliesplenia	
sexo	femenino	17	12	29
	masculino	26	11	37
Total		43	23	66

Tabla 3. Prevalencia por género y variedad

Dentro de las malformaciones cardíacas se encontró que la estenosis pulmonar se presentó en el 78.8% de los pacientes con diagnóstico de heterotaxia visceral (Tabla 4), al obtener la frecuencia por variedad encontramos que el 88.3% de los pacientes con variedad asplenia presentaban estenosis pulmonar así como el 60.8% de los pacientes con variedad poliesplenia (Tabla 5).

Estenosis Pulmonar				
	No. de pacientes	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulativo
no	14	21.2	21.2	21.2
si	52	78.8	78.8	100
Total	66	100	100	

Tabla 4. Prevalencia de pacientes con estenosis pulmonar

Variedad	Estenosis Pulmonar		Total
	no	si	
asplenia	5	38	43
poliesplenia	9	14	23
	14	52	66

Tabla 5. Número de pacientes con estenosis pulmonar y tipo de variedad

Con respecto al canal atrio ventricular, otra malformación frecuentemente asociada, se encontró que este se presentaba en el 19.7% de los pacientes (Tabla 6), al obtener la frecuencia por variedad encontramos que en la variedad asplenia el 20.9% de los pacientes la presentaba, así mismo encontramos que en los pacientes con variedad poliesplenia se presentó en el 17.3% (Tabla 7).

Canal Atrio Ventricular				
	No. de pacientes	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulativo
no	53	80.3	80.3	80.3
si	13	19.7	19.7	100
Total	66	100	100	

Tabla 6. Prevalencia de pacientes con canal atrioventricular

	Canal AV		Total
	no	si	
asplenia	34	9	43
poliesplenia	19	4	23
Total	53	13	66

Tabla 7. Número de pacientes con canal atrioventricular y tipo de variedad

Con respecto al atrio y ventrículo único, se encontró que se presentaba en el 53% de los pacientes (Tabla 8), por la variedad de la heterotaxia esta malformación se presentaba en el 53.4% de los pacientes con variedad asplenia y en el 52.1% de los pacientes con variedad poliesplenia (Tabla 9).

Atrio y Ventrículo Único				
	No. de pacientes	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulativo
no	31	47	47	47
si	35	53	53	100
Total	66	100	100	

Tabla 8. Prevalencia de pacientes con atrio y ventrículo único

	Atrio y Ventrículo Único		Total
	no	si	
asplenia	20	23	43
poliesplenia	11	12	23
Total	31	35	66

Tabla 9. Número de pacientes con atrio y ventrículo único y tipo de variedad

Otras malformaciones cardíacas asociadas que se observaron fueron la transposición de grandes arterias en el 13% de los pacientes con variedad poliesplenia y en el 13.9% de los pacientes con variedad asplenia (Tabla 10). La doble vía de salida del ventrículo derecho se observó en el 30.2% de los pacientes con variedad poliesplenia y en el 18.6% de los pacientes con variedad asplenia (Tabla 11).

La comunicación anómala de venas pulmonares se observó en el 21.7% de los pacientes con variedad poliesplenia y en el 13.9% de los pacientes con variedad asplenia (Tabla 12).

	TGA		Total
	no	si	
asplenia	37	6	43
poliesplenia	20	3	23
Total	57	9	66

Tabla 10. Número de pacientes con transposición de grandes vasos y tipo de variedad

	DVSVD		Total
	no	si	
asplenia	35	8	43
poliesplenia	16	7	23
Total	51	15	66

Tabla 11. Número de pacientes con doble vía de salida de ventrículo derecho y tipo de variedad

	CAVP		Total
	no	si	
asplenia	37	6	43
poliesplenia	18	5	23
Total	55	11	66

Tabla 12. Número de pacientes con comunicación anómala de venas pulmonares y tipo de variedad

Del total de los 66 pacientes se encontró que las dos malformaciones que se presentaban asociadas con mayor frecuencia eran la estenosis pulmonar y el atrio y ventrículo único, la cual se encontró en 31 de los pacientes que representa el

49.9% de los pacientes, por variedad esta se encontró en el 34.7% de los pacientes con variedad poliesplenia y en el 53.4% de los pacientes con variedad asplenia (Tabla 13).

Estenosis Pulmonar * Atrio y Ventriculo Único				
		AVU		Total
		No	si	
EP	no	10	4	14
	si	21	31	52
Total		31	35	66

Tabla 13. Número de pacientes con estenosis pulmonar y atrio y ventriculo único

No se encontraron antecedentes heredo-familiares de importancia, ni familiares con patología similar y tampoco se identificaron factores teratogénicos como infecciones prenatales o exposición a tóxicos ambientales que pudieran identificarse por interrogatorio habitual de la historia clínica.

De los 66 pacientes revisados en el estudio se encontraron 13 defunciones, lo que representa el 19.6%, de los cuales 9 pacientes (69%) tenían diagnóstico de heterotaxia visceral variedad asplenia y 4 pacientes (31%) tenían diagnóstico de heterotaxia visceral variedad poliesplenia (Tabla 15).

Defunciones				
		Variedad		Total
		Asplenia	Poliesplenia	
Sexo	Femenino	4	4	8
	Masculino	5	0	5
Total		9	4	13

Tabla 15. Número de defunciones por sexo y tipo de la variedad

8. Discusión

La heterotaxia visceral en sus variedades asplenia y poliesplenia se diagnostican con frecuencia en la población atendida en el HIMFG tanto de manera aislada como asociada a entidades sindrómicas, el objetivo de esta tesis fue conocer la prevalencia y las características de los pacientes que atendemos con este diagnóstico con la finalidad de conocer estos datos en población mexicana ya que no se cuenta con referencias al respecto y al ser nuestro hospital un centro de referencia son consideraciones importantes para su manejo y tratamiento.

En este estudio, en un periodo de 6 años fueron identificados 66 pacientes con la variedad asplenia o poliesplenia de presentación aislada (no sindrómica) lo que representa un promedio de 11 niños por año. En series de pacientes publicadas por otros grupos en Estados Unidos, Gran Bretaña y España, sus series demuestran un menor número de pacientes atendidos por año. Así en el estudio publicado en 1987 por el Hospital de Niños de Texas en el cual se estudiaron autopsias de niños fallecidos por alteraciones cardíacas durante 21 años, se encontraron únicamente 32 casos pero no se hace mención de cuantos pacientes en total fueron atendidos ya que solo se incluyeron las autopsias.⁽²³⁾

Splitt et al., en su serie de 1997⁽²⁴⁾, describe a 48 pacientes con diagnóstico de heterotaxia aislada provenientes de diferentes centros del Reino Unido, de manera interesante 14 de ellos eran de ascendencia Pakistaní, uno era Guajarati y el resto eran europeos. En ese mismo estudio, se demostró que mutaciones en el gen de Conexina 43 candidato a causar patología cardíaca no está asociado a este tipo de alteración en particular.

Nuestra población de acuerdo al perfil reportado en el expediente fue de pacientes mexicanos hijos de padres mexicanos pero no podemos afirmar que se trate de población mestiza mexicana de manera estricta ya que por definición se pide que se conozca este dato en relación a tres generaciones para descartar variabilidad en los componentes de origen poblacional. De manera general correspondían a la región central del país, fundamentalmente el Distrito Federal, Edo. de México e Hidalgo, lo que se relaciona con el área de atención de nuestra Institución.

En este estudio realizado en el HIMFG se encontró que en un periodo comprendido entre el año de 2002 y el año de 2008 tenemos 66 pacientes con diagnóstico confirmado de la heterotaxia visceral y dentro de esta encontramos que el 43.9% es del sexo femenino y el 56.1% es de sexo masculino, encontrando predominancia del sexo masculino. El género no es un parámetro frecuentemente reportado en los artículos publicados por lo que se puede presumir que no hay una preferencia por género para la presentación de la patología, si bien en este estudio hubo una discreta variación y preferencia por el sexo masculino.

Así mismo encontramos que de los 66 pacientes atendidos, el 65.2% tienen variedad asplenia y el 34.8% variedad poliesplenia, en un artículo publicado en 1975 por Vera Rose et al, describieron 52 casos de heterotaxia visceral, de los cuales 39 casos o el 75% se trataban de pacientes con variedad asplenia y en 13 casos 25% variedad poliesplenia⁽²⁵⁾, por lo que a pesar de las diferencias entre las poblaciones la relación porcentual entre las patologías se mantiene (Cuadro 1).

Es interesante considerar con respecto a este punto que a nuestro conocimiento los reportes hasta ahora publicados no hacen una diferencia entre los géneros, solamente reportan pacientes en total y no femenino o masculino. Esto está en relación en que en general existe la misma proporción de afectación entre los géneros, pero una situación observada en la realización de esta tesis es que si bien

el porcentaje de pacientes femeninos y masculinos fue similar, no lo fue el tipo de alteración ya sea poliesplenia o asplenia, ya que se encontró que la proporción entre casos de asplenia y poliesplenia era similar para los pacientes femeninos pero en el masculino, la variedad asplenia fue con mucho mayor (70% de los casos), este dato no se ha reportado en la literatura y por ello no podemos descartar que no se haya presentado con anterioridad en otras poblaciones.

La malformación cardíaca única más frecuentemente asociada a ambos grupos es la estenosis pulmonar encontrada en el 88.3% de los pacientes con variedad asplenia y el 60.8% de los de variedad poliesplenia, en el trabajo publicado por Splitt en 1997⁽²⁴⁾ se encontró la misma alteración en el 58% de los pacientes. Si bien no es tan alto el porcentaje como en nuestro caso, si hay evidente una tendencia a presentar este tipo de malformación, a su vez en el artículo publicado por Vera Rose et al se encontró estenosis pulmonar en el 88% de los pacientes⁽²⁵⁾ por lo que se confirma la alta frecuencia de esta alteración similar a la que ocurre en nuestra población.

Otra característica importante en nuestra población es la malformación tipo atrio y ventrículo único se encontró con mayor frecuencia que la reportada para el canal atrio ventricular, esta consideración es contraria a lo reportado hasta el momento en la literatura internacional en donde lo prevalente es la malformación del canal atrio ventricular. En nuestro estudio, se presentó malformación tipo atrio y ventrículo único en el 53% de los pacientes y por variedad se presentó en el 53.4% de los pacientes con variedad asplenia y el 52.1% de los pacientes con variedad poliesplenia, lo cual contrasta discretamente con lo publicado por Splitt en 1997 en el que se encontró en el 63% de los pacientes en general pero no hace la división entre asplenia o poliesplenia.⁽²⁴⁾

Encontramos que la combinación de malformaciones cardíacas más frecuentemente asociadas eran la estenosis pulmonar con atrio y ventrículo único encontrada en el 49.9% de los pacientes, la cual por variedad corresponde al 53.4% de la variedad asplenia y el 34.7% de la variedad poliesplenia. En el artículo publicado por Vera et al.⁽²⁵⁾ encontraron también que la transposición de grandes arterias se presentaba en el 72% de los pacientes, mientras que en nuestra población se encontró en el 13.6%. El drenaje anómalo de venas pulmonares se encontró en el 72%, mientras que en nuestra población se encontró en 16.6% de los pacientes.

Con los datos encontrados en esta tesis, se observa que en la población pediátrica atendida en nuestra Institución, aparentemente de ascendencia mestiza mexicana, la heterotaxia visceral es una patología más frecuentemente atendida que en otros centros de referencia de patología cardíaca a nivel internacional, que se mantiene la afectación de ambos géneros (con discreta preferencia por presentación masculina). En nuestra población hubo una marcada diferencia en relación a la patología cardíaca más frecuentemente reportada con estenosis pulmonar vs canal atrio ventricular, no se identificaron factores heredofamiliares, ni teratogénicos potenciales que pudiesen explicar su presentación.

Cuadro 1. Comparación con los estudios publicados por Splitt et al en 1997 y Vera et al en 1975

	HIMFG 2009	Splitt 1997	Vera 1975
Número de pacientes	66	48	52
Femenino	44%		
Masculino	56%		
Asplenia	65%	70%	75%
Poliesplenia	35%	30%	25%
Estenosis Pulmonar	88%	63%	88%
TGA	14%		72%
Atrio y Ventrículo Unico	53%	63%	

9. Bibliografía

1. Icardo J: Malformaciones cardíacas, heterotaxia y lateralidad: *Rev Esp Cardiol* 2002;55(9):962-74
2. Bernstein E: The Cardiovascular System. Behrman RE, Kliegman RM: *Nelson Textobook of Pediatrics*, 15th ed, 1996.
3. Harvey RP: NK-2 homeobox genes and heart development. *Dev Biol* 1996;178:203.
4. Samanek M, Goetzova J: Distribution of congenital heart malformations in an autopsied child population. *Int J Cardiol* 1985;8:235-48.
5. Capdevila J, Vogan KJ: Mechanisms of left-right determination in vertebrates. *Cell* 2000;101:9-21.
6. Mercola M, Levin M: Left-right asymmetry determination invertebrates. *Ann Rev Cell Dev Biol* 2001;17:779-805.
7. Nonaka S, et al: Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein. *Cell* 1998;95:829-37.
8. Matsuoka R, Yamamoto Y: Phenotypic expression of the trisomic segments in partial trisomy 18. 1st ed. New York: *Futura Pub. Co.*, 1980;41-50.
9. Burn J. Overview: Heart malformation. The human model. *Developmental Mechanisms of Heart Disease*. 1st ed. New York: *Futura Pub. Co.*, 1995;489-504.
10. Ballesta MJ, Guillén E: Review of 22 patients with 22q11.2 deletion syndrome: phenotype Spectrum. *Anal of Pediatrics (Barc)*. 2008, 69:304-10.
11. McDermid HE, et al: Characterization of the supernumerary chromosome in cat eye syndrome. *Science* 1986;232:646-8.
12. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: Management of Genetic Syndromes, Second Edition. ISBN 041-30870. 2005. Wiley Liss, Inc. Chapter 51, p615-631.
13. Shen Y: Nodal Signaling. *Development* 2007,134:1023-1034.
14. Hou Yuan, Hiroshi Hamada: Roles of nodal-lefty regulatory loops in embryonic patterning of vertebrates. *Genes to Cells* 2001,923-930.
15. www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM#600309
16. www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM#115200
17. Van Praagh R, Van Praagh S, Vlad P, Keith JD: Anatomic types of congenital dextrocardia. Diagnostic and embryologic implications. *Am J Cardiol* 1964,13:510-531.
18. Macartney FJ, Zuberbuhler JR, Anderson RH. Morphological considerations pertaining to recognition of atrial isomerism. Consequences for sequential chamber localisation. *Br Heart J* 1980,44:657-667.
19. Rose V, Izukawa T: Syndromes of asplenia and polysplenia. A review of cardiac and noncardiac malformations in 60 cases with special reference to prognosis and diagnosis. *Br Heart J* 1975;37:840-52.
20. www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM%208530
21. Ivemark BI: Implications of agenesis of the spleen on the pathogenesis of conotruncus anomalies in childhood: analysis of the heart malformations in splenic agenesis syndrome, with fourteen new cases. *Acta Paediat.* 1955,44(suppl. 104):1-110

22. Icardo JM, Arrechedera H, Colvee E: The role of atrioventricular endocardial cushions in the pathogenesis of common atrioventricular canal: morphological study in the *iv/iv* mouse. En: Clark EB, Markwald RR, Takao A, editors. *Developmental Mechanisms of Heart Disease*. 1st ed. New York: *Futura Pub. Co.*, 1995;529-44.
23. Czeizel A.: Familial situs inversus and congenital heart defects. *Am. J. Med. Genet.* 1987,28:227-228. PubMed ID : 3674113.
24. Splitt MP, Tsai MY, Burn J, Goodship JA: Absence of mutations in the regulatory domain of the gap junction protein connexin 43 in patients with viscerotrial heterotaxy. *Heart* 1997,77:369-370. PubMed ID : 9155619.
25. Rose V, T Izukawa: Syndromes of Asplenia and Polysplenia. *Br Heart J*, 1975, 37:840-852.
26. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Versión 16 , Windows XP.
27. Lineamento técnico 2007: Atención integral a la persona con síndrome de Down. ISBN - ISBN 970-721-403-1

10. Apéndice 1

HOJA DE CAPTURA DE DATOS
HETEROTAXIA VISCERAL HIM

FECHA		
NOMBRE		
EDAD		
	MASCULINO	FEMENINO
SEXO		
REGISTRO		
AÑO DE REGISTRO		
EDAD DE INICIO		
CARIOTIPO		

		ANTECEDENTES
EDAD PAPA		
EDAD MAMA		
ANTECEDENTES		
ORIGINARIOS		
RESIDENTES		
CIRUGIA PREVIA		
TERATOGENOS		
	ASPLENIA	POLIESPENIA
VARIEDAD		

ECOCARDIO
ELECTROCARDIO
RX DE TORAX
CX CARDIACA
HEMODINAMIA
ANGIOTAC
EXPLORACION FISICA
OTROS DIAGNOSTICOS
VISTO POR
DIRECCION
TELEFONO

VISTO POR GENETICA	
SI	NO