



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Medicina Materno Fetal

Hospital General de México
"Dr. Eduardo Liceaga"

Diagnóstico Prenatal de Cardiopatías Congénitas sindrómicas y no sindrómicas, factores de riesgo de pacientes del área de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México "Eduardo Liceaga" en el periodo 2017 a 2018

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA
EN MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA:

DRA. STEPFANIE PAMELA HUITRÓN CONSTANTINO

Asesor:

Dr. Ricardo Juan García Cavazos

Ciudad de México, Julio 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO	
AGRADECIMIENTOS	1
ABREVIATURAS	2-3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACIÓN	52
OBJETIVOS	52
OBJETIVO GENERAL	52
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	52
HIPÓTESIS	53
MATERIAL Y MÉTODOS	54
<hr/>	
TIPO DE ESTUDIO	54
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	54
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	54
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	55
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	55
RESULTADOS	555
<hr/>	
DISCUSIÓN	59
<hr/>	
CONCLUSIONES	63
<hr/>	
REFERENCIAS	64
<hr/>	

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Mortalidad por Estad por Cardiopatía Congénita	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 2 Características sociales y demográficas en niños con cardiopatías congénitas 2013	7
Tabla 3 Clasificación funcional de las cardiopatías congénitas por muerte en menores de un año	9-10
Tabla 4 Clasificación embriológica.....	28
Tabla 5 Clasificación anatómica.....	29
Tabla 6 Clasificación funcional.....	31
Tabla 7 Clasificación pronóstica.....	32
Tabla 8 Niveles de atención del paciente con alteración genética.....	38
Tabla 9 Padecimientos autosómicos dominantes con CC.....	40
Tabla 10 Padecimiento autosómico recesivos con CC.....	41
Tabla 11 Padecimientos ligados a X recesivos con CC.....	42
Tabla 12 Padecimientos ligados a X dominant es con CC.....	42
Tabla 13 Genes y su locus asociada a CC hipertrófica.....	43
Tabla 14 Riesgo de recurrencia de diferente CC.....	44
Tabla 15 Alteraciones cromosómicas asociadas a CC.....	46

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1 Horizonte del desarrollo en el embrión humano.....	12
Cuadro 2 Tabla de etapas de Carnegie.....	13
Cuadro 3 Desarrollo cardiovascular 3ª semana.....	17

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Tasa de mortalidad infantil por cardiopatía congénita por sexo Muertes por cada 100,00 nacidos vivos.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 2 Tasa de Cardiopatía por región.....	7
Figura 3 Principales causas de mortalidad infantil por cardiopatía congénita.....	8
Figura 4 Principales eventos en la morfogénesis cardiaca.....	14
Figura 5 Imagen del tubo del corazón en embrión de 21 días.....	15
Figura 6 Embrión estadio 10 Carnegie con somitas.....	15
Figura 8 Tubo cardiaco.....	15
Figura 9 Microfotografía de embrión a los 22 días.....	16
Figura 10 Corazón primitivo.....	16
Figura 11 Microscopia de Luz en embrión a los 22 días.....	16
Figura 12 Embrión a los 24 días.....	17
Figura 13 Microscopia electrónica del componente auricular.....	18
Figura 14 Embrión a las 5 semanas comparando el tamaño de corazón.....	19
Figura 15 Embrión de 5 semanas.....	20
Figura 16 A y B Microscopia electrónica de embrión de 5 semanas	21
Figura 17 A y B Embrión de 5 semanas y su corte transverso	22
Figura 18 Partición en vías de salida a la 7ª semana.....	23
Figura 19 Arcos aórticos.....	24

AGRADECIMIENTOS

Quisiera mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han acompañado a lo largo de todo estos años y sin cuya ayuda y apoyo hubiera sido imposible culminar este trabajo.

En primer lugar, a mis maestros, porque cada uno de ellos dio su tiempo y su esfuerzo para que yo comprendiera el increíble universo del corazón fetal. Al Doctor García Cavazos asesor de esta tesis, por la confianza que siempre ha depositado en mí y su estímulo constante para mi desarrollo profesional. Gracias por las innumerables horas dedicadas a guiarme en la realización de esta tesis, por su paciencia y sus consejos para enseñarme a extraer siempre la esencia de las cosas y mostrarlas con sencillez. Gracias por enseñarme a ser siempre inconformista en el trabajo y pensar que siempre hay margen para la mejora. Al Doctor Fausto Coronel porque apostó por mí y me dio la oportunidad más grande de mi vida. Al Doctor Leonel Vargas, por su tiempo, pasión y dedicación a la exploración cardíaca, por enseñarme a no desistir y enseñarme que siempre se pueden hacer mejor las cosas. A la Doctora Fabiola Cocom por siempre creer en mí, por su tiempo, su paciencia, por enseñarme el corazón fetal, por su pasión para realizar los objetivos de la vida.

A mi compañero y amigo Jesús Manuel Ortega Flores por su tiempo, palabras, complicidad y compañía en este camino de la Medicina Materno Fetal.

A mis padres, gracias por estar ahí siempre, por guiarme, por demostrarme que si se puede a pesar de todo, por su fuerza, entrega, enseñanza, tiempo, amor, comprensión, educación, dedicación, porque sin que lo pidiera ahí estaban para cuidarme, porque sin ellos, nada sería y tendría sentido. Por ellos y para ellos.

A Antonio porque a su lado cualquier cosa es posible.

ABREVIATURAS

AA Atresia aortica.
AAD Anomalia de la lateralidad del arco aortico (arco aortico derecho).
ADVPT Anomalia del drenaje venoso pulmonar.
ADVPT Anomalia del drenaje venoso pulmonar total.
ADVPP Anomalia del drenaje venoso pulmonar parcial.
AEC Anomalia extracardiaca.
AP Atresia pulmonar.
AT Atresia tricuspide.
AV Anillo vascular.
AVP Agenesia de la valvula pulmonar (sin tetralogia de Fallot).
BVC Biopsia de vellosidades coriales.
CC Cardiopatía congenita.
C-Fac Craneo-facial.
CRX Anomalia cromosomica.
CAV Canal atrio-ventricular.
CoAo Coartacion de aorta.
CoAo CIV Coartacion de aorta con comunicacion interventricular.
CIA Comunicacion interauricular.
CIV Comunicacion interventricular.
DAP Ductus arterioso persistente.
DEL 22q11 Microdelecion 22q11.
DNA Acido desoxirribonucleico.
DSVD Doble salida del ventriculo derecho.
DT Displasia tricuspide.
E Especificidad.
EA Estenosis aortica.
EBSTEIN/DT Anomalia de Ebstein / displasia tricuspide.
EG Edad gestacional.
EM Edad materna.
EP Estenosis pulmonar.
GI Aparato gastrointestinal.
GU Aparato genitourinario.
IAA Interrupcion del arco aortico.
IC Intervalo de confianza.
IRC Indice de riesgo combinado de aneuploidias.
IVE Interrupcion voluntaria del embarazo.
MC Miocardiopatía.
ME Sistema musculo-esqueletico.
MN Mortalidad neonatal.
PF Perdidas fetales.
T13 Trisomia 13.

T18 Trisomia 18.
T21 Trisomia 21.
TA Tronco arterioso comun.
TccGA Transposicion congenitamente corregida de las grandes arterias.
TF Tetralogia de Fallot.
TGA Transposicion de las grandes arterias.
TN Translucencia nual.
RNA Acido ribonucleico.
RR Riesgo relativo.
RV Razon de verosimilitud.
S Sensibilidad.
Sv Supervivencia.
SNC Sistema nervioso central.
SVIH Sindrome de ventriculo izquierdo hipoplasico.
APSI Atresia pulmonar / estenosis pulmonar critica con septo interventricular integro.
VAB Valvula aortica bicuspide.
VD Ventriculo derecho.
VI Ventriculo izquierdo.
VPN Valor predictivo negativo.
VPP Valor predictivo positivo.
VU Ventriculo unico.
X0 Monosomia X.

RESUMEN

El diagnóstico prenatal hoy por hoy es la más importante de las intervenciones que se aplican durante el embarazo, corresponde a la evaluación materna y fetal del estado de salud y nos permite aplicar métodos no invasivos e invasivos, para lograr el diagnóstico o sospecha de morbilidades maternas y fetales (estructurales, de crecimiento y/o funcionales) que ponen en peligro la vida y la calidad de vida futura de ambos.

El diagnóstico prenatal nos permite evaluar las alteraciones embriofetales desde etapas tempranas, relacionándolas íntimamente con el origen de alteraciones intrínsecas (genéticas) o extrínsecas (agentes agresores) o ambos, donde dicha evaluación prenatal tiene un gran impacto en el desarrollo del embarazo de las parejas y de las familias, lo cual requiere no sólo de aplicar el rigor metodológico para el diagnóstico si no el acercamiento que nos permite la orientación y asesoramiento en cada caso, siguiendo principios de calidad y protección del paciente con una atención respetuosa y con principios éticos y bioéticos.

Dentro del diagnóstico prenatal el análisis minucioso de la anatomía y función fetal es hoy un gran avance en el diagnóstico que permite considerar al feto como paciente, por lo cual el ultrasonido fetal ha tenido grandes avances no solo en el conocimiento sino con el crecimiento tecnológico de los equipos de ultrasonido que permite obtener imágenes que evalúan la estructura particular y global del feto incluyendo la función.

La presencia de alteraciones estructurales nos permite integrar riesgos y ubicar síndromes genéticos o bien descartarlos y se apoya en nuevas técnicas combinadas como marcadores bioquímicos en sangre materna que nos permite incrementar la capacidad de diagnóstico.

Este trabajo se enfoca en estudiar las cardiopatías congénitas y su clasificación aplicando tecnología de punta en el diagnóstico por imagen

INTRODUCCIÓN

Las CC son una de las malformaciones congénitas más frecuentes, constituyendo el 30-40% de las todas las anomalías presentes al nacimiento. La trascendencia de estos defectos no radica únicamente su elevada prevalencia, sino también en su enorme repercusión sobre la morbi-mortalidad perinatal. El estudio de las malformaciones cardíacas en las últimas décadas ha permitido realizar notables progresos en el conocimiento de sus bases tanto anatómicas como fisiológicas. Aunque los estudios de recurrencia y riesgo de transmisión llevan a pensar que la mayor parte de las mismas (70-90%) tienen un origen multifactorial, se sabe que un 10-30% es posible identificar una alteración monogénica o una CRX responsable del origen del defecto cardíaco.

El control genético del desarrollo cardíaco se encuentra regulado por una cascada de genes y sus productos derivados, relacionados entre sí a través de una vasta red de interacciones. Este aspecto y la participación de mecanismos epigenéticos hacen que una determinada alteración genética pueda condicionar el desarrollo de diferentes defectos cardíacos y que, del mismo modo, diferentes anomalías genotípicas puedan converger en la aparición de una misma CC. Es por ello que la presencia de CC y su tipo es variable en cada CRX al igual que la prevalencia de anomalías cromosómicas, la cual es diferente para cada defecto cardíaco. Además, aunque se han observado algunas relaciones preferenciales como la T21 en el CAV (77%) o la DEL 22q11 en la IAA (87%), en general es posible encontrar cualquier CRX en cada CC. Cuando la alteración genética responsable de la aparición de la CC afecta a genes que controlan procesos iniciales del desarrollo embrionario o cuando la cantidad de material genético afectado es amplia, como puede ser el caso de las CRX, no es infrecuente que la expresión fenotípica suela acompañarse de otras anomalías morfológicas. El desarrollo tecnológico y los avances en el diagnóstico prenatal así como la descripción de nuevos marcadores ecográficos de CRX y la progresiva implementación de programas de cribado han permitido mejorar con el tiempo las tasas de detección tanto de las anomalías congénitas como de las CRX. Por último, el pronóstico de las CC es diferente de unas entidades a otras. Este aspecto se encuentra claramente condicionado por el grado de complejidad del defecto cardíaco pero también por la participación de otros factores como la presencia de una CRX, de modo que se ha podido observar que la coexistencia de ambas situaciones contribuye a un empeoramiento significativo del pronóstico perinatal. Este aspecto es el que ha llevado tradicionalmente a recomendar de manera sistemática y rutinaria el estudio del cariotipo fetal ante el diagnóstico prenatal de una CC. Aunque el estudio citogenético prenatal no invasivo ha experimentado un avance significativo en los últimos años, sus limitaciones hacen que a día de hoy, en la mayoría de los casos el estudio del cariotipo fetal todavía siga realizándose mediante el estudio de una muestra fetal obtenida con pruebas invasivas. El hecho de que estas pruebas no estén exentas de riesgo y que la relación de las diferentes CC con las CRX no es uniforme hace que parezca prudente que el consejo prenatal ante el diagnóstico de un defecto cardíaco se realice de manera individualizada.

MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES

CONCEPTO Y ÁMBITO DE LA CARDIOLOGÍA FETAL

Medicina fetal actual como origen de la cardiología fetal

Hasta hace 30 años el feto no se estudiaba tan profundamente. En pocas décadas hemos pasado de determinar la posición fetal mediante manobras externas de Leopold a técnicas de imagen por ultrasonido que permite estudiar con detalle la anatomía y fisiología fetal. La medicina fetal es muy amplia e integrativa ya que abarca toda la posible patología que puede ser generada durante su etapa prenatal. En la actualidad la mayor parte de la actividad clínica en medicina fetal todavía se realiza por parte de la Obstetricia, sin embargo, dada lo amplio de conocimiento del desarrollo prenatal ha sido necesario generar la subespecialidad de medicina materno fetal. Solo hace 10 años predecíamos que la medicina fetal crecería de manera exponencial en pocos años lo estamos constantando llegando hasta niveles complejos como es la terapéutica y cirugía fetal. La cardiología fetal es uno de los casos paradigmáticos del crecimiento exponencial de la medicina fetal hacia campos de conocimiento con identidad propia.

Cardiología Fetal

Las alteraciones congénitas de corazón tienen un lugar muy significativo, en el diagnóstico prenatal en relación a que son las alteraciones más comunes y la causa de mortalidad fetal, neonatal y en el primer año de vida, excluyendo a las enfermedades infecciosas. En México la segunda causa de mortalidad neonatal son los defectos congénitos y entre ellos en primer lugar las cardiopatías. (GRÁFICA) (RICHARDS) La cardiología fetal es una parte central de la patología fetal por su elevada frecuencia, por los altos requerimientos que exige su detección prenatal y por el vasto y creciente volumen de conocimiento que ocupa. En números redondos, el 1% de los embarazos presentarán una cardiopatía fetal, la mitad de las cuales se consideran cardiopatías mayores. Gracias a los avances en cirugía cardíaca pediátrica, en los últimos 30 años se han producido mejorías espectaculares en el pronóstico de las cardiopatías congénitas. A pesar de ello aún existe una mortalidad superior al 15% y el impacto en la calidad de vida de los supervivientes y sus familiares es de gran magnitud. Además de derecho de los progenitores a conocer la existencia de una malformación cardíaca, la detección prenatal de las cardiopatías puede resultar en mejoría del pronóstico de un grupo grande de las cardiopatías congénitas. Sin embargo, la detección prenatal en la ecografía de screening sigue representando uno de los retos no resueltos del control prenatal. Se trata de un órgano de morfología compleja y en movimiento y su exploración adecuada requiere un nivel de formación excelente. Así de forma recurrente y en muchos entornos diferentes que incluyen los países más desarrollados, la tasa de detección de las cardiopatías en el segundo trimestre suele oscilar entre un 25-40%.

El diagnóstico prenatal de las cardiopatía congénitas se enfoque en el examen del segundo trimestre donde se implementa el estudio básico de la imagen de corazón en un corte de cuatro cámaras, donde podemos detectar alguna alteración cardiovascular y confirmar en el ultrasonido de 18-22 semanas. A esto le debemos sumar las características propias de la imagen fetal, una posición cambiante del paciente,

requerimientos propios de la imagen para cada trimestre de gestación y la utilización de planos de insonación cardíaca propios del feto, además de amplio dominio de la ecografía fetal en general y cardiovascular, en sus diferentes modalidades, bidimensional, 3D/4D, y los diferentes tipos de Doppler. Es fundamental dominar las bases de la genética del desarrollo, embriogénesis y morfogénesis cardíaca y con conocimiento profundo de todas las cardiopatías y sus numerosas variantes anatómicas, su asociación con otras anomalías, generando la ubicación entre sindrómicas y no sindrómicas y su pronóstico, tratamiento postnatal y la evolución esperable en las diferentes variantes. Además en los últimos años la cardiología fetal ha incorporado de forma creciente la función cardiovascular fetal, que incluye conocimientos avanzados en geometría, función y Hemodinamia vascular. Todo este conocimiento debe emplearse e integrarse en un entorno clínico de medicina fetal.

Ámbitos de aplicación clínica de a cardiología fetal

En su concepción más tradicional la cardiología fetal se ocupa de todas las patologías cardíacas fetales primarias, tanto de detección prenatal como de su diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, dado el carácter central del corazón como órgano adaptativo en patología fetal, la cardiología fetal ha visto, con frecuencia ampliada su aplicación a otros ámbitos. Por tanto, desde un punto de vista de su situación en el contexto global de la medicina, parece útil contemplar la cardiología fetal desde sus dos grandes ámbitos de aplicación la salud pública y la alta complejidad.

Cardiología fetal en el cribado de las cardiopatías congénitas

Las cardiopatías son las alteraciones más frecuentes en cualquier población, y por tanto su detección es un objetivo prioritario de cualquier programa de screening. El cribado en base a la combinación de factores basales de riesgo, biometrías, datos ecográficos y biomarcadores bioquímicos forma parte de las pruebas de salud en muchos sistemas sanitarios. Aunque el aspecto más conocido es la ecografía fetal, también implica de forma muy relevante el conocimiento de genetistas, bioquímicos y epidemiólogos. Las estadísticas disponibles demuestran que la detección de cardiopatías en cualquier programa de tamizaje es uno de los objetivos con menor grado de cumplimiento. Obviamente esto influye la dificultad técnica por lo que se debe realizar mediante la búsqueda de signos de sospecha en todas las ecografías de la gestación. Es responsabilidad de la cardiología fetal definir la exploración básica ecocardiográfica que permite detectar el mayor número de cardiopatías de una forma eficiente. Este conocimiento básico en cardiología fetal afecta a miles de gestaciones al año, por lo que es indispensable definir de forma exhaustiva a exploración normal fetal y los protocolos de exploración rutinaria que se deberán seguir de forma sistemática.

Cardiología Fetal Avanzada

En su vertiente de alta complejidad la cardiología fetal abarca todo el manejo prenatal de las cardiopatías congénitas, con el fin de establecer el diagnóstico preciso, estudio de anomalías asociadas, establecimiento de pronóstico y manejo obstétrico. Las cardiopatías congénitas malformativas sin el problema más habitual en la cardiopatía fetal. El conjunto de patologías y sus variantes representan un número muy elevado, conocerlas todas y su influencia en el pronóstico a largo plazo es crítico y uno de los retos todavía no resueltos en cardiología fetal. Esta parte ocupa la mayor proporción del

conocimiento y es la que justifica la necesidad de unidades multidisciplinarias que puedan ofrecer a los progenitores asesoramiento de primer nivel.

Además de las mejoras en la capacidad diagnóstica y pronóstica de las cardiopatías fetales, para un pequeño grupo de cardiopatías evolutivas se ha desarrollado en los últimos años técnicas de tratamiento prenatal con el fin de preservar la función miocárdica y mejorar de manera muy sustancial la calidad de vida de los futuros niños. La terapia cardíaca invasiva representa el espectro de mayor complejidad dentro de toda la cardiología fetal y requiere de combinar técnicas de terapia invasiva fetal de alta complejidad con aquellas de intervencionismo cardíaco pediátrico. Finalmente además de las cardiopatías estructurales, una pequeña proporción de cardiopatías consisten en alteraciones del ritmo cardíaco. Las arritmias fetales representan patologías muy poco frecuentes pero potencialmente muy graves y constituyen una de las grandes oportunidades de terapia fetal, en este caso médica. Aunque su frecuencia es muy baja, la orientación adecuada y un manejo estricto son críticos para el éxito.

Evaluación Funcional Cardiovascular fetal como nuevo campo de conocimiento

En los últimos años se ha desarrollado en seno de la cardiología fetal un nuevo campo, el estudio de la función cardiovascular fetal, el avance en la capacidad de resolución de las técnicas de imagen hace ya posible aplicar a un corazón tan pequeño como el de un feto técnicas para evaluar de forma reproducible la motilidad cardíaca. En este momento, nos hallamos todavía a medio camino en el proceso de refinar, las técnicas, establecer los parámetros de utilidad y comprender la compleja fisiología cardíaca fetal. En este momento la evaluación funcional forma parte principalmente de la investigación, el corazón es un órgano central y como el cerebro esta en las primeras adaptaciones crónicas que establece el feto ante determinados insultos. En pocos años el estudio avanzado de función cardíaca se incorporará dentro de los protocolos de manejo de patología fetales. Desde un punto de vista de aplicación clínica, el ejemplo más inminente es el manejo intrauterino y predicción de programación cardiovascular en el retardo de crecimiento fetal. Pero ejemplos seguramente cercanos serán la evaluación de tumores fetales, hídrops y cardiopatía diabética fetal, o en la predicción de pronóstico a largo plazo en patologías susceptibles a terapia fetal con claro impacto en la función cardiovascular como en la transfusión feto-fetal o recientemente descrita la asociación entre técnicas de reproducción asistida y programación cardiovascular.

Estructuración de la práctica clínica Unidades de cardiología fetal.

Los casos de cardiología fetal deberían ser manejados desde un concepto de proceso clínico, y por tanto requieren de un especialista con una visión global como lo es el especialista en medicina fetal. Es necesario disponer de experiencia en el trato e información a los padres, incluyendo conocimiento de los aspectos psicológicos en el proceso de la noticia e información de una patología fetal. Se debe abordar de manera multidisciplinaria tanto materna como fetal. En definitiva, es esencial ofrecer una visión equilibrada y realista sobre las posibilidades del caso en el momento que se diagnóstica.

(¹)

EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO

En todo el mundo, la mortalidad de niños menores de 5 años disminuyó un 47% entre 1990 y 2015, desde 90.6 a 42.5 muertes por 1,000 nacimientos vivos. Esto se logró principalmente disminuyendo enfermedades gastrointestinales e infecciones respiratorias, así como enfermedades que pueden prevenirse mediante vacunas. Mientras tanto, las anomalías congénitas se han convertido en una causa más importante de muerte entre los niños menores de 5 años de edad, aumentando del 5% de las muertes en 2000 al 7% en 2013; y este aumento fue incluso más grande en América, del 15 al 21% durante este mismo período. Además las cardiopatías congénitas (CC) representan casi un tercio de las anomalías congénitas. En México, se han realizado importantes esfuerzos en los últimos años para disminuir la mortalidad infantil entre niños menores de 1 año de edad. Por lo tanto, entre 1990 y 2010 la mortalidad infantil la tasa disminuyó de 24.0 a 11.8 por 1000 nacidos vivos. Sin embargo, la mortalidad por CC se encontró que aumentaba tanto en términos absolutos como relativos. En el año 2000, CC causó la muerte de 2.596 niños menores de 1 año de edad, lo que representa el 6,7% del total de muertes en este grupo de edad. En 2008, la mortalidad por cardiopatía coronaria aumentó a 2.848, lo que representa el 9,6% del total. Se requiere información actual y detallada para identificar las tendencias nacionales de mortalidad relacionadas con todas las enfermedades del corazón en la población infantil, y debe basarse en la CIE-10 con el fin de hacer comparaciones internacionales. También se necesita información que sea útil para los responsables de hacer decisiones sobre la salud pública de los niños en México, así como a las agencias internacionales de salud, sobre un problema que parece estar en aumento en las naciones en desarrollo y que es un problema global preocupación por la salud. ⁽³⁸⁾

Se registraron un total de 41,717,421 nacimientos entre 1998 y 2013 y 50,759 muertes por CC fueron diagnosticados, lo que resulta en una tasa de mortalidad para el período de 121.7 por 100,000 nacimientos registrados

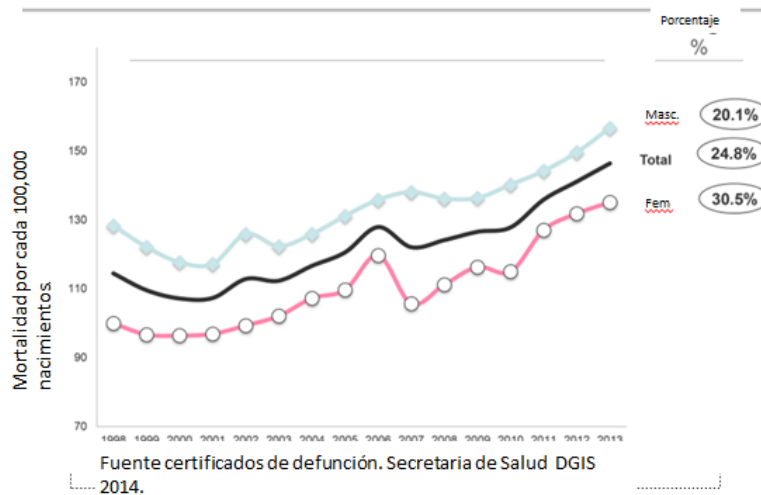


Figura 1.- Tasa de mortalidad infantil por cardiopatía congénita por sexo. Muertes por cada 100.000 nacidos vivos registrados, México 1998-2013

La figura 1 muestra una tendencia creciente en la tasa de mortalidad por CC a lo largo del tiempo para niños menores de 1 año en México de 114.4 por 100,000 nacimientos registrados, en el año 1998 a 146.4 por 100,000 nacimientos en el año 2013, un aumento del 24.8%. La figura 1 también muestra una mayor tasa de mortalidad general por CC en los hombres que en las mujeres. Mientras la tasa de mortalidad para ambos sexos aumentó de 1998 a 2013, el aumento fue mayor para las mujeres.

La Tabla 1 presenta el cambio en la tasa de mortalidad infantil por CC desde 1998 hasta 2013 en los 32 estados en México. Durango y Nayarit registraron los mayores incrementos en mortalidad por CC (aproximadamente del 150 al 180%) mientras que 11 estados registraron disminuciones en la tasa de mortalidad por enfermedades del corazón. En el año 2013, un total de 1,876 muertes por CC (52%) ocurrieron en la Ciudad de México y cinco estados (Estado de México, Jalisco, Puebla, Guanajuato y Veracruz).

Tabla 1.-Mortalidad por estado por cardiopatías congénitas 1998 -2013

	Estado	1998		2013		CARG† 1998-2013
		Por cada 100mil nacimientos	(n)	Por cada 100mil nacimientos	(n)	
1	Aguascalientes	138.5	35	106.6	28	-26.0
2	Baja California	141.5	82	132.0	81	-6.9
3	Baja California Sur	110.0	11	104.9	13	-4.8
4	Campeche	90.7	17	195.7	37	78.9
5	Coahuila	88.2	52	104.2	65	16.8
6	Colima	229.9	29	60.5	8	-127.7
7	Chiapas	63.1	84	87.5	143	33.0
8	Chihuahua	90.5	72	131.8	87	38.1
9	Mexico City	162.3	293	188.5	272	15.0
10	Durango	32.7	15	132.4	52	146.5
11	Guanajuato	161.4	216	145.6	172	-10.3
12	Guerrero	39.9	39	100.0	102	94.7
13	Hidalgo	81.0	54	127.8	75	46.3
14	Jalisco	140.7	231	163.9	260	15.3
15	State of Mexico	155.9	517	215.4	681	32.7
16	Michoacán	74.1	91	111.7	117	41.6
17	Morelos	161.8	55	131.8	49	-20.4
18	Nayarit	27.8	7	149.5	36	178.1
19	Nuevo León	143.4	130	137.9	129	-3.9
20	Oaxaca	92.4	98	124.1	114	29.7
21	Puebla	121.6	186	202.1	280	51.7
22	Querétaro	176.2	68	151.7	63	-14.9
23	Quintana Roo	135.3	30	136.3	38	0.7
24	San Luis Potosí	127.2	84	118.0	64	-7.4
25	Sinaloa	46.4	34	115.6	65	94.1
26	Sonora	113.1	63	127.7	67	12.2
27	Tabasco	117.2	58	148.1	77	23.6
28	Tamaulipas	92.9	59	134.0	80	37.1
29	Tlaxcala	125.0	35	122.8	33	-1.8
30	Veracruz	83.5	181	132.2	211	46.7
31	Yucatán	150.8	57	143.5	55	-4.9
32	Zacatecas	93.0	36	111.9	39	18.5
	National	114.4	3019	146.4	3593	24.8

Fuente INEGI/ SSA

La figura 2 presenta la distribución de las tasas de mortalidad por CC en las regiones de estudio para el año 2013. La Tabla 2 presenta algunas de las características sociodemográficas de los bebés que murieron a causa de CC en 2013. La ciudad de México informó la tasa más alta (188.5 por 100,000 nacimientos) y el Norte informó el más bajo (126 por 100,000 nacimientos) para ese año.

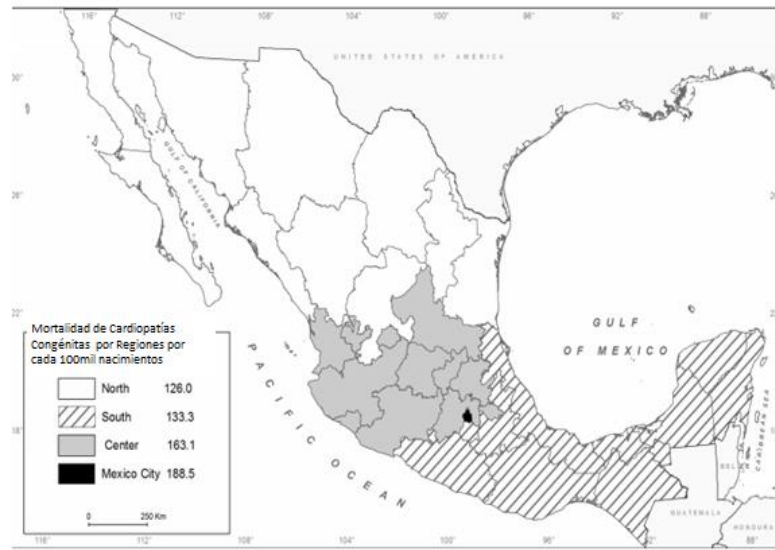


Figura 2.- Tasa de mortalidad infantil por cardiopatía congénita por región. Muertes por cada 100.000 nacidos vivos registrados, México, 2013. Reimpreso del Instituto de Geografía de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la Licencia de Atribución de Creative Commons CC BY 3.0, con permiso de StephanAndré Couturier, copyright original 2015

Tabla 2.- Características sociales y demográficas en niños con Cardiopatía Congénita México 2013

VARIABLE		CARDIOPATÍA CONGÉNITA MUERTE	NACIMIENTOS	RELACIÓN
TOTAL		3,593	2,454,929	146.4
Sexo	Femenino	1,638	1,212,556	135.1
	Masculino	1,946	1,242,232	156.7
	No especificado	9	141	-
Regiones	Norte	678	538,212	126.0
	Centro	1,537	942,608	163.1
	Ciudad de México	272	144,278	188.5
	Sur	1,106	829,831	133.3
Área	Urbano	2,813	2,047,323	137.4
	Rural	703	218,429	321.8
	No especificado	77	189,177	-
Sitio de nacimiento	Hospital público	2,508	1,829,008	137.1
	Hospital privado	241	317,113	76
	Hogar	802	167,104	479.9
	No especificado	42	141,703	

Fuente INEGI/SSA

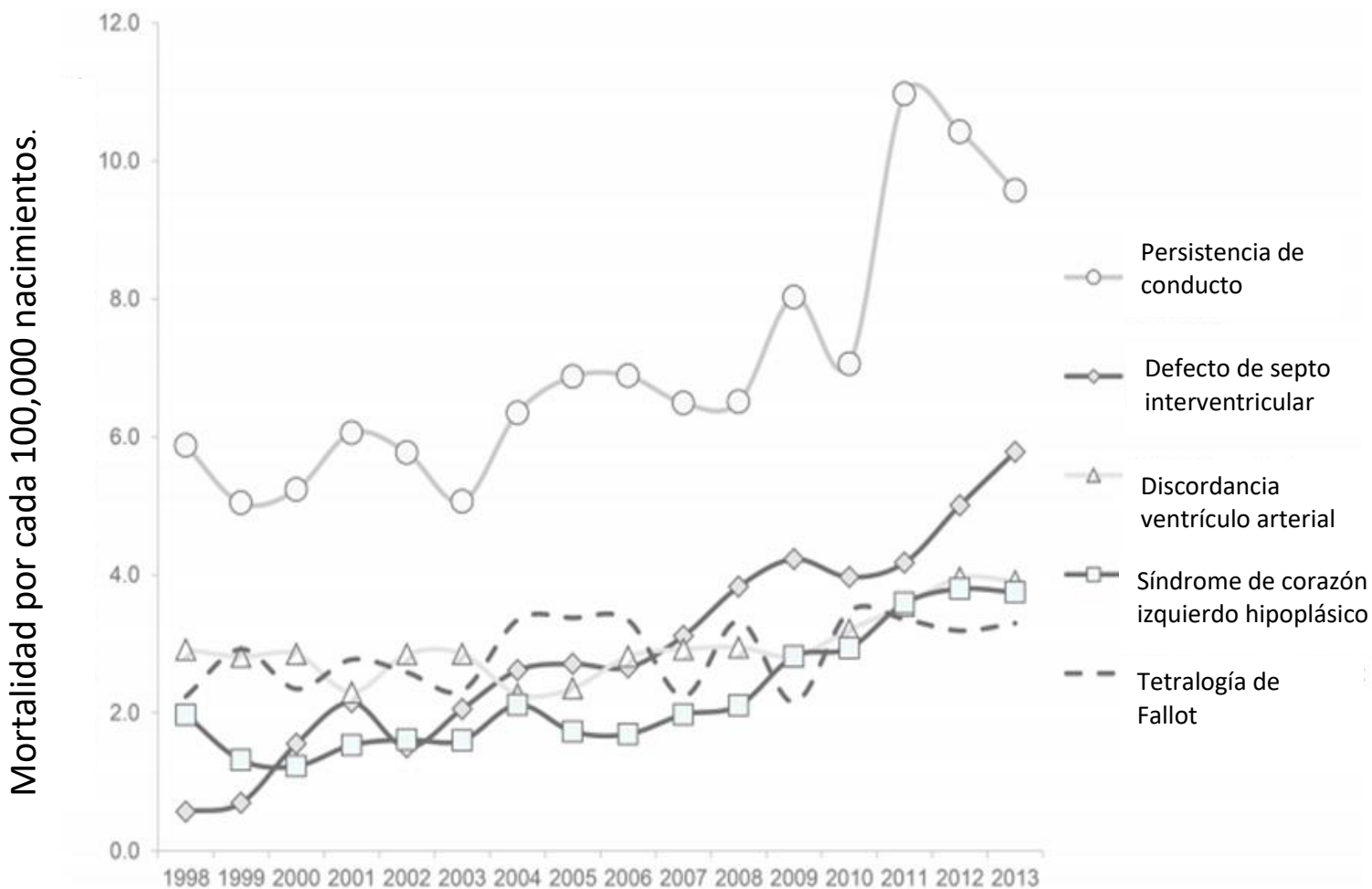


Figura 3.- Principales causas de mortalidad infantil por cardiopatía congénita, México 1998-2013. Fuente certificados de defunción. Secretaría de Salud DGIS 2014.

La mayoría de los nacimientos y las muertes por CC ocurrieron en el área urbana. En 2013, hubo aproximadamente cuatro veces más muertes por CHD en esta área que en el área rural. Sin embargo, las tasas de mortalidad por CC fueron más altas en el área rural. En el año 2013, un total de 69.8% de las muertes infantiles por CC ocurrieron en hospitales públicos y 6.7% en hospitales privados. Este último tuvo la menor tasa de mortalidad por CC, mientras que los partos en el hogar tuvo la tasa más alta: 22.3% del total de muertes por CHD. Hogar y otras instituciones no institucionales. En el año 2003, la tasa de pediatras, cirujanos y cardiólogos por 1,000 nacimientos fue 2.4, 1.9 y 0.3, respectivamente. Estas tasas aumentaron a 4.0, 3.6 y 0.6 para el año 2012, respectivamente.

Causas específicas de muerte por Cardiopatías congénitas.

La figura 3 presenta el análisis temporal de las causas específicas e individuales de muerte por CC para el período 1998-2013. Hubo un aumento en las muertes infantiles por CC con shunt izquierda a derecha, ductus arterioso permeable y defecto del tabique ventricular, que fueron principales causas de muerte en 2013, seguidas por conexiones ventriculoarteriales discordantes y obstrucción del corazón izquierdo.

De acuerdo con un análisis de las causas de muerte por CC para el año 2013, basado en la adaptación de la clasificación funcional, CC con shunt de izquierda a derecha fueron las principales causas de muerte en el primer año de vida. El encabezado de la lista era Ductus arterioso persistente, comunicación interventricular y defecto del tabique auricular (tabla 3). Enfermedades cardíacas cianógenas, como grupo, ocupó el segundo lugar, como la conexión ventriculoarterial discordante y Tetralogía de Fallot.

Table 3. Functional classification of deaths from congenital heart disease in children under 1 year of age. Rates and frequencies, Mexico 2013.

ICD-10	Cause	Male n	Female n	NS* n	Total n	Male rate†	Female rate†	Total rate†
I	LEFT TO RIGHT SHUNT	250	237	0	487	20.1	19.5	19.8
Q25.0	Patent ductus arteriosus	107	128	0	235	8.6	10.6	9.6
Q21.0	Ventricular septal defect	78	64	0	142	6.3	5.3	5.8
Q21.1	Atrial septal defect	38	22	0	60	3.1	1.8	2.4
Q21.2	Atrioventricular septal defect	25	17	0	42	2.0	1.4	1.7
Q21.9	Congenital malformations of cardiac septum, unspecified	0	5	0	5	0.0	0.4	0.2
Q21.4	Aortopulmonary septal defect	1	1	0	2	0.1	0.1	0.1
Q21.8	Other congenital malformations of cardiac septum	1	0	0	1	0.1	0.0	0.0
II	CYANOTIC CONGENITAL HEART DEFECTS	239	171	0	410	19.2	14.1	16.7
Q20.3	Discordant ventriculo-arterial connections	68	28	0	96	5.5	2.3	3.9
Q21.3	Tetralogy of Fallot	41	40	0	81	3.3	3.3	3.3
Q20.4	Double inlet ventricle	35	20	0	55	2.8	1.6	2.2
Q26.4	Anomalous pulmonary venous connection, unspecified	22	19	0	41	1.8	1.6	1.7
Q20.0	Common arterial trunk	18	13	0	31	1.4	1.1	1.3
Q26.2	Total anomalous pulmonary venous connection	17	14	0	31	1.4	1.2	1.3
Q22.5	Ebstein anomaly	10	18	0	28	0.8	1.5	1.1
Q22.4	Congenital tricuspid stenosis	16	7	0	23	1.3	0.6	0.9
Q20.9	Congenital malformations of cardiac chambers and connections, unspecified	5	5	0	10	0.4	0.4	0.4
Q20.8	Other congenital malformations of cardiac chambers and connections	3	3	0	6	0.2	0.2	0.2
Q20.5	Discordant auriculoventricular connection	3	1	0	4	0.2	0.1	0.2
Q20.1	Transposition of the great vessels in the right ventricle	1	3	0	4	0.1	0.2	0.2
III	LEFT HEART OBSTRUCTIVE DEFECTS	131	96	0	227	10.5	7.9	9.2
Q23.4	Hypoplastic left heart syndrome	58	34	0	92	4.7	2.8	3.7
Q25.1	Coarctation of aorta	41	38	0	79	3.3	3.1	3.2
Q25.4	Other congenital malformations of aorta	12	10	0	22	1.0	0.8	0.9
Q23.0	Congenital stenosis of aortic valve	10	8	0	18	0.8	0.7	0.7
Q23.2	Congenital mitral stenosis	4	2	0	6	0.3	0.2	0.2
Q23.3	Congenital mitral insufficiency	3	2	0	5	0.2	0.2	0.2
Q23.9	Congenital malformations of aortic and mitral valves, unspecified	1	2	0	3	0.1	0.2	0.1
Q23.1	Congenital insufficiency of aortic valve	2	0	0	2	0.2	0.0	0.1
IV	RIGHT HEART OBSTRUCTIVE DEFECTS	60	59	0	119	4.8	4.9	4.8

Table 3. (Continued)

ICD-10	Cause	Male	Female	NS*	Total	Male	Female	Total
		n	n	n	n	rate†	rate†	rate†
Q25.5	Atresia of pulmonary artery	32	32	0	64	2.6	2.6	2.6
Q22.8	Other congenital malformations of tricuspid valves	10	3	0	13	0.8	0.2	0.5
Q22.6	Hypoplastic right heart syndrome	6	7	0	13	0.5	0.6	0.5
Q22.0	Pulmonary valve atresia	6	6	0	12	0.5	0.5	0.5
Q25.6	Stenosis of pulmonary artery	4	4	0	8	0.3	0.3	0.3
Q22.1	Congenital pulmonary valve stenosis	1	3	0	4	0.1	0.2	0.2
Q25.7	Other congenital malformations of pulmonary artery	1	2	0	3	0.1	0.2	0.1
Q22.3	Other congenital malformations of pulmonary valve	0	2	0	2	0.0	0.2	0.1
	NON CLASSIFICABLE	60	35	0	95	4.8	2.9	3.9
Q24.8	Other congenital heart malformations	51	32	0	83	4.1	2.6	3.4
Q24.6	Congenital heart block	4	0	0	4	0.3	0.0	0.2
Q24.5	Malformation of coronary vessels	3	0	0	3	0.2	0.0	0.1
Q26.9	Congenital malformations of great veins, unspecified	2	3	0	5	0.2	0.2	0.2
Q27	Other congenital malformations of peripheral vascular system	3	4	0	7	0.2	0.3	0.3
Q28	Other congenital malformations of circulatory system	2	3	0	5	0.2	0.2	0.2
Q24.9	Congenital malformations of heart, unspecified	1201	1033	9	2243	96.7	85.2	91.4
	Total	1946	1638	9	3593	156.7	135.1	146.4

*NS = Not specified

†Rate per 100,000 live registered births

Source: INEGI/SSA

Mortalidad de Cardiopatías congénitas por edad

La Tabla 4 presenta la distribución de las causas específicas de muerte por CC por edad en el año 2013. Ductus arterioso permeable, defectos obstructivos del corazón izquierdo, conexiones ventriculoarterial discordante representaban la mayoría de las causas conocidas de muerte neonatal temprana (menos de 7 días de vida). El ductus arterioso persistente fue la principal causa de muerte durante la neonatal período, así como durante el primer año de vida. Defecto del tabique ventricular, ductus arterioso permeable y la coartación de la aorta fueron las principales causas durante el período post-neonatal. Más de 60% de los certificados de defunción no contenían un diagnóstico específico de la CC, y esta información faltaba en el 90% de las muertes que ocurren el primer día de vida.

En 2013, aproximadamente 10 niños menores de 1 año murieron de CC por día, en promedio. La mayoría de las muertes ocurrieron el día del nacimiento: 351 muertes por día, que representan aproximadamente 10% de las muertes totales, seguidas del período correspondiente al día 1 al 6 de la vida con un promedio de 116 muertes por día de CC, que representa el 19.4% del total de muertes por CC.

Factores asociados con la mortalidad por cardiopatía congénita

Los factores (OR, 95% CI) asociados con la mortalidad por CC fueron, en orden de magnitud: nacimiento no institucional (6.34; 5.49-7.32) en comparación con el hospital privado, área rural (2.35; 2.16-2.55) en comparación con el área urbana, nacimiento en

un hospital público (2.35; 2.16-2.55) en comparación con el privado hospital y sexo masculino (1.16; 1.09-1.24) en comparación con las mujeres.

DIAGNÓSTICO PRENATAL.

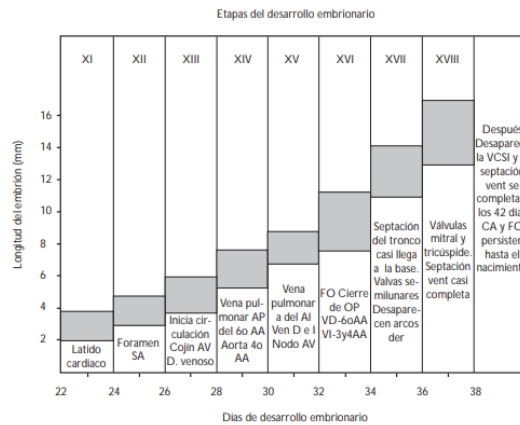
Las cardiopatías congénitas son una de las malformaciones congénitas más frecuentes, constituyendo el 30- 40% de las todas las anomalías presentes al nacimiento. La trascendencia de estos defectos no radica únicamente su elevada prevalencia, sino también en su enorme repercusión sobre la morbi-mortalidad perinatal. El estudio de las malformaciones cardiacas en las últimas décadas ha permitido realizar notables progresos en el conocimiento de sus bases tanto anatómicas como fisiológicas. Aunque los estudios de recurrencia y riesgo de transmisión llevan a pensar que la mayor parte de las mismas (70-90%) tienen un origen multifactorial, se sabe que un 10-30% es posible identificar una alteración monogénica o una anomalía cromosómica responsable del origen del defecto cardiaco. El control genético del desarrollo cardiaco se encuentra regulado por una cascada de genes y sus productos derivados, relacionados entre sí a través de una vasta red de interacciones. Este aspecto y la participación de mecanismos epigenéticos hacen que una determinada alteración genética pueda condicionar el desarrollo de diferentes defectos cardiacos y que, del mismo modo, diferentes anomalías genotípicas puedan converger en la aparición de una misma cardiopatía congénita. Es por ello que la presencia y su tipo es variable en cada anomalía cromosómica al igual que la prevalencia de anomalías cromosómicas, la cual es diferente para cada defecto cardiaco. Además, aunque se han observado algunas relaciones preferenciales como la T21 en el Canal auriculo ventricular (77%) o la del 22q11 en la interrupción del arco aórtico (87%), en general es posible encontrar cualquier anomalía cromosómica en cada cardiopatía congénita. Cuando la alteración genética responsable de la aparición de la cardiopatía afecta a genes que controlan procesos iniciales del desarrollo embrionario o cuando la cantidad de material genético afectado es amplia, como puede ser el caso de la anomalía cromosómica es frecuente que la expresión fenotípica suela acompañarse de otras anomalías morfológicas. El desarrollo tecnológico y los avances en el diagnóstico prenatal así como la descripción de nuevos marcadores ecográficos de anomalía cromosómica y la progresiva implementación de programas de cribado han permitido mejorar con el tiempo las tasas de detección tanto de las anomalías congénitas como de las anomalías cromosómicas. Por último, el pronóstico de las cardiopatías congénitas es diferente de unas entidades a otras. Este aspecto se encuentra claramente condicionado por el grado de complejidad del defecto cardiaco pero también por la participación de otros factores como la presencia de una anomalía cromosómica, de modo que se ha podido observar que la coexistencia de ambas situaciones contribuye a un empeoramiento significativo del pronóstico perinatal. Este aspecto es el que ha llevado tradicionalmente a recomendar de manera sistemática y rutinaria el estudio del cariotipo fetal ante el diagnóstico prenatal de una cardiopatía. Aunque el estudio citogenético prenatal no invasivo ha experimentado un avance significativo en los últimos años, sus limitaciones hacen que al día de hoy, en la mayoría de los casos el estudio del cariotipo fetal todavía siga realizándose mediante el estudio de una muestra fetal obtenida con pruebas invasivas. El hecho de que estas pruebas no estén exentas de riesgo y que la

relación de las diferentes cardiopatías con las anomalía cromosómica no es uniforme hace que parezca prudente que el consejo prenatal ante el diagnóstico de un defecto cardiaco se realice de manera individualizada. (6)

EMBRIOGENESIS

El conocimiento embriológico permite conocer la etiología, en tanto que la morfogénesis permite conocer los mecanismos mediante los cuales hubo un desarrollo anormal en el producto en gestación. Es así como para entender el origen de las cardiopatías congénitas complejas es necesario conocer en qué momento del desarrollo pudo haber ocurrido el insulto, facilitando el diagnóstico clínico de la cardiopatía(2) (Cuadros 1 a 3 y Figura 1).

Cuadro 1. Horizontes (etapas) del desarrollo de «Streeter» en el embrión humano. Los «horizontes» se indican en números romanos en la parte superior. La edad embrionaria en días aparece a bajo. La longitud embrionaria en mm está a la izquierda. Se hacen notar los principales eventos del desarrollo cardiovascular en cada horizonte.




















Lista de abreviaturas: SA: senoauricular, AV: auriculoventricular, D: ductus, AP: arteria pulmonar, AA: arco aórtico, AI: aurícula izquierda, Ven: Ventrículo, D: derecho, I: Izquierdo, FO: foramen oval, OP: ostium primum, VCSJ: vena cava superior izquierda, CA: conducto arterioso.?

Embriogénesis normal: tercera semana de la vida

En el desarrollo embrionario cardiovascular los principales eventos que ocurren en la tercera semana de la evolución (entre los días 15 a 21), se pueden resumir de la siguiente manera:

1. El mesodermo en los humanos se desarrolla a partir del ectodermo el día 15 de la gestación y es así como a partir del mesodermo se desarrolla el sistema cardiovascular.
2. En cuanto a los orígenes del tubo cardiaco se conforma a partir de grupos de células angiogénicas: las que se encuentran en la placa o excrecencia cardiogénica. La placa cardiogénica que se deriva del mesodermo esplacnopleural, aparece a los 18 días y se ubica tanto de manera craneal como lateral a la placa neural.
3. El celoma intra-embriionario se desarrolla el día 18, a partir de la cavitación del mesodermo, del cual se derivan todas las cavidades corporales: pericárdica, pleural y peritoneal (Figuras 2 y 3).

Cuadro 2. Tabla de las etapas de Carnegie.⁴

Etapa	Días	Tamaño (mm)	Imágenes	Eventos
7	(Semana 3) 15-17	0.4		Gastrulación, proceso notocordal
8	17-19	1.0-1.5		Esbozo primitivo, canal notocordal
9	19-21	1.5-2.5		Somitas número 1-3, pliegue neural, primordio cardíaco, pliegue de la cabeza
10	(Semana 4) 22-23	2-3.5		Somitas número 4-12, fusión de los pliegues neurales
11	23-26	2.5-4.5		Somitas número 13-20, se cierra neuroporo rostral
12	26-30	3-5		Somitas número 21-29, se cierra neuroporo caudal
13	(Semana 5) 29-32	4-6		Somitas número 30, yemas de piernas, placoda del cristalino, arcos laringeos
14	31-35	5-7		Fosa del cristalino, copa óptica
15	35-38	7-9		Vesícula óptica, fosa nasal, placa de la mano
16	(Semana 6) 37-42	8-11		Se mueven ventralmente las fosas nasales, montículos auriculares, placa del pie
17	42-44	11-14		Dedos de las manos
18	(Semana 7) 44-48	13-17		Comienza osificación
19	48-51	16-18		Enderezamiento del tronco
20	(Semana 8) 51-53	18-22		Extremidades superiores más largas y oblicuas al codo
21	53-54	22-24		Giro hacia adentro de manos y pies
22	54-56	23-28		Párpados, orejas
23	56-60	27-31		Cabeza redondeada, cuerpo y extremidades

FUENTE: Desarrollo embriológico y evolución anatomofisiológica del corazón (Segunda parte)

La recién formada protuberancia del tubo cardíaco en la cavidad pericárdica (Figura 2), se adhiere a la pared dorsal por un pliegue de tejido: el mesodermo dorsal (Figura 3), el que es un derivado del mesodermo esplacnopleural del intestino anterior.

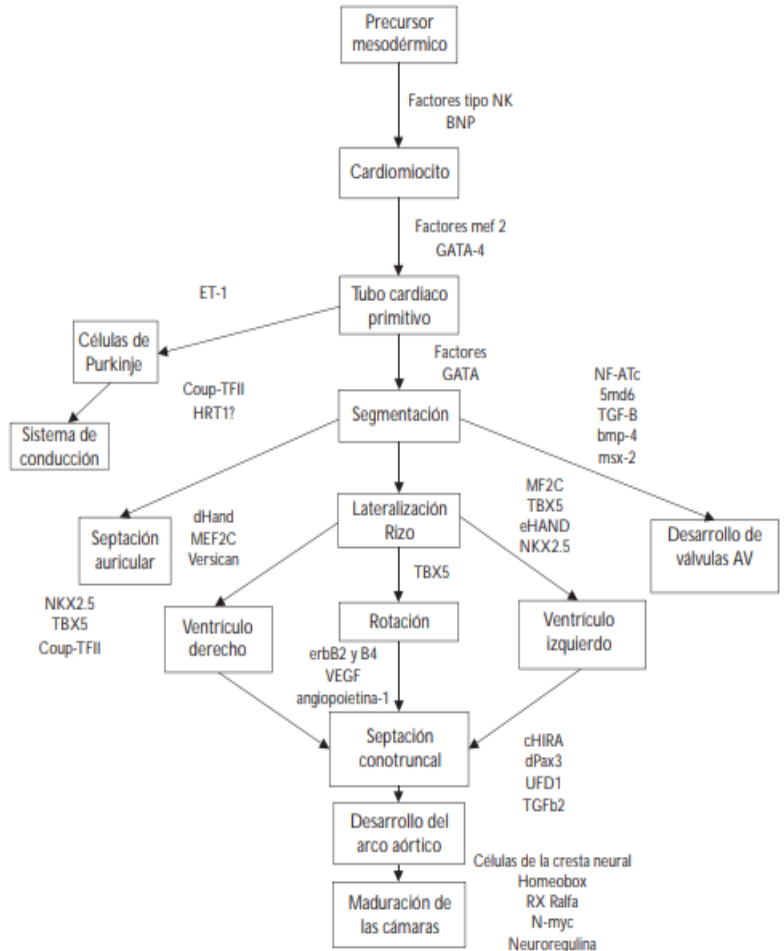


Figura 4.- Principales eventos en la morfogénesis cardíaca. La formación de las válvulas, ventrículos, aurículas y del sistema de conducción, es por la interacción con un grupo de proteínas reguladoras que actúan en forma independiente o conjunta. Los factores implicados durante la cardiogénesis, se indican al lado de las flechas.

Estos grupos de células angiogénicas se aglutinan para generar los tubos endocárdicos derecho e izquierdo y cada tubo continúa su desarrollo hacia el cráneo con una aorta dorsal como tracto de salida y caudalmente con una vena vitelo-umbilical como tracto de entrada; eventualmente éstos se rompen dejando el tubo cardíaco suspendido en la cavidad pericárdica, anclada cranealmente en la aorta dorsal y caudalmente por las venas vitelo-umbilicales.⁽³⁻⁵⁾.

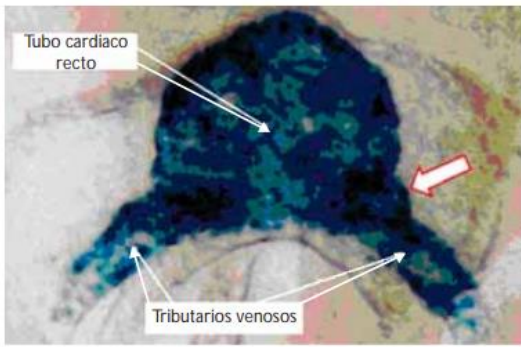


Figura 5.- Imagen del tubo del corazón en un embrión de 21 días de desarrollo. Si bien antes se pensaba que las distintas partes del corazón estaban representadas en el tubo lineal, ahora se sabe que da lugar al ventrículo izquierdo definitivo y al tabique ventricular: nótese que ya existe un arreglo asimétrico del tubo, como lo muestra la flecha

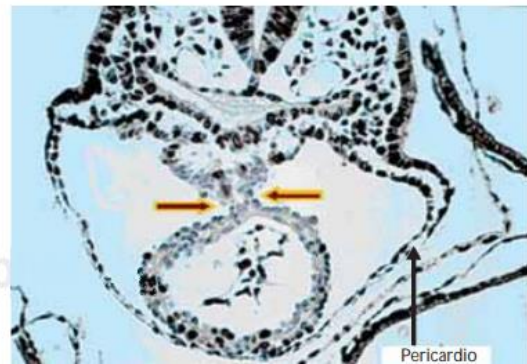


Figura 6.- La imagen muestra un embrión en estadio Carnegie 10 a los 22 días, con somitas, a través de la parte ventricular del tubo cardiaco. En esta fase el tubo se apoya en el mesocardio dentro de la cavidad pericárdica (ver flechas)

- 4.- La fase de «tubo recto del corazón» (o pretorsión) se desarrolla a partir del vigésimo día (Figura 7B) y los latidos cardiacos probablemente comienzan en esta fase o después de ésta, en la etapa temprana de la dextro o levo-torsión (Figura 7A y 7C).
- 5.- Formación del «bucle» cardiaco normal a la derecha en su forma dextro, y anormal a la izquierda en su forma Levo, empieza a los 21 días de edad (Figura 7A y 7C)

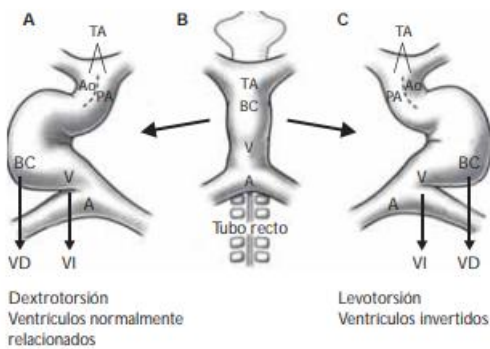


Figura 7.- Formación del bucle cardiaco. **A.** Dextro rotación, con ventriculos en situ solitus (no invertido). **B.** Tubo del corazón recto o en fase de prebucle. **C.** Levo torsión con inversión de los ventriculos (imagen en espejo).

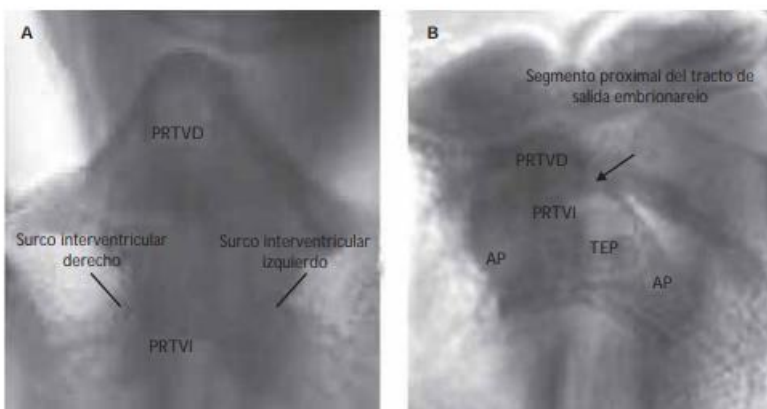


Figura 8.- **A.** Tubo cardiaco recto, vista frontal. Note que sólo están presentes dos primordios. **B.** Asa en vista frontal. Ya existen cinco primordios. La flecha indica el surco profundo de la curvatura menor del asa que separa las regiones trabeculadas de los ventriculos.

Durante el plegado lateral y craneal del embrión los tubos se ubican en la cavidad torácica y esto da lugar a ambos se acerquen entre sí, a la vez que se inicia su fusión en dirección caudo-craneal y alrededor del día 21 se fusionan totalmente (Figuras 8 a 10). (3⁵)

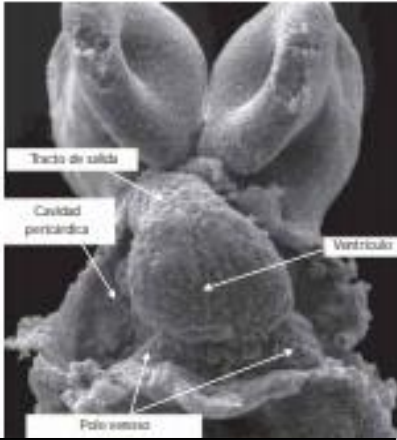


Figura 9.- Microfotografía electrónica por escaneo a los 22 días con estadio Carnegie 10 con 11 somitas, vista frontal del tubo cardiaco recto. Note que el tubo está compuesto principalmente por el ventrículo en desarrollo, que se convertirá en el ventrículo izquierdo definitivo. No hay componente auricular y el



Figura 10. Corazón primitivo que comprende gran parte del cuerpo del embrión y que inicia su latido a los 22 días

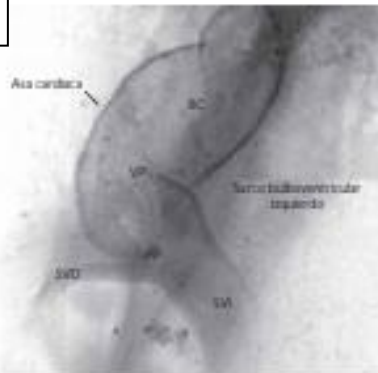


Figura 11.- Microscopio de luz (10x) de embrión mostrando el asa cardiaca a los 22 días del desarrollo, que muestra el plano frontal y los que serán ventrículos: BC bulbus cordis, VP ventrículo primitivo, AP aurícula primitiva, SVD seno venoso derecho, S VI seno venoso izquierdo.

Es así como al protruir en la cavidad se convierte en una capa de miocardio, y una capa de matriz acelular (gelatina cardiaca) separa el miocardio y el tubo cardiaco endotelial. Es así como el tubo cardiaco recién formado (Figura 8) se divide de abajo hacia arriba en las siguientes regiones:

- Seno venoso: que consiste en los cuernos izquierdo y derecho.
- Aurículas primitivas: las que se fusionan más tarde para formar la aurícula común.
- Surco aurículo-ventricular: que divide la aurícula y el ventrículo primitivo.
- Ventrículo primitivo: que se expande para convertirse en el ventrículo izquierdo
- Surco interventricular: que divide el ventrículo primitivo y el bulbus cordis.
- Bulbus cordis: que a su vez puede dividirse en:
 - Bulbus cordis, que es la parte proximal que forma el ventrículo derecho.
 - Conus cordis.

- Tronco arterial.
- Saco aórtico (Figura 9) (Cuadro 4).

Cuadro 4. Desarrollo cardiovascular a la tercera semana.

Días	Longitud	Evento
16-17	Presomita	Grupos de células cardiogénicas se colocan en la placa cardiogénica
18-20	Presomita	Se forman los dos tubos endocárdicos y se empiezan a acercar entre ellos
21-22	1.8 mm 2 somitas	Los dos tubos endocárdicos se fusionan para formar un tubo cardiaco único. El tubo cardiaco entra a la región torácica por flexión cefálica y lateral

Cuarta semana de vida

El desarrollo cardiovascular entre los días 22 a 28 se caracteriza por:

1. Haber concluido la formación del bucle cardiaco con torsión a la derecha (horizonte XI).
2. Comenzar el desarrollo morfológico del ventrículo izquierdo y derecho (horizonte XIII).
3. Inicio de la circulación.
4. He iniciar el desarrollo del septo cardiovascular.
5. Principiar el desarrollo de los arcos aórticos (Figura 9).

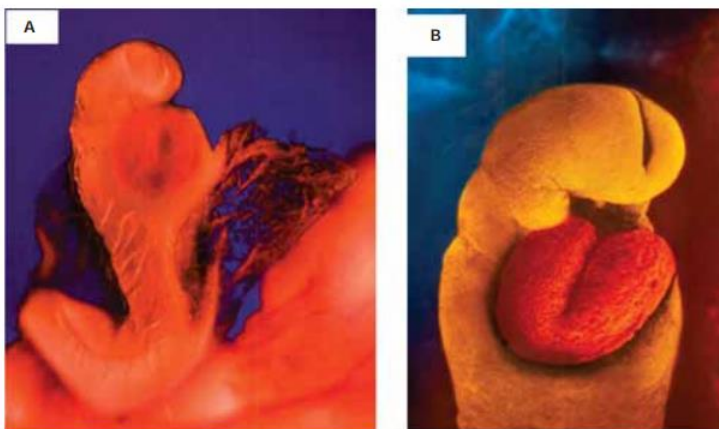


Figura 12.- A. A los 24 días el embrión mide 4 mm y está implantado firmemente en la pared del útero. Su forma recuerda a un caballito de mar y el pequeño corazón se extiende casi hasta la cabeza B. Aspecto del corazón de un embrión de 24 días, cuando ya late rápido y de manera rítmica

Partición auricular Cuando el tubo cardiaco forma el asa bulbo-ventricular, se fusionan las dos aurículas primitivas formando una sola y se ubica en sentido craneal hacia el

ventrículo primitivo y dorsal: en el bulbus cordis. Por otra parte el tronco arterial se sitúa en el techo de la aurícula común, dando lugar a una depresión donde se va a producir la septación auricular. La partición de la aurícula con la aparición del septum primum en el día 28, se origina una cresta de tejido que crece a partir de la pared dorsal de la aurícula, hacia los cojinetes endocárdicos: formando el ostium primum (apertura) por el borde libre del septum primum. Antes de que el septum primum se fusione con los cojinetes endocárdicos, aparecen perforaciones en la parte alta de éste; estas perforaciones se unen para formar el ostium secundum y a diferencia del septum primum, el septum secundum no se fusiona con los cojinetes endocárdicos. Es así como su borde libre constituye el foramen oval. La válvula venosa izquierda y el septum spurium, situado en la pared dorsal de la aurícula derecha, se fusionan con el septum secundum a medida en que crece el embrión ⁽³⁻⁵⁾ (Figura 13) (Cuadro 5).

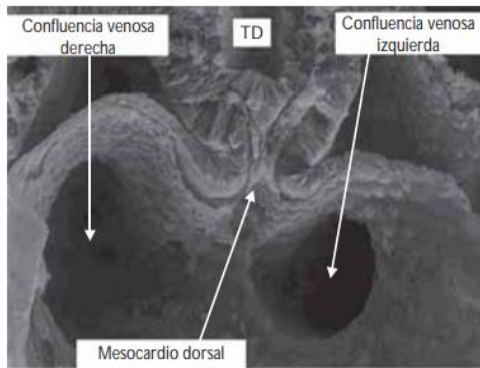


Figura 13.- Microscopía electrónica por escaneo del componente auricular del corazón en un embrión de cuatro semanas. Se puede ver cómo el tubo del corazón permanece conectado al mesénquima faríngeo a través del mesocardio dorsal, se puede ver además que no hay límites entre el componente auricular y los afluentes venosos sistémicos en esta etapa; sin embargo, la confluencia de los afluentes de la cara izquierda es menor que la confluencia del lado derecho del TD intestinal.

Cuadro 5. Desarrollo cardiovascular en la semana cuatro.

Día	Longitud	Evento
22	2 mm 4 somitas	Los dos tubos endocárdicos se han fusionado por completo, formando el tubo cardíaco único. El corazón inicia su latido y el mesodermo esplancno-pleural cubre el tubo cardíaco formando la cavidad pericárdica
23	2.2-2.5 mm 7/8 somitas	El tubo cardíaco crece rápidamente, obligando a envolverse a sí mismo
24	14 somitas	La unión seno-auricular localizada al centro, se desvía a la derecha y aparecen perforaciones en el mesocardio dorsal
25-28	3.2-5 mm	Se forma el asa bulbo-ventricular y aparece el <i>septum primum</i>
28	5 mm 16 somitas	El <i>septum</i> ventricular aparece como un pequeño borde en el piso del ventrículo común. El ventrículo empieza a dilatarse. Una arteria pulmonar única crece de la pared dorsal externa de la aurícula izquierda y emergen los cojinetes endocárdicos

aphic.org.mx

Quinta semana de la vida

En esta etapa (entre los 29 y 35 días) el desarrollo cardiovascular puede resumirse de la siguiente manera:

1. Los ventrículos izquierdo y derecho y el tabique ventricular, continúan su crecimiento y desarrollo.
2. Existe una aproximación de la aorta al foramen interventricular, la válvula mitral y el ventrículo izquierdo.
3. Ocurre la separación de la aorta ascendente y arteria pulmonar principal (horizonte XVIa, días 32-33).

4. Se logra ya la separación de las válvulas mitral y tricúspide (horizonte XVII, 34-36 días).
 5. Se amplía el ventrículo derecho.
 6. Se asocia con la ampliación ventricular derecha que el tabique ventricular muscular se mueva de derecha a izquierda, debajo del canal AV.
 7. La válvula tricúspide se abre en el ventrículo derecho (horizonte XVII)
 8. El ostium primum está cerrado por el tejido de los cojines endocárdicos del canal AV, con lo que se separan las aurículas.
 9. El ápex ventricular rota horizontalmente a la izquierda.
 10. Desde los días 30 a 36, la válvula pulmonar se mueve desde la parte posterior y a la izquierda de la válvula aórtica en desarrollo (30-32 días, horizonte XV) a una posición al lado y a la izquierda de la válvula aórtica (días 32-33, horizonte, XVIa), después se ubica algo anterior y a la izquierda de la válvula aórtica (días 33-34, horizonte XVIb) para finalmente situarse en su posición normal anterior y a la izquierda de la válvula aórtica (días 34-36, horizonte XVII).
- Así como en la quinta semana, con la circulación primitiva única, que es suficiente para que respiren los peces, se convierte en las circulación definitiva y doble en paralelo, la que caracteriza también a la de los mamíferos. Aunque la separación cardiovascular está casi concluida aún es patente el foramen interventricular ⁽⁵⁾ (Cuadro 6). Al final de la quinta semana, están presentes los arcos aórtico 3, 4 y 6, el conducto arterioso y la aorta dorsal están intactas; sin embargo las células de la cresta neural siguen contribuyendo al desarrollo del infundíbulo, las grandes arterias y sus ramas⁵ (Figura 11)

Cuadro 6. Detalle del desarrollo cardiovascular a la quinta semana.

Día	Longitud (mm)	Evento
29	6-7	Aparece el brote troncal
30/31		Surgen perforaciones en el <i>septum primum</i>
32/33	9	El reborde bulbo-ventricular inicia su receso. El canal AV semeja a un de «hueso de perro». El <i>ostium secundum</i> se forma por el borde libre del <i>septum primum</i> . La unión seno-auricular se mueve completamente a la derecha

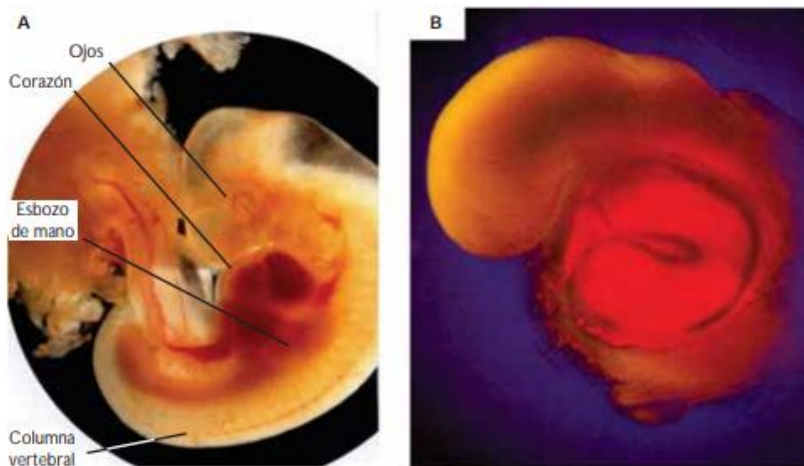


Figura 14.- A. Embrión a las cinco semanas en donde el pequeño cuerpo es bastante transparente. Se distingue la cabeza y la cola, el corazón, la columna vertebral y los brotes de las manos. **B.** Otra vista de un embrión a los 35 días en donde se aprecia el gran tamaño del corazón.

Sexta y séptima semanas de vida

Los principales acontecimientos de la embriogénesis del corazón entre el día 36 y 49 son:

- a) El cierre del tabique conal del infundíbulo
- b) El cierre de la parte membranosa del tabique ventricular, el que ordinariamente se cierra entre los días 38 y 45 de la gestación. Al final de la séptima semana el corazón llega a su etapa final de desarrollo. Si bien el feto no utiliza sus pulmones, la mayor parte de la sangre del niño en gestación se desvía a la circulación sistémica: lo que se logra mediante una maniobra de cortocircuito de derecha-izquierda entre las dos aurículas, donde el foramen oval y el septum primum controlan la comunicación de derecha a izquierda. A este respecto, cabe mencionar que el septum primum actúa como válvula del foramen oval. Una vez que el niño hace uso de sus pulmones por primera vez, como consecuencia fluye un volumen mayor de sangre en la circulación pulmonar. El aumento de la presión en la aurícula izquierda (donde drenan las venas pulmonares) obliga a que el septum primum sea empujado hacia el septum secundum y poco después estos dos septums se fusionen en un tabique auricular común. Destino del seno venoso (formación de la aurícula derecha). A diferencia de la aurícula, el seno venoso continúa siendo una estructura pareada, con «cuernos» izquierdo y derecho. Cada uno de estos cuernos recibe sangre venosa de tres vasos: 1. La vena vitelina, 2. La vena umbilical y 3. La vena cardíaca común. La comunicación entre el seno venoso, la aurícula primitiva y el orificio sinusal ubicado en el centro. Poco a poco el orificio sinusal se desplaza a la derecha lo que es ocasionado por el flujo de sangre en esta misma dirección, hasta que el seno venoso se comunica sólo con la aurícula derecha. La evolución de cada estructura es la siguiente: • Se amplía el cuerno sinusal derecho. • La vena cardinal derecha anterior se convierte en la vena cava superior. • La vena vitelina derecha se convierte en la vena cava inferior. • La vena umbilical derecha se oblitera (Figura 12)

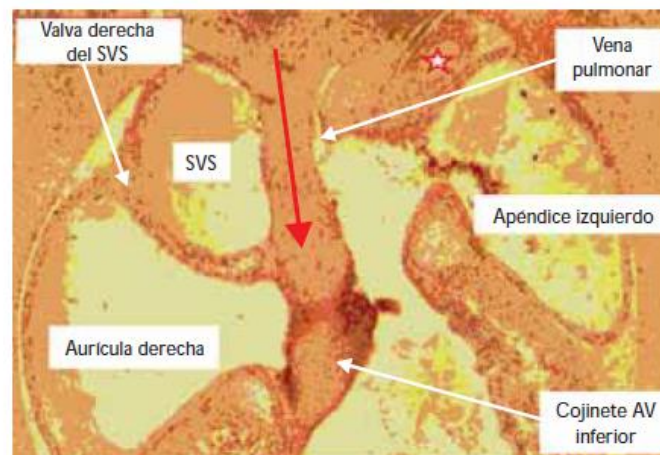


Figura 15.- Embrión humano de 5 semanas de desarrollo. En el plano de cuatro cámaras, se puede ver el orificio de la vena pulmonar solitaria intercalada en esta etapa entre la confluencia venosa de la cara izquierda (estrella), ahora incorporado en la ranura del tabique AV izquierdo y el remanente del seno venoso sistémico (SVS), ahora una parte integral de la aurícula derecha en vías de desarrollo. Note la conexión con el mesénquima faríngeo (flecha). Ésta es la columna vestibular.

Por el contrario, se obliteran las venas izquierdas de la contraparte y disminuye el cuerno del seno izquierdo y forma el seno coronario y la vena oblicua del ventrículo izquierdo. Internamente, el orificio sinusal está flanqueado por dos válvulas venosas derecha e izquierda. En la parte superior estas dos válvulas se unen para formar el septum spurium. El cuerno izquierdo se abre abajo del orificio del cuerno derecho (orificio sinusal), que es el orificio del seno coronario (Figura 16).

Más adelante en el desarrollo, el cuerno sinusal derecho se incorpora a la aurícula derecha en expansión y a medida que la aurícula se expande, el tejido suave del seno venoso desplaza el tejido trabecular de la aurícula primitiva derecha anterior y lateral que se convierte en la aurícula derecha del adulto. El tejido suave forma la parte de la aurícula conocida como sinus venarum. La cresta de tejido situado a la derecha del orificio sinusal llamada crista terminalis es el límite entre la aurícula y el sinus venarum. Venas pulmonares (formación de la aurícula izquierda). El desarrollo de la aurícula izquierda ocurre simultáneamente con el de la aurícula opuesta: los primeros días de la cuarta semana aparece una derivación de las venas pulmonares de la aurícula izquierda. Estos «brotes» se bifurcan hasta que hay cuatro venas que crecen hacia las yemas pulmonares⁷⁻¹⁰ (Figura 16).



Figura 16A.- Microscopía electrónica del corazón de un embrión de 5semanas. Se muestra cómo el aglobamiento de las partes apicales de los ventrículos se asocia con la formación de la parte apical del tabique interventricular muscular (estrella). También ya hay una comunicación directa desde el canal AV con el ventrículo derecho (flecha); a pesar de que el canal se apoya principalmente por el desarrollo del ventrículo izquierdo. Los cojinetes AV (llave) ocupan casi en su totalidad el canal AV, dejando canales de drenaje muy estrechos a los ventrículos.

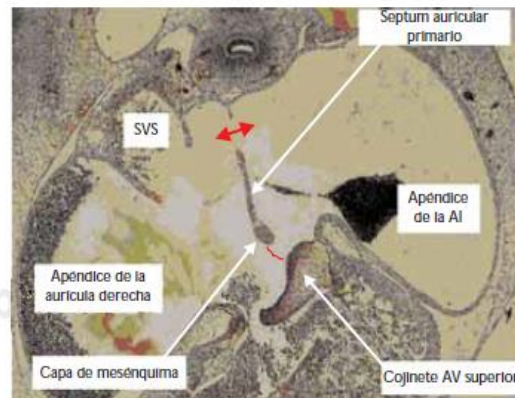


Figura 16B.- Se muestra en el plano de cuatro cámaras el tabique auricular primario, con su capa mesenquimal, creciendo hacia el cojinete AV superior. Note las comunicaciones primaria (llave) e interauricular secundaria (flecha). Seno venoso sistémico (SVS).

La aurícula izquierda comienza a crecer gradualmente con la invaginación de las cuatro ramas de las venas pulmonares. Como la pared auricular se expande, el tejido suave de las venas pulmonares es incorporado a la pared de la aurícula y desplaza el tejido trabecular anterior y lateral, que conformará después las aurículas del corazón adulto. Canales auriculoventriculares (AV). El bulbus cordis proximal da origen al ventrículo derecho. De tal manera que la sangre fluye desde la aurícula primitiva al ventrículo izquierdo y luego al ventrículo derecho. No hay ninguna comunicación directa entre las

aurículas y el ventrículo derecho, incluso después de la formación del asa bulbo ventricular. El canal AV debe girar a la derecha para lograr comunicación al ventrículo derecho e izquierdo. Durante esta fase el bulbus cordis proximal se amplía y el borde bulboventricular comienza a retroceder; los brotes de los tejidos mesenquimales y de los cojines endocárdicos aparecen en los bordes del canal AV. Es así como hay cuatro almohadillas: inferior y superior (dorsal y ventral), izquierda y derecha. Estos brotes le dan al canal AV forma en «forma de H».¹¹

Aproximadamente al día 42 de la gestación los cojinetes superiores e inferiores se fusionan formando el canal AV izquierdo y derecho. La aurícula izquierda se comunica con el ventrículo izquierdo y la aurícula derecha se comunica con el ventrículo derecho (Figura 17.A). El proceso de cambio hace que el conus cordis quede superior al agujero interventricular, que en este punto no se ha obliterado. Los cojinetes endocárdicos también son responsables del cierre del ostium primum al fusionarse con el borde libre del septum primum (Figura 17.B) (Cuadro 7).

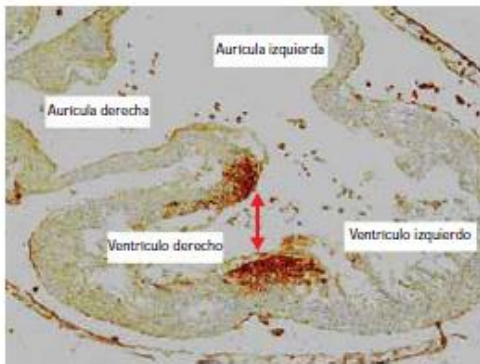


Figura 17A.- Embrión humano de 5 semanas de desarrollo. La imagen muestra la ubicación del anillo de células (flecha de doble punta) del ganglio nodoso antes de la expansión del canal AV. Este anillo delimita el miocardio que rodea el llamado foramen principal, una parte del tubo primario del corazón que define la salida del ventrículo izquierdo en formación y la entrada del ventrículo derecho en formación.

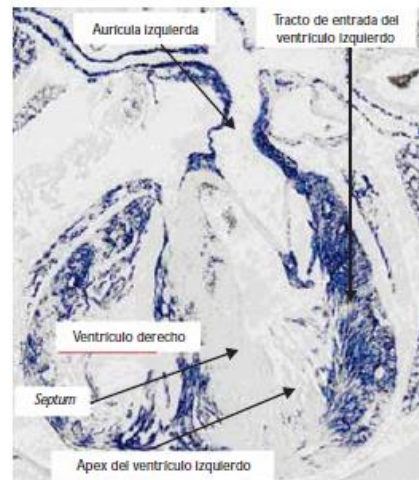


Figura 17B.- Esta imagen muestra un corte transversal del corazón de un embrión de 6 semanas. La entrada del ventrículo izquierdo es de color oscuro, ya que las células que forman esta parte del ventrículo se derivaron del canal AV. El tabique y el componente apical están en gran medida sin marcar.

Cuadro 7. Detalle del desarrollo cardiovascular en las semanas 6 y 7.

Semana	Día	Longitud	Evento
VI	37	14 mm	Deja de crecer el <i>septum secundum</i> ; su borde libre forma el foramen oval
	42		Se fusionan los cojinetes endocárdicos superior e inferior
VII	46		Deja de crecer el <i>septum ventricular</i> . Se forma el seno coronario
	49		El canal interventricular se oblitera por completo

Formación de los ventrículos.

En el asa bulbo ventricular recién formada, los ventrículos primitivos derecho e izquierdo aparecen como expansiones en el tubo cardiaco. Externamente el surco interventricular separa los ventrículos derecho e izquierdo e internamente están separados por el surco bulbo ventricular. El ventrículo derecho surge del bulbus cordis proximal⁽¹²⁻¹⁸⁾ (Figura 17). Durante el desplazamiento del canal AV el bulbus cordis proximal se expande formando el ventrículo derecho. Ambos ventrículos se continuarán expandiendo hasta finales de la séptima semana y principios de la octava. El crecimiento de los ventrículos es debido al crecimiento centrífugo del miocardio y a la «diverticulación» de las paredes internas; ésta es la razón por lo que el ventrículo tiene un aspecto trabeculado. El septum interventricular muscular se forma como resultado de la expansión de los ventrículos. Las paredes de los ventrículos derecho e izquierdo crecen en oposición mutua para formar el tabique muscular. Así, el tabique dejará de crecer cuando ya no se estén ampliando las paredes ventriculares.¹⁶⁻¹⁸

Partición de las vías de salida. Los cambios finales en la evolución morfológica del corazón dan lugar a la partición de las vías de salida, en la aorta: el tronco arterial y el conus cordis y el tronco pulmonar. Esto acontece mediante el desarrollo de un tabique generado en las vías de salida y la formación de los dos grandes vasos. El septum forma dos pares de brotes que crecen en las paredes de las vías de salida originando el brote del tronco y el brote del conus. Brote troncular: el superior derecho, crece distal a la izquierda y el inferior izquierdo, crece distal y a la derecha.

Ambos se desarrollan en la parte proximal del tronco y continúan creciendo en dos direcciones: 1) la distal hacia el saco aórtico y 2) a la luz de las vías de salida, donde eventualmente se fusionan. Brote del conus: dorsal derecho, se continúa con el superior derecho; y el izquierdo ventral, se continúa con el inferior izquierdo como el brote troncular, por otra parte el brote conal crece distal y dirigido a los otros, pero aparecen después de la primera pareja. Los brotes del conus eventualmente se fusionan con el brote troncular⁽¹⁹⁻²¹⁾

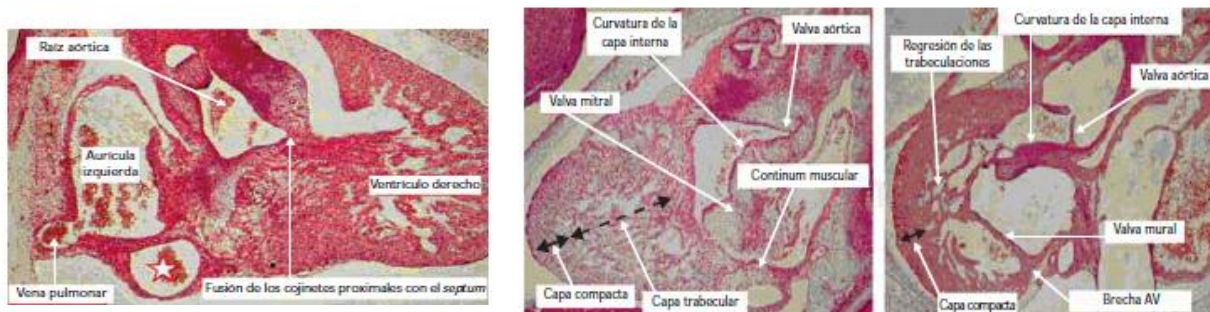


Figura 18.- Partición de las vías de salida. En A, embrión humano en la séptima semana, eje largo del ventrículo izquierdo. Hay una extensa red trabecular (flecha negra segmentada) relativa al espesor de la capa compacta (flecha negra continua). Note el desarrollo de las valvas de las válvulas mitral y aórtica que todavía están separados por la curvatura interna muscular del corazón. Note la continuidad muscular decreciente a través de la unión AV.

En B, embrión humano en la octava semana, eje largo del ventrículo izquierdo, posterior al cierre del foramen interventricular embrionario. Note que el miocardio auricular ahora está separado de la musculatura ventricular a través de la unión AV, pero que aún hay músculo entre las valvas en desarrollo de las válvulas aórtica y mitral.

Arcos aórticos

El conocimiento acerca del desarrollo de los arcos es útil para la comprensión de las anomalías en los anillos vasculares. Como puede verse en la figura 19 y la imagen correspondiente al desarrollo 8 (Figura 19.8) los asteriscos indican la presencia de los quintos arcos a nivel bilateral, presentes normalmente en cerca de un tercio de los embriones humanos en esta etapa.

Hay cuatro interrupciones normales en el sistema de los arcos aórticos:

- a) la involución del conducto arterial o sexto arco aórtico derecho (Figura 19.12);
- b) y c) involución del ducto carotídeo bilateral (es decir, la involución de la aorta dorsal entre los arcos 3 y 4, bilateralmente) (Figura 19.13)
- d) involución de la aorta dorsal derecha distal a la séptima arteria intersegmental (parte de la arteria embrionaria subclavia derecha), resultando en un arco aórtico izquierdo (Figura 19.14). Si persiste la aorta dorsal izquierda, se tiene un arco aórtico izquierdo. Si persiste la aorta dorsal derecha y la izquierda involuciona, se tiene un arco aórtico derecho.

Si persisten ambas aortas dorsales, el resultado es un doble arco aórtico. Si la aorta dorsal derecha involuciona proximal o cefálica a la séptima arteria intersegmental el resultado es una arteria subclavia derecha aberrante, que surge como la última arteria braquicefálica de la parte superior de la aorta torácica descendente. Los cuartos arcos aórticos (izquierdo y derecho) normalmente siempre persisten, independientemente de si está presente a la izquierda o es un arco aórtico derecho. Por lo tanto, qué arco aórtico está presente si se determina no por el cuarto arco aórtico, sino por qué aorta dorsal persiste y cuál involuciona (Figura 19.14).⁴

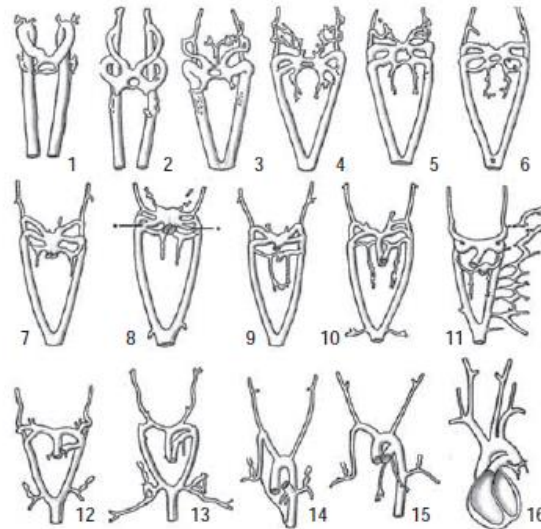


Figura 19. Desarrollo de los arcos aórticos. En la etapa más temprana, sólo el primer arco está presente, mientras que en la última (feto de término), los vasos han adquirido casi su forma adulta.

Sistema de conducción

En el corazón el sistema de conducción está constituido por:

- a) El *nodo sinusal* (sinoatrial) (SA)
- b) El nodo atrioventricular (AV)
- c) El haz de His (atrioventricular) y sus ramas
- d) Las fibras de Purkinje.

El ritmo intrínseco del corazón adulto se encuentra determinado dentro de los tejidos involucrados en el marcapasos cardiaco: el *nodo sinusal*. El nodo SA está situado a la entrada del corazón en la frontera de la vena cava superior y la aurícula derecha. Tras la apertura de un potencial de acción cardiaco dentro del nodo, la onda de activación se propaga por las fibras del miocardio auricular, para finalmente converger en el nódulo AV. Como su nombre indica, el nodo AV se encuentra en el cruce de las aurículas y ventrículos y funciona como un generador de retardo en la propagación de la activación. Así, tras la salida del nodo AV, se propaga rápidamente la activación a lo largo del haz de His y sus ramas; y finalmente activando los ventrículos a través de una red ramificada de fibras de Purkinje. Juntos, este sistema de conducción rápida de fibras de Purkinje constituye el último de los principales elementos del sistema de conducción cardiaco (SCC). Los principales componentes del SCC muestran notable conservación evolutiva. El desarrollo de la función de SCC durante la embriogénesis sigue en las fases importantes de la morfogénesis cardiaca.⁽²²⁾

Hasta hace pocos años, se pensaba que el sistema de conducción era a partir de las crestas neurales; sin embargo, cuando el tubo cardiaco primitivo comienza a contraerse y a generar una onda de contracción ordenada y unidireccional, puede ya registrarse la transmisión eléctrica por un electrocardiograma; sin embargo, las crestas neurales aún no han alcanzado al corazón (\pm 21 días). Estudios recientes mencionan que las células del sistema de conducción son miocitos cardiacos, altamente especializados, que contienen glucógeno y se originan directamente en el miocardio preexistente. Por otra parte, el nódulo SA, el nódulo AV y el haz de His disponen de una rica innervación, no obstante que el sistema de conducción está bien desarrollado aun antes de que estos nervios penetren al corazón. Normalmente, este tejido especializado constituye la única comunicación en las aurículas y los ventrículos: por el crecimiento de una banda de tejido conjuntivo desde el epicardio conforme se desarrollan las cuatro cámaras cardiacas; sin embargo, este tejido separa después el músculo auricular del ventricular y forma parte del esqueleto cardiaco.

Inicialmente las fibras musculares de las aurículas y ventrículos son indiferenciables, de tal manera que la aurícula primitiva actúa como el marcapasos temporal del corazón, pero el seno venoso se hace cargo de esta función en poco tiempo. El nodo SA se desarrolla a lo largo de la quinta semana. En un principio se encuentra en la pared derecha del seno venoso, pero se incorpora con éste a la pared de la aurícula derecha.

Tras la incorporación del seno venoso, las células de su pared izquierda aparecen en la base del tabique interauricular, delante de la desembocadura del seno coronario. Y junto con las células de la región AV forman el nodo y haz AV, situados inmediatamente encima de los cojinetes endocárdicos. El nodo AV y su haz de His tienen dos orígenes:

- 1) Las células de la pared izquierda del seno venoso

2) y las células del canal AV.

Una vez que el seno venoso se ha incorporado a la aurícula derecha, estas células adoptan su posición definitiva en la base del tabique interauricular.⁽²³⁾ Inicialmente el impulso se propaga de manera lenta e isótropa desde el seno venoso (la parte más caudal del corazón tubular) al tracto de salida primitivo ubicado cranealmente.⁽²⁴⁾

En tanto que la velocidad aparente de propagación del impulso cardíaco aumenta gradualmente, la secuencia de activación ventricular y los bucles del corazón siguen el flujo de sangre y finalmente, la secuencia aún inmadura de la activación ventricular de la base al ápex se somete a un aparente retroceso, alterando un patrón maduro del vértice a la base, que es una característica de la función del sistema His-Purkinje.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Es así como la cascada de eventos resultantes de la expresión génica diferencial que distingue al SCC del miocardio costó mucho trabajo de ser conocido.⁽²⁸⁻²⁹⁾ Recientemente se han descrito determinantes moleculares del nodo SA, se sabe ahora que éstos tienen una combinación de factores de transcripción: Nkx2.5, Tbx3 y Pitx2c. Además, se ha encontrado en el miocardio auricular el transcriptor Nkx2.5, que suprime la expresión de los marcapasos canal del gen Hcn4 y al factor de transcripción T-box Tbx3, restringiendo su dominio en la expresión relativa a la formación del nodo sinusal del transcriptor Nkx2.5 negativo y de los cuernos del seno, lo que define un límite de expresión de los genes entre el atrio y el nodo SA. A su vez el Tbx3 suprime el programa de diferenciación de la cámara, ya que proporciona un mecanismo adicional de reforzamiento de la identidad nodal. La deficiencia en Tbx3 da lugar a una expansión del programa de expresión génica auricular en el área nodal y una pérdida parcial de la expresión génica nodal, considerando que su sobreexpresión suprime recíprocamente el programa auricular e induce un fenotipo de marcapaso. En cuanto al transcriptor Pitx2c, es un gen que determina la lateralidad que suprime el programa de formación del nodo SA en el lado izquierdo, lo que da lugar a la posición normal de cara a la derecha del nodo. En cuanto a la determinación del nodo AV, ésta se encuentra vinculada con la formación del canal en el corazón en vías de desarrollo, o más bien, la diferenciación de las cámaras auriculares y ventriculares del miocardio AV del tubo cardíaco primitivo.⁽³⁰⁾

Una transcripción de cualquiera de las combinaciones de los factores Tbx2 y la señalización en que participa Tbx5,⁽³¹⁾ siendo éste el factor determinante en la formación del canal AV, así como del sistema de conducción ventricular. El Tbx2 es inducido por la expresión de BMP2 y reprimido por Hesr1, expresado en el miocardio auricular y el Hesr2 en el miocardio ventricular.⁽³²⁾ La señalización de Nkx2.5 es fundamental no sólo para las primeras etapas de la cardiogénesis,⁽³³⁾ ya que es regulado hasta las últimas etapas de la formación del sistema de conducción ventricular, es decir, la diferenciación de las fibras de Purkinje en el pollo⁽³⁴⁾. En los mamíferos es necesario el Nkx2.5 para la formación normal del nodo AV y las ramas del haz de His.⁽³⁵⁾ En el pollo, se ha identificado endotelina como un factor secretor capaz de convertir en marcadores de SCC en cardiomiocitos embrionarios;⁽³⁶⁾ otros estudios sugieren que este transcriptor está también involucrado en el inicio del programa específico, con relación a las fibras de Purkinje *en vivo*.⁽³⁷⁾ Hay también pruebas de que este transcriptor está involucrado en la inducción de SCC en mamíferos, pero aún se necesitan más investigaciones para confirmar esta hipótesis.

En resumen, el miocardio se deriva del mesodermo precardiaco y su formación es objeto de una regulación positiva y negativa por varios genes: después de la formación de un corazón tubular con una modalidad de contracción muscular distinta a la de etapas posteriores, el corazón en desarrollo logra el aumento inicial de la masa ventricular, durante el periodo de formación de las cámaras en el desarrollo de trabéculas, sello de corazones de mamíferos. Estructuras similares (músculos pectinados) son desarrollados más tarde en las aurículas y la compactación trabecular coincide con la implementación de la circulación coronaria y la formación de cámaras ventriculares, con capas compactas vascularizadas y el lumen claramente delineado: estructuras que son capaces de un rendimiento alto para la generación de presión y fracción de eyección de los ventrículos avasculares, esponjosos. Es conveniente recordar que la contracción del corazón en desarrollo es orquestada por su sistema de marcapaso y conducción que se desarrolla y cambia de manera paralela a la morfogénesis del corazón. Recientemente se ha conocido la determinación molecular del nodo sinusal y AV, las vías implicadas en la inducción y los patrones del sistema His-Purkinje ventricular que aún están sujetos a investigación.

CLASIFICACION DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

La variedad de distintas entidades que se agrupan bajo el concepto anatómico, no sólo afecta dicho concepto que defina a cada una de las cardiopatías, sino que también existen múltiples variantes que tienen repercusión funcional como en su pronóstico y aproximación terapéutica. A esta peculiaridad se le suma el hecho de que el abordaje de las CC es multidisciplinario ya que en su diagnóstico y manejo están implicados diferentes especialistas. El diferente enfoque que cada especialista aporta a la hora de afrontar una CC hace que existan en la literatura múltiples clasificaciones de las CC.

Los primeros dibujos y descripciones de corazones malformados datan del siglo XVIII, siendo a mediados del XIX cuando Peacock publico la primera serie de CC. La primera clasificación formal de las CC data del 1936 cuando Abbot en la Universidad de Mc Gill publico un estudio de 1000 CC en la American Heart Association. Desde entonces muchos otros han propuesto diferentes clasificaciones así como subclasificaciones. Esto hace posible encontrar clasificaciones de las CC:

- 1.- Basadas en el origen embriológico de las mismas
- 2.- Atendiendo a aspectos anatómicos comunes a los distintos grupos
- 3.- Valorando sus características fisiopatológicas
- 4.- Basadas en la repercusión clínica del nacimiento
- 5.- Evaluando el pronóstico a largo plazo de la misma (morbi-mortalidad postoperatoria y calidad de vida)

Clasificación Embriológica

La mayor parte de las CC tienen origen multifactorial, ya que el desarrollo del corazón es el resultado de una interacción de genes, factores ambientales y factor estocástico, de modo que una interacción anormal de estos elementos puede dar lugar a una CC. Las CC se pueden clasificar dependiendo de los mecanismos patogénicos implicados en su aparición.

- 1.- Anomalías en la migración de los tejidos.

El tejido que da origen al tronco-cono que formará los grandes vasos tiene su origen en la cresta neural desde donde migra a través de las vías específicas, la alteración en esta migración produce anomalías conotruncales.

2.- Flujo anormal intracardiaco.

Otras CC se originan como consecuencia de la alteración en los flujos intracardiacos, fundamentalmente por anomalías de los aparatos valvulares. Se basa en hecho de que el flujo sanguíneo a lo largo de la gestación condiciona crecimiento de las estructuras valvulares

3.- Anomalías de la muerte celular

Como consecuencias de defectos selectivos en la reabsorción de defectos cardiacos,

4.- Anomalías de la matriz extracelular

Afecta la fusión de los cojinetes endocárdicos, que formaran las válvulas atrio-ventriculares

5.- Anomalías del crecimiento dirigido

Implica los mecanismos que conectan las venas pulmonares con la aurícula izquierda

6.- Anomalías del situs y de la formación del asa cardíaca

Tabla 4.- Clasificación Embriológica

1.- Anomalías en la migración de los tejidos.	
Anomalías en la septación del troncocono	
Defectos del septo interventricular	
Doble salida de ventrículo derecho	
Tetralogía de Fallot	
Atresia pulmonar con CIV	
Truncus arterioso	
Transposición de grandes arterias (TGA)	
Ventana aorto-pulmonar	
2.- Flujo anormal intracardiaco.	
CIV perimembranosa	
Defectos de corazón izquierdo	Síndrome de Ventrículo izquierdo hipoplásico
	Atresia/estenosis aórtica
	Coartación de aorta
	Interrupción del arco aórtica
Defectos de corazón derecho	Defectos del septo interauricular
	Atresia pulmonar
	Estenosis pulmonar con septo integro
	Ventrículo derecho hipoplásico
3.- Anomalías de la muerte celular	CIV muscular
	Anomalía de Ebstein
4.- Anomalías de la matriz	CIA tipo ostium primum

extracelular	CIV de entrada
	Defecto del septo auriculo ventricular (Canal AV)
5.- Anomalías del crecimiento dirigido	Conexión venosa anómala pulmonar
	Cor triatriatum
6.- Anomalías del situs y de la formación del asa cardíaca	Transposición corregida de grandes arterias
	Isomerismos

Clasificación anatómica

Hasta ahora, los intentos por llegar a un sistema unificado de nomenclatura de las CC han tenido un éxito limitado. Un documento de consenso de este tipo debería integrar a todos los profesionales implicados en el manejo de CC y debería de ser sencillo, práctico, descriptivo, clínicamente útil y aplicable a todas las formas de CC. Los sistemas más utilizados hasta ahora son los que realizan una aproximación secuencial segmentaria, propuestos por Anderson y Van Praagh, que proponen considerar el corazón como una estructura segmentaria en 3 regiones: aurículas, ventrículos y grandes vasos. Cada región se divide en derecho e izquierdo, separados por tabiques y conectados entre sí por válvulas. En la práctica cada región es evaluada de manera independiente siguiendo la dirección del flujo sanguíneo: drenaje venoso sistémico y pulmonar, aurículas, válvulas auriculoventriculares, ventrículos, válvulas sigmoideas y grandes vasos. Cada una de las regiones derechas e izquierdas debe ser evaluada con respecto a su morfología, relaciones espaciales, conexiones con los segmentos proximales y distales, presencia y localización de los shunts fisiológicos, obstrucciones e insuficiencias valvulares.

Tabla 5.- Clasificación anatómica

1.- Anomalía en la posición cardíaca e isomerismos	Isomerismos
2.- Anomalía en la conexión veno arterial	Persistencia de la vena umbilical derecha
	Persistencia de la vena cava superior izquierda
3.- Anomalías auriculares	Defectos del septo interauricular
4.- Anomalías en las válvulas auriculo-ventriculares	Defecto del septo aurículo-ventricular (Canal AV)
	Estenosis-atresia tricúspide o mitral
	Insuficiencia tricúspide o mitral
	Anomalía de Ebstein
5.- Anomalías ventriculares	Defecto del septo interventricular
	Ventrículo único
	Miocardopatías
	Ventrículo hipoplásico

6.- Anomalías en las válvulas sigmoideas	Estenosis /atresia aórtica pulmonar
7.- Anomalías de los grandes vasos	Transposición de los grandes vasos
	Transposición corregida de los grandes vasos
	Tetralogía de Fallot
	Truncus arterioso
	Doble salida ventrículo derecho
	Coartación de aorta
	Interrupción del arco aórtico
	Anomalías del arco aórtico

Clasificación funcional.

La mayoría de las CC son bien toleradas intraútero debido a las peculiares características de la circulación fetal. Sin embargo, el bajo flujo pulmonar y las altas resistencias pulmonares, el efecto amortiguador de la placenta y la existencia de shunts a nivel de Ductus arterial y venoso y del foramen oval desaparecen tras el nacimiento, pudiendo entonces hacérsela CC clínicamente evidente, incluso de forma severa y suponer una urgencia vital. Esta gravedad de la CC va a depender de dos factores principales: tipo de CC y su repercusión hemodinámica.

La rapidez de su descompensación hemodinámica al nacimiento va a determinar la urgencia del tratamiento, desde la corrección o paliación quirúrgica, se basa en mantener la características de la circulación fetal que son “protectoras” y permiten que la CC sea mejor tolerada, fundamentalmente mediante la administración de prostaglandina E, para mantener abierto el Ductus arterioso. La clasificación clínica o funcional más extendida sobre todo desde el punto de vista pediátrico, es aquella que divide las CC cianóticas y acianóticas. Pero existen otras, posiblemente más interesantes desde el punto de vista del ecografista que realiza el diagnóstico prenatal, que clasifican las CC según su dependencia actual para el mantenimiento de la circulación. Así consideramos que aunque todas las CC cianóticas son Ductus-dependientes, existen algunas acianóticas que requieren el Ductus permeable para mantener la estabilidad hemodinámica. Dentro de las CC Ductus dependientes, existen dos grupos: en primer lugar aquellas con manifestación clínica fundamental es la cianosis y que a su vez se dividen en las que existe una obstrucción al flujo pulmonar y aquellas en las que el flujo pulmonar es normal o está aumentado. En segundo lugar, las no cianóticas, y que son aquellas que cursan con obstrucción al flujo sistémico originándose un bajo gasto y manteniéndose el aporte sanguíneo desde el tronco pulmonar a través de un cortocircuito derecha a izquierda. Dentro de las CC no ductus –dependientes, también existe dos grupos. El primero formado por aquellas que cursan con hipoperfusión sistémica y que corresponden a alteraciones funcionales. El bajo gasto se debe al fallo de la bomba cardíaca, como consecuencia de una alteración del ritmo o de su contractilidad. El segundo corresponde a aquellos defectos que cursan con aumento del flujo pulmonar.

Tabla 6.- Clasificación funcional.

1.- CC Ductus Dependientes	
a)Cianosantes	
Flujo pulmonar disminuido	Tetralogía de Fallot
	Estenosis pulmonar crítica
	Atresia pulmonar
	Atresia tricúspideas
	Doble salida del ventrículo derecho con estenosis pulmonar
	Ventrículo único con estenosis pulmonar
	Anomalía de Ebstein grave
Con hipoperfusión sanguínea	Estenosis aórtica crítica
	Coartación de la aorta
	Interrupción del arco aórtico
	Síndrome de Shone
	Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico
2.- CC no ductus dependientes	
a)Con hipoperfusión sanguínea	Arritmias
	Miocardopatías
b)Con aumento del flujo pulmonar	CIA
	CIV
	Defecto de septo AV (Canal AV)
	Ventana Aorto pulmonar
	DSVD sin estenosis pulmonar
	Ventrículo único sin estenosis pulmonar
	Truncus arterioso
	Drenaje venoso pulmonar anómalo total

Clasificación Pronóstica

El esquema diagnóstico de las CC desde un punto de vista pronóstico resulta de una combinación de la anatomía cardíaca, fisiología y el tratamiento quirúrgico definitivo. La clasificación pronóstica propuesta por Gidding divide las CC en 5 grupos dependiendo de cuán próxima a la normalidad anatomofisiológica puede ser corregida una CC.

Se consideran factores de buen pronóstico: la posibilidad de una circulación biventricular, la existencia de ventrículo izquierdo como ventrículo sistémico, la posibilidad de una reparación a una edad temprana y en una sola intervención, y la consecución de una buena función ventricular y valvular. Por el contrario, son factores de

mal pronóstico la necesidad de reintervención, la existencia de disfunción ventricular, arritmias y la paliación de muchos años. El primer grupo, tras una cirugía o procedimiento reparador, la morbilidad será mínima, con una calidad de vida próxima a la normal. El segundo grupo requerirá una vigilancia seriada, puesto que es previsible la aparición de complicaciones en la edad adulta. El tercer grupo es aquel en el que la cirugía implica la colocación de conductos, válvulas protésicas o marcapasos, que requieren vigilancia permanente. Los dos últimos grupos incluyen CC de mal pronóstico, con una elevada morbimortalidad, pues el tratamiento implica la existencia de una circulación de tipo univentricular o el trasplante cardiaco, necesitando vigilancia estrecha y permanente y tratamiento médico de por vida y acompañándose de una gran limitación para las actividades de vida diaria. Esta clasificación es de suma importancia para proporcionar información en el momento del diagnóstico, pues recoge uno de los aspectos mas relevantes a la hora de afrontar una CC, como en la calidad de la vida de la paciente, permitiendo a los padres conocer cuales van a ser las expectativas reales.

Tabla 7.- Clasificación Pronóstica

Grupo Diagnóstico	Entidades	Pronóstico
Corrección a corazón a 4 cavidades	CIA CIV DAP EP no severa, regurgitación valvular leve-moderada TGA simple, TF DVPAT	Expectativas de vida relativamente normal
La fisiología puede ser restablecida a casi normal mediante una intervención	Coartación de aorta, Transposición corregida de grandes vasos, ALCAPA, patología asociada al Sx de Marfan	Posibilidad de la morbilidad significativa en la 3ª y 5ª década de la vida
Puede establecerse una fisiología normal mediante 1 o varios procedimientos; requiere material protésico	AP con CIV, truncus, reemplazos valvulares, transposiciones completas que requieren conducto, cualquier implantación de marcapasos	Puede llegar a tener esperanza de vida normal pero requiere manejo de material implantado
Fisiología univentricular	SVIH, atresia tricúspide, hipoplasia ventricular derecha, malformaciones complejas con un ventrículo dominante	Riesgo relacionado con la morbi-mortalidad de la paliación inicial; esperanza de vida hasta 3ª y 4ª década con reducción leve moderada del índice cardiaco. Probabilidad de arritmias Necesidad permanente de mediación
Trasplante cardiaco o lesiones irreparables	Insuficiencia cardiaca con o sin cirugía previa	Pronóstico relacionado con la posibilidad de obtener un

donante y en relación a la vida media de un trasplante cardiaco.

GENETICA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las cardiopatías congénitas, cardiomiopatías, arritmias y enfermedades cardiovasculares de aparente presentación tardía, son la causa más común de morbi-mortalidad en niños y adultos, y un problema de salud a nivel mundial. Los avances científicos para entender los mecanismos de muchas de estas alteraciones cardiovasculares, son hoy por hoy el reto de la medicina actual ya que no ha sido posible determinar su etiología en la mayoría de los casos.

En los últimos 10 años, la medicina ha dado un salto importante buscando la explicación de las enfermedades, si bien es cierto el concepto de salud-enfermedad esta siendo modificado en base a la genética, la genómica y la epigenómica, es decir la regulación y expresión de los genes y su relación con el ambiente. Es fundamental apoyar la investigación para buscar explicar, y obtener evidencias del origen de las enfermedades de una manera científica y objetiva, se abre un camino importante para la farmacogenómica y la terapia génica en las enfermedades cardiovasculares.

La tecnología molecular aplicada a la cardiología, ha abierto el camino a la genómica cardiovascular (Cardiomica), ubicada ante el portal del mapeo de cromosomas, para localizar genes involucrados en la etiología primaria de las cardiopatías, asignando factores de riesgo al desarrollo y transmisión de estas alteraciones. Con ello, no solo participa la genética clínica y molecular en el diagnóstico, sino orienta al tratamiento y permite entender la patogénesis ante un valor predictivo y preventivo orientada a la aplicación clínica y la investigación.

Existen cuatro tipos de enfermedades cardiovasculares que merecen la atención en el estudio de la genética: la hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria, defectos congénitos y alteraciones de la función, arritmias.

Parecería que la salud es un estado de homeostasis y la enfermedad su pérdida, pero en la actualidad el hecho de conocer la secuencia del ADN, que dá lugar a la constitución genética de cada individuo, y marcando una diferencia inter-individuo del 0.1%, nos permite estudiar a fondo la posibilidad de relación o asociación, a la predisposición o susceptibilidad a enfermedades no solo congénitas sino también de aparición tardía o del adulto, por lo que se cuestiona el concepto de salud-enfermedad como un paradigma del genoma humano ante la posibilidad de alteraciones genéticas como portadores de enfermedades presintomáticas, como son muchas de las cardiopatías del adulto.

La genética médica es el campo de la medicina que actualmente se encuentra en un gran crecimiento, basado en los avances del proyecto del genoma humano, y su vínculo con la Medicina, ahora es uno de los grandes pilares de atención tanto para el diagnóstico como para la predicción y prevención de alteraciones congénitas y/o genéticas. Todo ello, permite orientar y asesorar sobre eventos de la salud humana que hasta hace poco tiempo se consideraban paradigmas y grandes retos en medicina del siglo pasado. Los

avances en la genética aplicada, utilizando las herramientas tecnológicas actuales y las técnicas moleculares del ADN recombinante, han podido explicar y obtener si no en su totalidad evidencias que permiten entender patologías con base genética, como son; Cardiopatías Congénitas, alteraciones funcionales del corazón, susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares de presentación tardía entre muchas otras .

Un número importante de enfermedades cardiovasculares asociadas a genes se han empezado a mapear en los cromosomas. Uno de estos genes es el de las apolipoproteínas (APO) como son la APO A-1 y la APO C-III, localizados adyacentes en el mismo cromosoma, 11q23 y su relación con la lipoproteínas de alta densidad (HDL), y la enfermedad arterial coronaria. En los años 90's , el estudio de las APO a sido crucial donde la APO E se relaciona con la enfermedad de Alzheimer's y enfermedad isquémica del corazón, el gen se localiza en 19q13.1, mientras que la APO-B una variante se localiza en el cromosoma 2p24.

Como consecuencia de estas investigaciones, es posible en la actualidad proporcionar un servicio de apoyo a las personas sanas y/o con desventajas genéticas y a sus familias, que viven y se reproducen normalmente. Les proporciona información sobre los riesgos en materia de salud y reproducción, utilizando sistemas de atención en el área de: Diagnóstico, Terapéutica, Rehabilitación y Prevención así como un soporte social que ayuda a adaptar su situación en muchos casos, y participa en las políticas de salud sobre lo relevante en el desarrollo de nuevas investigaciones para un mejor manejo y orientación para la vida futura de calidad de la gran población humana.

Los estudios genéticos de población ubicada en los últimos 25 años, determina que cerca del 0.4 % de la población mundial presenta una alteración Mendeliana-monogénica, el 0.2% presenta una alteración cromosómica y el 4.6% presenta una condición multifactorial. En el 0.1% de la población, se presenta una alteración sin duda genética, condicionada a su fenotipo o a la recurrencia familiar, pero con un patrón de herencia o de transmisión atípico, basado en alteraciones o polimorfismos de un solo nucleotido (SNP's), y el 0.3% tiene problemas congénitos que **no** tienen una naturaleza genética.

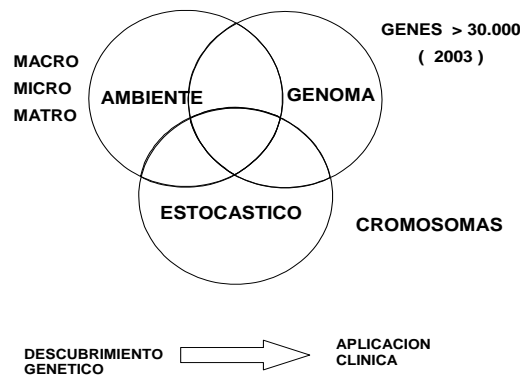


Fig. 20.- Integración Trinomial

Es así, como la salud humana se aborda actualmente desde tres condiciones, (Fig. 20) que actúan en forma coordinada. La primera el factor intrínseco, que corresponde al genoma integrado por cerca de 35,000 genes que en su interacción con el ambiente se regulan y expresan en determinadas condiciones en forma muy particular en cada individuo, controlado por sus propios mecanismos que se denominan epigenéticos o bien estocásticos.

La segunda condición que no debemos de olvidar, es el ambiente (micro-macro y matro), que permite entender aquellas enfermedades ocasionadas por un factor extrínseco, como mecanismo de agresión que altera la homeostasis, enfermedades (adquiridas). La tercera condición se denomina factor estocástico, que corresponde a un factor propio de cada individuo que determina susceptibilidad y del manejo propio de los dos anteriores factores, lo cual cuestiona la salud total, siendo el paradigma del siglo el nuevo abordaje de la salud-enfermedad.

Muchas diferentes clases de moléculas integran a los seres vivos: glúcidos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Todas ellas son estudiadas a nivel molecular incluyendo biosíntesis y ensamblaje, arquitectura molecular, propiedades fisico-químicas y función.

El abordaje actual puede ser desde el ADN genómico, que se transcribe en un ARNm (mensajero) que es traducido a una estructura proteica, la cual desarrolla una función específica que modula y equilibra los sistemas biológicos y genera una homeostasis acorde con la salud y los principios vitales. (Fig. 21).

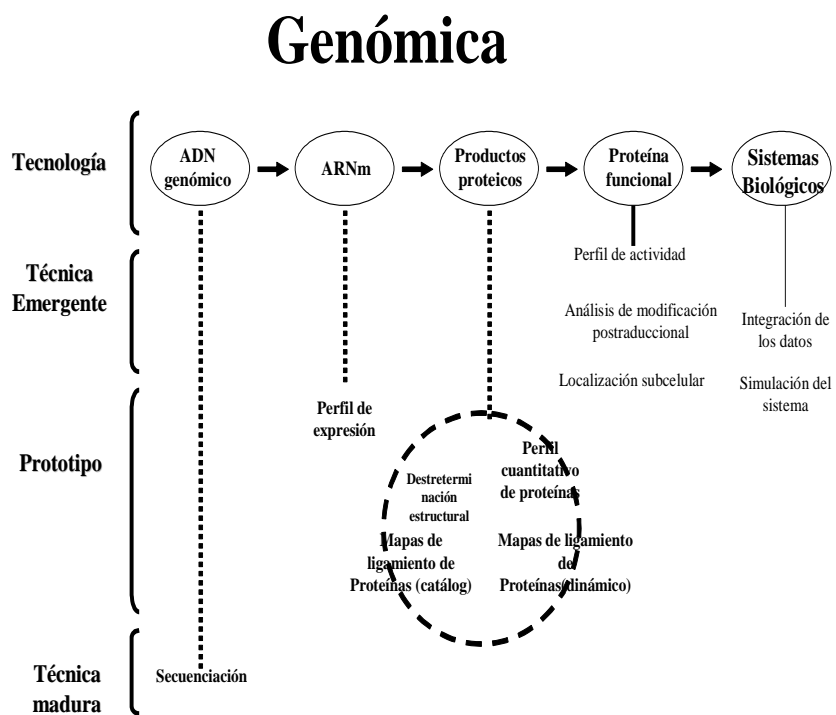


Fig.21.- Genómica secuencia de estudio.

El punto de partida de estos estudios son ahora los genes, los cuales se encuentran alineados a lo largo de dos metros del ADN y en 3 billones de pares de bases , en cada célula se entiende que solo el 3% del ADN humano funciona para la síntesis de proteínas.

GENES Y CROMOSOMAS

Cada persona es única en su constitución genética, y por lo tanto en la formación y función de su cuerpo. Esta huella genética única, esta contenida en una compleja molécula descubierta en 1953 y publicada en Abril en la revista Nature por J.D. Watson y F.H.C. Crick, el **ADN** (acido desoxiribonucleico, una larga cadena doble en espiral o helice localizada en el núcleo celular (ADNn), y en las mitocondrias (ADNmt) los cuales integran el genoma humano. Esta molécula lleva la información genética codificada en la secuencia de bases integradas en los nucleótidos. Cada nucleótido esta constituido de una base purica o pirimidica, (adenina , guanina, citosina y guanina) , una molécula de azúcar (desoxiribosa) y una de ácido fosfórico. La secuencia de estas cuatro bases determina el código genético. En el 2001 en Science y Nature solo 48 años después del descubrimiento de la molécula del ADN, la secuencia del genoma.

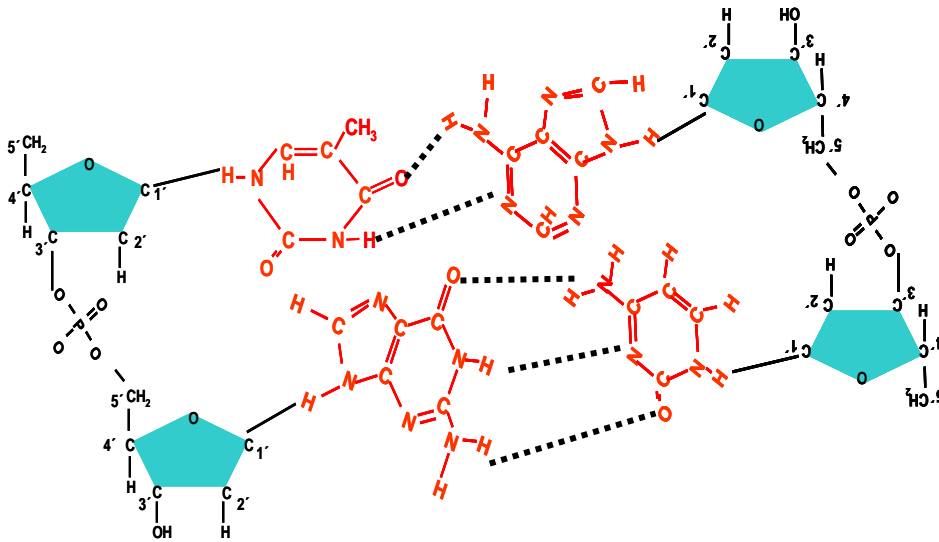


Fig. 22.- Cadena de ADN . Representa los nucleótidos con la base púrica-pirimídica, la desoxiribosa y el acido fosforico, unidos por los puentes de hidrógeno.

Segmentos o porciones específicas del ADN que son capaces de codificar para las características de un individuo se denominan **GENES**. El numero de genes determinado por los estudios del proyecto Genoma Humano es entre 30,000 y 40,000 genes. (Baltimore D. Our Genome unveiled. Nature 2001; 409:814-6) . Dichos segmentos de ADN son responsables de la síntesis e integración de las proteínas algunas de tipo estructural como la colágena, elastina etc, otras cuya función es como enzima, o de contracción, migración celular, hormona, receptor, canal de membrana, anticuerpo, antígeno etc. Lo que permite pensar en la importancia que tiene la estructura el que lleve a cabo su función en forma adecuada. Un error por leve que sea, como el cambio de una base en la lectura del código o la pérdida de esta, puede dar serios problemas resultando en un cambio en el fenotipo de la proteína y el deterioro de la salud desde

antes del nacimiento o en los extremos de la vida. Estas alteraciones se ubican como **GENOPATIAS**.

BASES GENOMICAS

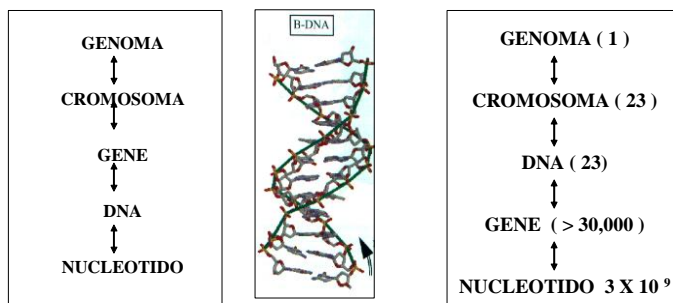


Fig. 23.- Representación de los niveles de organización nuclear

El ADN compactado en segmentos específicos, constituyen los **cromosomas**. La célula humana eucarionte, contiene en el núcleo 46 cromosomas (23 pares), 44 autosomas y 2 cromosomas sexuales (XX o XY), actualmente se considera dentro del genoma humano el cromosoma numero 24 que corresponde al mitocondrial, localizado en el citoplasma de la célula. De los 23 pares uno de cada par, es heredado por cada uno de los progenitores desde la fertilización, y el cromosoma mitocondrial es exclusivamente de origen materno. Los cromosomas son estudiados en células durante su división y bajo técnicas de tinción especial, lo cual hace posible identificar con precisión el número y estructura de cada cromosoma. El equilibrio en el número y estructura de los cromosomas es fundamental para la salud humana, representando en muchos de los pacientes alteraciones que afectan su fenotipo o la función de multisistemas orgánicos generando las **CROMOSOMOPATIAS**.

El abordaje del paciente con probable alteración genética es categorizado por niveles de atención para lograr un diagnóstico y un manejo adecuado, con el siguiente esquema:

TABLA 8.- NIVELES DE ATENCIÓN DEL PACIENTE CON ALTERACIÓN GENÉTICA

NIVEL I	CLINICO	Fenotipo-Dramatipo Incluye la Historia Clínica, exploración física y los determinantes del comportamiento del paciente que incluye su IQ, actitudes, carácter etc.
NIVEL II	LABORATORIO Y GABINETE	BH, QS, EGO, Rx, y estudios especiales Hormonales, Lípidos Función Hepática, Metabólicos, USG, RMN, TAC.
NIVEL III	CITOGÉNÉTICA BÁSICA Y MOLECULAR	Estudio de los cromosomas durante la división celular con bandas GTG o especiales que permitan determinar alteraciones numéricas y/o estructurales de los

		cromosomas, así como la indicación en caso necesario de la aplicación de técnicas moleculares como Fluorescencia por Hibridación in situ (FISH) o bien Comparación Genómica por Hibridación (CGH).
NIVEL IV	BIOLOGÍA MOLECULAR ADN	Incluye el estudio molecular del ADN por Souther blot, PCR, PCR de tiempo real, RFLPo ó VNTR's que determina o excluye la(s) posibles mutaciones relacionadas con el caso en estudio, los microarreglos y los SNP's.
NIVEL V	BIOLOGÍA MOLECULAR ARN	Incluye el estudio molecular del ARN por Norther blot que apoya la forma de transcripción del gen
NIVEL VI	BIOQUIMICO-MOLECULAR	Estudia el polipéptido y /o proteína asociada al padecimiento, por medio de Wester-blot.
NIVEL VII	MANEJO Y ASESORAMIENTO	

NIVELES DE DETECCION DE ALTERACIONES GENETICAS

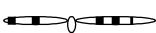


CROMOSOMAL 130 MEGA pb 	CARIOMA-CARIOGRAMA-CARIOTIPO No. De Cromosomas Estructura del cromosoma
SUBCROMOSOMAL 1-10 MEGA pb 	FISH CGH MARCADORES POLIMORFICOS LIGAMIENTO-HAPLOTIPO-PERDIDA DE Aa
GEN < 1-100 Kpb 	Detección de cambios en el ADN Marcadores Polimorficos-Southern blot, Microarreglos etc.
Asp Val Thr Leu GAG GTC ACT TTA Normal ↓ GAG GTC TCT TTA Mutante Asp Val Ser Leu	Detección de Cambios de Bases Secuencias de Bases Hibridación de secuencia específica.

Fig. 24 .- Niveles de detección de alteraciones genéticas .

Entrar al mundo de la genética es preguntarse si la exploración clínica es integral, y hace sospechar por el fenotipo y el dramatis personae del paciente de que se trata, de un problema de origen genético. Que tanto se conoce acerca de los antecedentes heredo-familiares?, existen algunos problemas de salud en la familia relacionados o de expresión pleiotropica?, afectan a los abuelos, hermanos, hermanas?, esto puede ser motivo de calcular la posibilidad de transmitirlo a sus hijos?.

Gracias a los avances de la Medicina Genómica , la medicina actual puede entender y explicar como un gran número de enfermedades se pueden comportar a través de las generaciones , aumentando o disminuyendo la posibilidad de aparición o bien la manera de manifestarse . Ante dichos eventos, es de entender que es necesario ubicar y definir una enfermedad hereditaria y explicarse con el patrón de transmisión.

PATRONES HEREDITARIOS

La condición genética que permite abordar el modo de herencia de una enfermedad ayuda al médico cardiólogo a predecir la recurrencia en las futuras generaciones y la forma de manifestación clínica que el paciente expresa.

GENOPATIAS EN CARDIOLOGIA :

Las cardiopatías congénitas son los más comunes defectos al nacimiento, afecta aproximadamente a 7 de 1000 nacidos vivos. El diagnóstico prenatal y postnatal por ecocardiografía es hoy una oportunidad que permite proporcionar manejo terapéutico y quirúrgico que en otras ocasiones no era posible con los avances en la genética molecular y la citogenética, los genetistas tienen en sus manos una herramienta para hacer diagnóstico y prevención de estos problemas.

Las cardiopatías congénitas generalmente son parte de un síndrome genético, aunque las CC aisladas presentan una etiología poligénica multifactorial. La presencia de cardiopatía congénita con fenotipo que incluye patrones específicos dismórficos pueden orientar al diagnóstico genético. La presencia de una historia familiar de defectos cardiacos con dismorfias puede orientar a síndromes monogénicos con patrón de transmisión mendeliano, lo cual sugiere que puede ser autosómico dominante, recesivo y ligado al X dominante o recesivo. Es de interés señalar que las CC no son el defecto cardinal en estos síndromes sino una característica fenotípica combinado con el fenotipo. La localización del gen mutado se conoce en algunos casos y en muchos otros se encuentra en estudio, en la Tabla 8,9,10,11 se enuncian algunos padecimientos y su patrón de herencia. El riesgo de recurrencia en los casos autosómicos dominantes de transmisión vertical familiar es del 50%, 25 % para los autosómicos recesivos y para las mujeres portadoras de un gen dominante será del 50% para hijos e hijas por igual, no así en el caso ligado al X recesivo en el cual el riesgo de transmisión es de 50% para las hijas como portadoras y 50% para los hijos con la enfermedad

Alteraciones de un simple gen (Monogénicas- Mendelianas

Enfermedades monogénicas o causadas por un solo gene:

Autosómica Dominante

Autosómica Recesiva

Ligada al "X" Dominante o Recesiva

(Ejm. Hipercolesteronemia familiar, Síndrome de Duchenne, Neurofibromatosis tipo 1, Síndrome de Marfan, Síndrome de Holt-Oram, y metabólicas como mucopolisacaridosis, Homocistinuria, Tay-Sach entre otras) .

El concepto de dominante y recesivo así como de ligado al "X" ha sido utilizado por décadas, muchas mutaciones únicas pueden provocar enfermedades y dependiendo de su patrón mutacional ya sea delección, duplicación o mutación puntual se determina la expresión así como el estado alelico, homocigocidad o heterocigocidad. Tabla 1,2,3 y 4 .

En el patrón clásico o tradicional Mendeliano donde existen más de 8,000 enfermedades.

Tabla 9.- Padecimientos Autosómicos Dominantes con cardiopatía congénita

ALTERACIÓN/SÍNDROME	CARDIOPATÍA CONGÉNITA
Aasse	Defecto de tabique ventricular y tronco arterioso común
Aasse-Smith	Defecto de tabique muscular ventricular e hipertrofia cardiaca
Apert	Defecto de tabique ventricular y auricular. Persistencia de conducto arterioso y coartación.
Alagille	Estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot
Defecto del tabique auricular con defecto en el sistema de conducción AV	Defecto del tabique auricular de tipo secundum y bloqueo AV
Velas	Prolapso de la válvula mitral, DTV, DTA
Beckwit-Wiedemann	Cardiomegalia, DTV y tronco arterioso común
CATCH-Di George	Tetralogía de Fallot, DTV y Tronco arterioso común
Char	Persistencia del conducto arterioso
Cornelia de Lange	DTV, tetralogía de Fallot, estenosis pulmonar
Hollister	Estenosis pulmonar, bloqueos de primer grado
Leopard	Estenosis pulmonar Displasia de la válvula pulmonar y cardiomiopatía hipertrófica
Marfan	Dilatación de la raíz Aortica, aneurisma disecante, prolapso mitral
Noonan	Estenosis de la válvula pulmonar, DTA y DTV y cardiomiopatía hipertrofica
Romano-Ward	QT prolongado, arritmias ventriculares
Treacher-Collins	Defectos inespecíficos
Esclerosis tuberosa	Rabdomiomas y Wolf-Parkinson-White

Tabla 10. Padecimientos Autosómicos recesivos con cardiopatía congénita

ALTERACIÓN/SÍNDROME	CARDIOPATÍA CONGÉNITA
Acro-callosa	DTV, DTA, Tetralogía de Fallot, displasia de la válvula pulmonar

Alcaptonuria	Estenosis aórtica, taquicardia, calcificación de la válvula aórtica
Carpenter	DTV, DTA, persistencia del conducto arterioso
Cohen	Prolapso de válvula mitral, DTV, dilatación de la aorta.
Ellis-Van-Creveld	Aurícula única, DTA tipo ostium primum, hipoplasia de ventrículo izquierdo
Fascio-Cardio-Melico	Hipoplasia de corazón izquierdo, tronco arterioso común.
Fanconi	Defectos cardíacos
Homocisteinuria	Trombosis coronaria
Meckel	Defectos varios
Mucopolipidosis II	Cardiomegalia, engrosamiento de válvula aórtica
Oro-facio-digital	Múltiples defectos
Sanfilippo Mucopolisacaridosis tipo III	Engrosamiento de la válvula mitral
Costillas cortas-polidactilia	Defectos múltiples
Smith-Lemli-Opitz	Canal AV, persistencia del conducto arterioso

Tabla 11. Algunos Padecimientos Ligados al "X" Recesivos con cardiopatía congénita

ALTERACIÓN/SINDROME	CARDIOPATÍA CONGÉNITA
Mucopolisacaridosis II Hunter	Valvulopatías
Distrofia muscular de Duchene-Becker	Cardiomiopatía
Distrofia muscular de Dreifuss	Cardiomiopatía
Barth	Cardiomiopatía dilatada, fibroelastosis endocárdica
Fabri	Cardiomiopatía hipertrófica
X-frágil	Prolapso de válvula mitral
Lenz	Múltiples defectos
Disostosis mandibulo-facial	Estenosis subvalvular pulmonar
Otopalatodigital tipo II	DTV, DTA, estenosis aórtica y conducto arterioso persistente

Tabla 12. Padecimientos Ligados al "X" dominante con cardiopatía congénita

ALTERACIÓN/SINDROME	CARDIOPATÍA CONGÉNITA
Condrodisplasia puntata	Defectos múltiples

Toraco-abdominal

Arteria pulmonar hipoplasica,
alteraciones del drenaje pulmonar
hipolasia de ventrículo izquierdo

Existen cerca de 370 síndromes genéticos asociados a malformaciones del corazón y pueden ser consultado en The Oxford Medical Database (Winter & Baraitser), daremos algunos ejemplos :

SINDROME DE NOONAN

Uno de los síndromes más identificado en la cardiología pediátrica es el síndrome de Noonan, conocido como el síndrome de Turner like con cariotipo normal, que presenta estenosis de la válvula pulmonar, cuello corto-alado, pectum excavatum o carinatum, teletelia, corta estatura, ptosis palpebral, hipoacusia, y con cierta frecuencia manchas café con leche. La estenosis valvular pulmonar se presenta en más del 50% de los casos y puede asociarse a defecto del tabique auricular, hipertrofia septal asimétrica (5%) y persistencia de conducto arterioso. El gen involucrado en este síndrome ha sido mapeado en el brazo largo del cromosoma 12 y produce el fenotipo de Noonan aunque no en todos los casos se ha podido evidenciar.

SINDROME DE HOLT-ORAM

Se conoce como el síndrome mano-corazón incluye alteraciones de la extremidad superior y la cintura escapular con pulgar trifalángico y defecto del tabique auricular. Las alteraciones en la extremidad pueden variar desde acortamiento de la región rizomélica hasta la acromélica. El gen mapea en el cromosoma 12q21.3-q22 (Bonet et.al.; 1994). El gen relacionado con estos defectos es el TBX5 (Basso et.al. 1999).

SINDROME DE ELLIS VAN CREVELD

Es un síndrome con patrón de herencia Autosómico Recesivo siendo una de las displasias esqueléticas más frecuentes con polidactilia. El 60% de los afectados presenta cardiopatía congénita, el más frecuente de ellos es un defecto del septum primum asociándose en ocasiones a una aurícula única. El gen involucrado se localiza en el cromosoma 4p16 y se designa como EVC (Ruíz Pérez et. al. 2000).

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICA

Un ejemplo del avance en genómica cardiovascular

Se caracteriza por hipertrofia y no dilatación del ventrículo izquierdo y /o derecho en ausencia de alteración cardiaca alternativa o causa sistémica. Un reporte de Evans en 1949 sobre cardiomegalia familiar coloca en alerta la posibilidad de que se trate de una cardiomiopatía hereditaria, así numerosos reportes de casos familiares entre los años 50's y 60's sugerían la herencia autosómica dominante (AD). En 1961 Paré y cols. estudian una familia de 5 generaciones con 30 pacientes afectados y claramente se determina que la causa es AD, en este caso se estudia una mutación en el codón 403 del gen de la cadena pesada de la β -miosina en 14q11 (MYH7) con RFLP encontrándose el mismo alelo en los afectados. Debido a las diferencias en la manifestación basada en la edad se consideró con penetrancia incompleta por lo cual portadores obligados del gen pueden no manifestarse clínicamente, sin embargo cabe señalar que el 50% de los casos

de cardiomiopatía hipertrófica son esporádicos y las características morfológicas y clínicas son muy similares entre los casos familiares y esporádicos. Existen otras mutaciones asociadas a la cardiomiopatía hipertrófica como son las siguientes:

Tabla 13. Genes y su locus asociados a cardiomiopatía hipertrófica

GEN	MUTACIÓN
Cadena pesada de la β -miosina	14q11
β -tropomiosina (TMSA)	15q2
Troponina T cardiaca (TNNT2)	1q31
Troponina I cardiaca (TNNI3)	19q13
Proteína C ligada a la miosina cardiaca (MyBP-C)	11p11
β -Actina cardiaca	15q11
Titina (TTN)	3p21

La cardiopatía hipertrofica es una alteración autosómica dominante del miocardio con disfunción de las proteínas de contracción. Cerca de 140 mutaciones diferentes son identificadas en nueve genes sarcoméricos.

La genética de las enfermedades cardíacas que aborda a los genes responsables para las enfermedades del corazón podrá ser mejor entendida en la siguiente década, la relación entre factores ambientales y los genes son áreas de investigación generadas por la epigenética. (Emery, Vosberg HP., McKenna WJ. Cap.49, pp 1342-1416).

Se ha localizado un locus recesivo en 12q24 asociado a la persistencia del conducto arterioso en una población de Irán, que representa que una alteración considerada como esporádica podría relacionarse en relación a la prevalencia de una mutación en la población la presentación de hijos con esta alteración. Es otro ejemplo de que la genómica tiene una participación fundamental en el conocimiento de la etiología de los padecimientos congénitos

Enfermedades Multifactoriales - Poligénicas o causadas entre varios genes con un factor aditivo ambiental (ejm. Cardiopatías Congénitos aisladas , Diabetes, Hipertensión, Preeclampsia, Arritmias, Obesidad.).

Dentro de la herencia multifactorial, las cardiopatías congénitas (CC) son de verdadera importancia, ya que el 85% de las CC comprenden este tipo de herencia, cuyo patrón de recurrencia y transmisión es menor que la observada en la herencia mendeliana clásica. Falco en 1965 propone que la afinidad para adquirir el defecto es la suma de los genes con la influencia ambiental, que numerosos autores consideran a este ultimo como el de mayor importancia. Burn, propone una tabla de porcentajes de riesgo de recurrencia en hermanos e hijos con diferentes cardiopatías congénitas

Tabla 14. Riesgo de recurrencia de diferentes tipos de cardiopatías congénitas

DEFECTO	HERMANOS	HIJOS
Defecto septal ventricular	6	4 (6-22)
Defecto septal auricular	3	4 (10-14)
Defecto septal auriculo-ventricular	2	5-10
Conducto arterioso persistente	2.5	3 (11)
Estenosis valvular aórtica	3	5-10 (11.5)
Estenosis valvular pulmonar	2	6 (9)
Coartación de la aorta	2	3 (4-8)
Dextroposición de grandes vasos	2	5
Tetralogía de Fallot	2	4
Hipoplasia de corazón izquierdo	1-2	5 (13.5)
Hipoplasia de corazón derecho	1	5
Conexión anómala venosa pulmonar total	3	5
Tronco arterioso común		(8)
Ventrículo derecho con doble orificio de salida	2	4
Isomerismo auricular	5	1
Ventrículo único	3	5
Malformación de Ebstein	1	5

Fuente Burn J: *The Aetiology of Congenital Heart Disease. Paediatric Cardiology. 1987, pp.15-63. London Churchill Livingstone*

Un gran número de defectos congénitos aislados del corazón parece ser resultado de factores ambientales incluyendo deficiencias nutricionales o tóxicos. La asociación entre la deficiencia del ácido fólico y defectos congénitos es bien conocido, en especial con los defectos del tubo neural. Estudios experimentales y epidemiológicos muestran que la deficiencia del ácido fólico se asocian a defectos aorto-pulmonar o de la tabicación tronco-conal. La relación con los defectos del tubo neural se ubica en las crestas neurales, las cuales participan en la tabicación del tronco-cono, a través de su migración por los arcos aórticos. Un numero reciente de estudios ha demostrado que la incidencia de los defectos tronco-conales puede ser reducido con la suplementación de ácido fólico, la dosis recomendada para la población mexicana es de 5 mg. tres meses antes del embarazo y los primeros tres meses de este (sem. 12ava.). La base biológica de este efecto es un tanto desconocida, pero los hallazgos demuestran que la homocisteína elevada es un embriotóxico y participa en la dismorfogénesis, este efecto se debe a que la homocisteína no se convierte en metionina, al incorporar un grupo metilo donado por el tetrafolato. Los estudios in vitro, avalan este mecanismo. Es de mencionarse que la prevalencia del polimorfismo C677T del gen para la metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en población mexicana es alta, de 36% al 58.6%, lo cual puede predisponer a la ineficiencia de la enzima (termolabilidad), esta alteración es proporcionada por la sustitución de una alanita por una valina en posición 222 a nivel de la proteína, que genera una enzima termolábil con un 50% de reducción en su actividad a 37° C. El polimorfismo es asociado a niveles altos de homocisteína, preferentemente cuando los

niveles de folato son bajos. El aporte suficiente nutricional de folatos puede apoyar la prevención de los defectos tronco-conales en relación al paciente homocigoto (TT) para el polimorfismo.

Otro ejemplo importante asociado a este polimorfismo es la cardiopatía isquémica, que en México ocupa un primer lugar en morbi-mortalidad en el adulto, el 35% en adultos jóvenes y 69% en adultos mayores de 50 años.() Numerosos estudios sobre su etiología genética, han sido realizados y uno de ellos es la relación del polimorfismo C677T del gen de la Metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Este polimorfismo le confiere al individuo que se encuentra en estado de homocigoto (TT), un aumento de la concentración de homocisteína que determina riesgo, para la enfermedad arterial coronaria sin hipercolesteronemia. El gen en estado heterocigoto (CT), no aumenta el riesgo, por lo que los pacientes portadores homocigotos (TT), son candidatos a la suplementación de folatos para contrarrestar la ineficiencia de la enzima MTHFR (termolabilidad) y evitar la lesión endotelial coronaria.

Enfermedades con patrón no- tradicional, no clásica, atípica o críptica.

Herencia mitocondrial-materna-citoplásmica. (Ejem. cardiomiopatías y miopatías periféricas.

Impronta (Imprinting) genómica. (Ejem. Síndrome de Prader-Willi y Angelman.

Existen alteraciones cardiovasculares asociadas a la herencia mitocondrial como son algunas cardiomiopatías, la relación es proporcionada por la forma de transmisión que es de origen exclusivamente materna . Se considera una forma de herencia no-tradicional. El ADN mitocondrial puede presentar una mutación, su espectro de manifestación es muy amplio e incluye multisistemas que incluye oído, músculo y cerebro.

Enfermedades cromosómicas o citogenéticas, causadas por un desbalance en el número o estructura de los cromosomas (Ejm. Síndrome de Down, Edward's, Patau, Turner, Cri-du-Chat, Cat eye, entre otros).

CROMOSOMOPATÍAS

Con los avances de la tecnología en citogenética (estudio de los cromosomas) se ha podido ubicar alteraciones estructurales que con anterioridad no era posible, los hallazgos anormales de tipo estructural como son las microdeleciones, inversiones y translocaciones son de lo más frecuente en la actualidad en los pacientes con CC, del 8-10% de los pacientes con CC presentan una alteración cromosómica, la aneuploidía más frecuente de los autosoma es la trisomía 21, siguiéndola la 13 y la 18. En la siguiente tabla (7) se intenta resumir las alteraciones cromosómicas aneuploidías más frecuentes asociadas a las cardiopatías congénitas.

Tabla 15. Alteraciones cromosómicas asociadas a cardiopatías congénitas

ALTERACIÓN/SÍNDROME	CARDIOPATÍA CONGÉNITA
dup 3q2	Múltiples

del 4p	DTA, Estenosis pulmonar
Del 4q31, 32	DTV, PCA, DTA y coartación
Del 5p	DTV, DTA y PCA
Del 7q11.23 (Williams)	Estenosis aórtica supravalvular
Trisomía 9	Múltiples
Del 9p	Múltiples
Del 10p	DTV, TF, TGV
Tetrasomía 12p (Pallister-Killian)	DTV, Coartación, PCA, DTA
Trisomía 13	DTV, DTA, Dextrocardia
Del 17	Múltiples
Trisomía 18	DTV, DTA, Corazon izquierdo hipoplásico
Del 18q	DTV, DTA, Estenosis pulmonar
Trisomía 21	Defecto de conjetes endocardicos, DTA, DTV.
Del 22q11 (Di George-CATCH-Shprintzen)	DTV, DTA, drenaje venoso pulmonar anómalo
Tetrasomía 22p (Cat Eye)	Drenaje anómalo de venas pulmonares
Monosomía X	Aorta bivalva, coartación de la aorta.
XXXXX	PCA, DTV
XXXXY	PCA, DTA y arteria coronaria derecha anómala
Triploidia	DTV, DTA, PCA y TGV

Este programa de abordaje tiene un orden, que va cubriendo los requisitos que permiten llegar a un diagnóstico y aplicar las pruebas genéticas desde predictivas hasta de diagnóstico, esto a desarrollado un gran crecimiento en las demanda de pruebas genéticas tanto en poblaciones de bajo como alto riesgo, especialmente cuando son serios o bien su presentación podría ser tardía y podriamos anticiparnos en salud y apoyar a los pacientes o bien prevenir la recurrencia. Los servicios en México son limitados pero poco a poco han ido creciendo dentro de las instituciones de salud y en menor proporción en el área de la salud privada debido a los costos que esto representa y solo podría ser absorbido por los sistemas sociales de salud.

El gene es aquella secuencia de bases o fracción de ADN capaz de codificar la síntesis de un polipéptido que a su vez se ensambla para constituir las proteínas .

Actualmente se considera la **GENOMIFICACION** de la medicina ya que se ha considerado de gran importancia la contribución que la genética ha hecho a la medicina dando pauta al tamizaje, diagnóstico, estratificación de riesgos, manejo y tratamiento. Cuando es posible encontrar la mutación, que confiere expresión de la enfermedad o bien la alteración citogenética es posible determinar el riesgo de aparición en el futuro, generando alta predicción de la enfermedad o su ausencia, ó bien la sobrevivida o la muerte predictiva . Es posible que en el futuro se puedan entender las pruebas genéticas, su indicación, y la sensibilidad imperfecta que es determinada por cada individuo debido a la variación biológica. Esto determina la postura prudente de adaptar a nuestra práctica esta revolución genómica que ahora analizamos en relación a la cardiología.

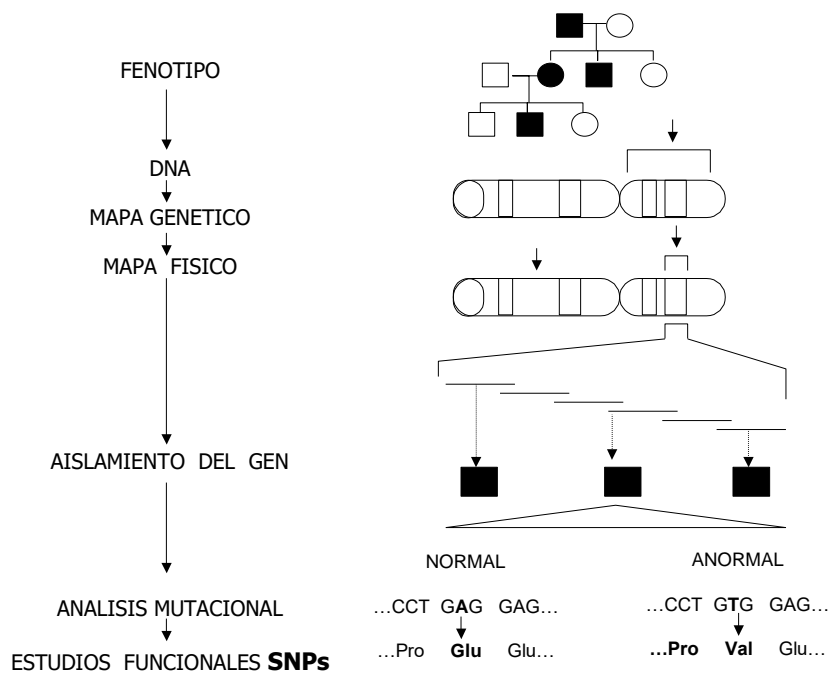


Fig. 25.- Esquematización de los niveles de estudio y pruebas que permiten determinar un diagnóstico genético

PRUEBAS GENETICAS

Que es una prueba o estudio genético?

Es el estudio del ADN (genes), ARN, Proteínas, Productos Bioquímicos, Metabólicos y Cromosomas que permiten identificar una alteración genética y poder ofrecer atención, manejo y asesoramiento para el paciente o la familia.

A quien indicar un estudio Genético:

Paciente con alteración o enfermedad que presente riesgo de transmitir una alteración genética o bien por tamizaje de la población para determinar el estado de riesgo de para la reproducción.

Embarazos que cursen con un ultrasonido que indique marcadores de alteración morfológica o integración de riesgo para síndromes RN con defectos congénitos estructurales o bien alteraciones fisiológicas que determinen un origen pre o perinatal.

MANEJO DE LOS PADECIMIENTOS GENETICOS:

La terapia médica en padecimientos genéticos es muy limitada, generalmente se dirige a mantener el estado de control de signos y síntomas provocados por la alteración multisistémica. Para ello, es fundamental la creación de centros académico-científicos de apoyo para estos padecimientos, desde los más comunes hasta los poco frecuentes o raros. Es importante en los casos de enfermedades de presentación tardía, y al estar en la fase pre-sintomática tener la oportunidad de poder hacer medicina preventiva como es el caso de la arterioesclerosis, prevención de defectos congénitos y cardiomiopatías entre otras. Un programa de estudios radiológicos, terapias profilácticas, cirugías paliativas y tratamientos farmacológicos pueden reducir la morbi-mortalidad al futuro.

ASESORAMIENTO GENETICO.

Es un evento fundamental en los diagnósticos genéticos tanto clínicos, como en aquellos casos en los que existen evidencias directas por las herramientas diagnósticas ya sea molecular o citogenéticas. El asesoramiento no es un consejo, es un evento orientador sobre la alteración, su manejo, riesgos de recurrencia y alternativas para la reproducción y el transito de la vida. Las pruebas en ocasiones no suelen ser tan específicas ya que en algunos caso la manifestación clínica es clara pero la alteración molecular o cromosómica no es determinada de otra manera no es informativa.

Es fundamental en esta área de la medicina **evitar la discriminación de los individuos en base al diagnóstico genético**, antes de que los síntomas se presenten. Muchas personas declinan las pruebas genéticas pre-sintomáticas, pero es importante cuando un padecimiento puede ser transmitido con alto riesgo a la descendencia y al desconocer su estado procrea descendencia afectada. Es necesario sostener principios éticos de autonomía y confidencialidad ante las pruebas o diagnósticos genéticos. El asesor genético debe de ser altamente preparado en la genética clínica bioética, psicología y sociología que le permita apoyar a los pacientes y familias.

Justificación

Las cardiopatías congénitas corresponden al defecto congénito más frecuente en el diagnóstico prenatal y son la causa de mayor mortalidad fetal, neonatal y en el primer año de vida (plos), es por ello necesario generar el programa de tamizaje prenatal de las cardiopatías congénitas a través del ultrasonido de alta definición nivel II Doppler color. Esta detección oportuna permitirá preparar el embarazo a los padres y al médico obstetra y neonatólogo para el manejo del neonato con cardiopatía de forma oportuna

Objetivos

Objetivo General

Aplicar el ultrasonido de alta definición nivel II Doppler color en pacientes con riesgo de presentar feto con cardiopatía congénita y otras alteraciones en cualquier momento del embarazo

Objetivos Específicos

- 1.- Analizar de forma integral al feto con cardiopatía congénita y su diagnóstico relacionado a la forma sindrómica o no sindrómica
- 2.- Obtener la información sobre la epidemiología de los defectos cardiovasculares sindrómicos y no sindrómicos en la población atendida en el área de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México "Eduardo Liceaga"
- 3.- Orientar el manejo conjunto para la vigilancia de la resolución del embarazo y la atención materno neonatal
- 4.- Establecer el diagnóstico de cardiopatía congénita y su relación con el manejo prenatal y postnatal

5.- Evaluar el conocimiento y las competencias para el diagnóstico de cardiopatías congénitas en el área de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México "Eduardo Liceaga"

Hipótesis

La aplicación del ultrasonido nivel II alta definición Doppler color en las pacientes embarazadas con alto riesgo del segundo trimestre permitirá detectar oportunamente alteraciones cardiovasculares fetales que nos permitan el manejo oportuno y efectivo tanto fetal como neonatal para disminuir la morbilidad y mortalidad infantil

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Es un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se llevó a cabo entre marzo 2017 y julio 2018, en un periodo de 16 meses se estudiaron 22 Casos. A todos se les realizó un ecocardiograma completo, ultrasonido de nivel II *Doppler*-color. El objeto de los estudios fue la descripción de cardiopatías congénitas, en la mayoría de los casos, y la caracterización de las arritmias fetales en los casos en los que se encontró una alteración del ritmo.

A todas las pacientes se les preguntó por el motivo de referencia, el cual venía especificado en el informe ecográfico fetal que aportaban en su gran mayoría, o bien referido verbalmente por ellas. También se les realizó una breve historia clínica recabando datos acerca de número de embarazos previos y abortos, curso del embarazo actual, patología materna previa o crónica e ingesta de medicación. Una vez realizado el estudio, se solicitó revisión en casos de detección de patología y de manera mucho más infrecuente en casos de estudios normales o con hallazgos leves como focos ecogénicos. Los estudios postnatales se realizaron en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología y Hospital Infantil de México. Además se realizaron estudio citogenético en gestaciones en las cuales lo permitía la edad gestacional, cabe mencionar la referencia tardía a nuestro centro, motivo por el cual no todos los casos tienen estudio citogenético. De esos casos 5 se realizaron sin embargo solo contamos con 3 resultados De manera similar ocurre con el estudio de Histopatología postmortem ya que no todos fueron autorizados.

Población en estudio y tamaño de la muestra

Pacientes embarazadas en el segundo y tercer trimestre de gestación, que se presentaron en el área de Medicina Materno Fetal, para realización de ultrasonido de nivel II con Doppler color con el diagnóstico de referencia de cardiopatía congénita fetal. Se realizaron ultrasonidos en el área de Medicina Materno Fetal, con patología fetal se realizaron y de ellos son cardiopatías.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

Pacientes embarazadas en el segundo y tercer trimestre de gestación, que se presentaron en el área de Medicina Materno Fetal, para realización de ultrasonido de nivel II con Doppler color con el diagnóstico de referencia de cardiopatía congénita fetal.

Exclusión

Pacientes embarazadas en el segundo y tercer trimestre con patología fetal no cardiológica

Variables y escalas de medición

Variable independiente: Cardiopatía congénita

Variable Dependiente: Sindromico

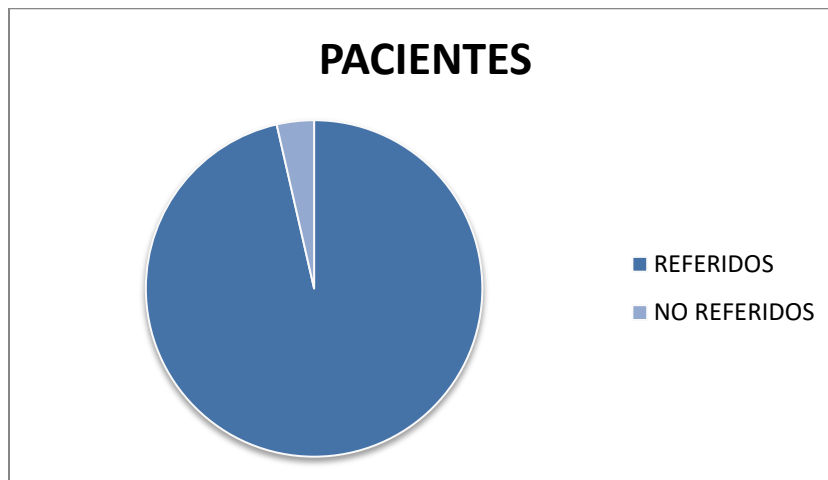
Escalas de Medición Cualitativa.

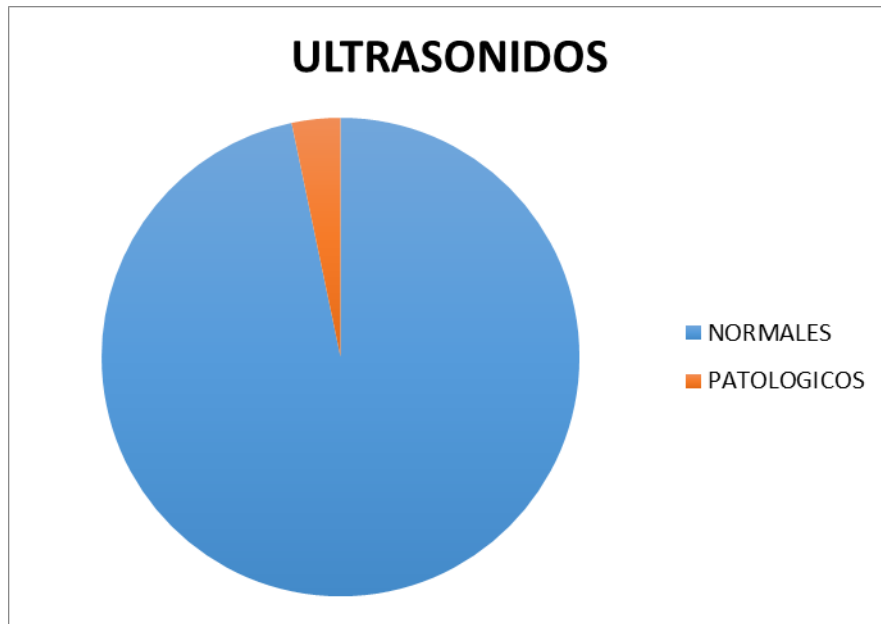
Recolección de datos y análisis de los resultados

Se seleccionaron 28 pacientes que acudieron referidas de otros centros hospitalarios por el diagnóstico de feto con cardiopatía congénita prenatal, se realizó ultrasonido de segundo nivel de alta definición con Doppler color, aplicando mediciones de ecocardiografía fetal avanzada, cuyo estudio se corroboró de manera postnatal, cabe mencionar que no se tiene estudio genético de todos los pacientes por la edad gestacional tardía de referencia. Se revisaron 28 expedientes clínicos en los que se recabó datos maternos como edad, paridad y factores de riesgo. Finalmente se estudió la evolución de las CC mediante un seguimiento de los casos hasta el final del periodo neonatal y se analizó el impacto de la presencia de CRX sobre su pronóstico perinatal.

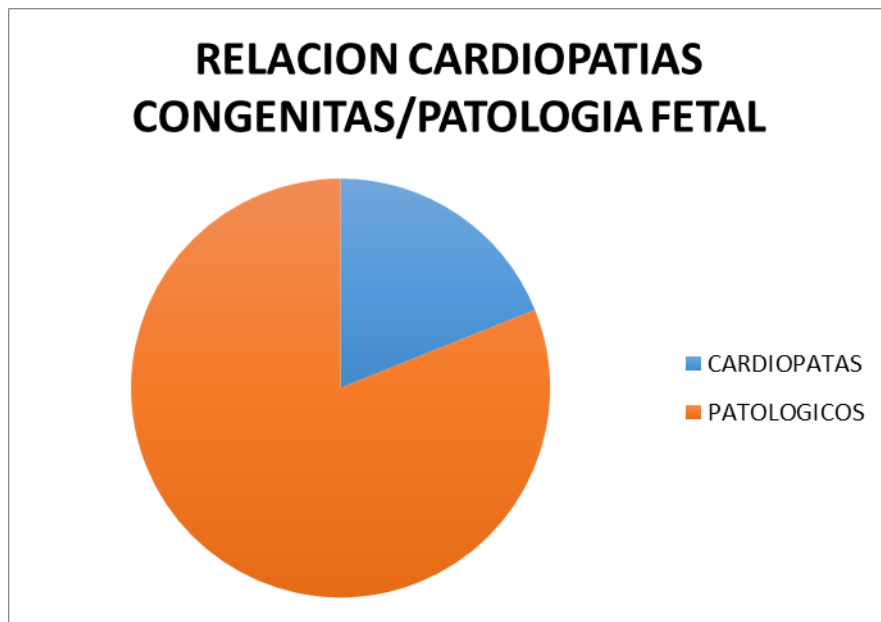
RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizaron 3650 ultrasonidos de segundo nivel de alta definición en el servicio de medicina materno fetal, durante ese mismo periodo se diagnosticaron y evaluaron 120 pacientes con patología fetal de los cuales 28 fetos resultaron con cardiopatía (23%), la mayoría de los casos (27; 96%) fueron remitidos desde otros hospitales de primer y segundo nivel para su evaluación

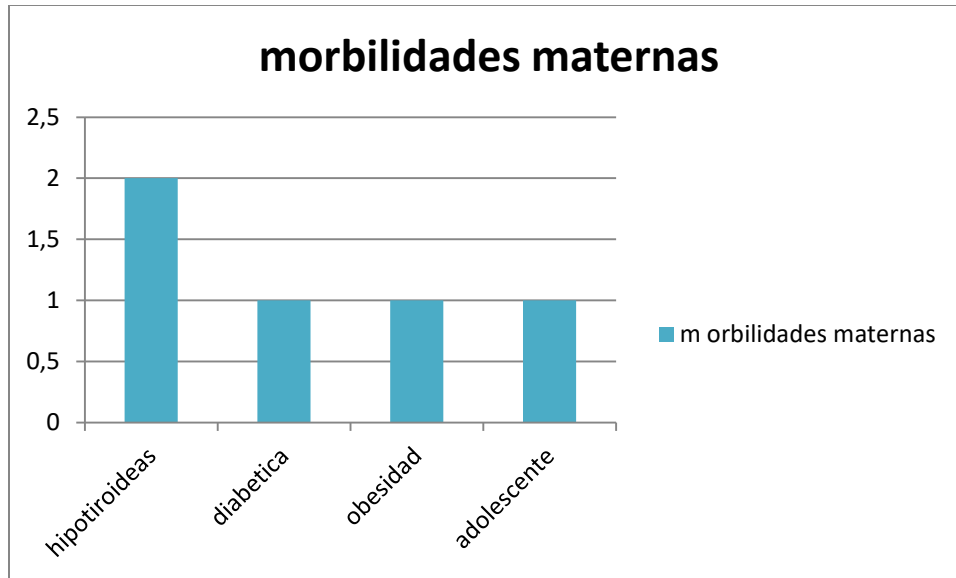




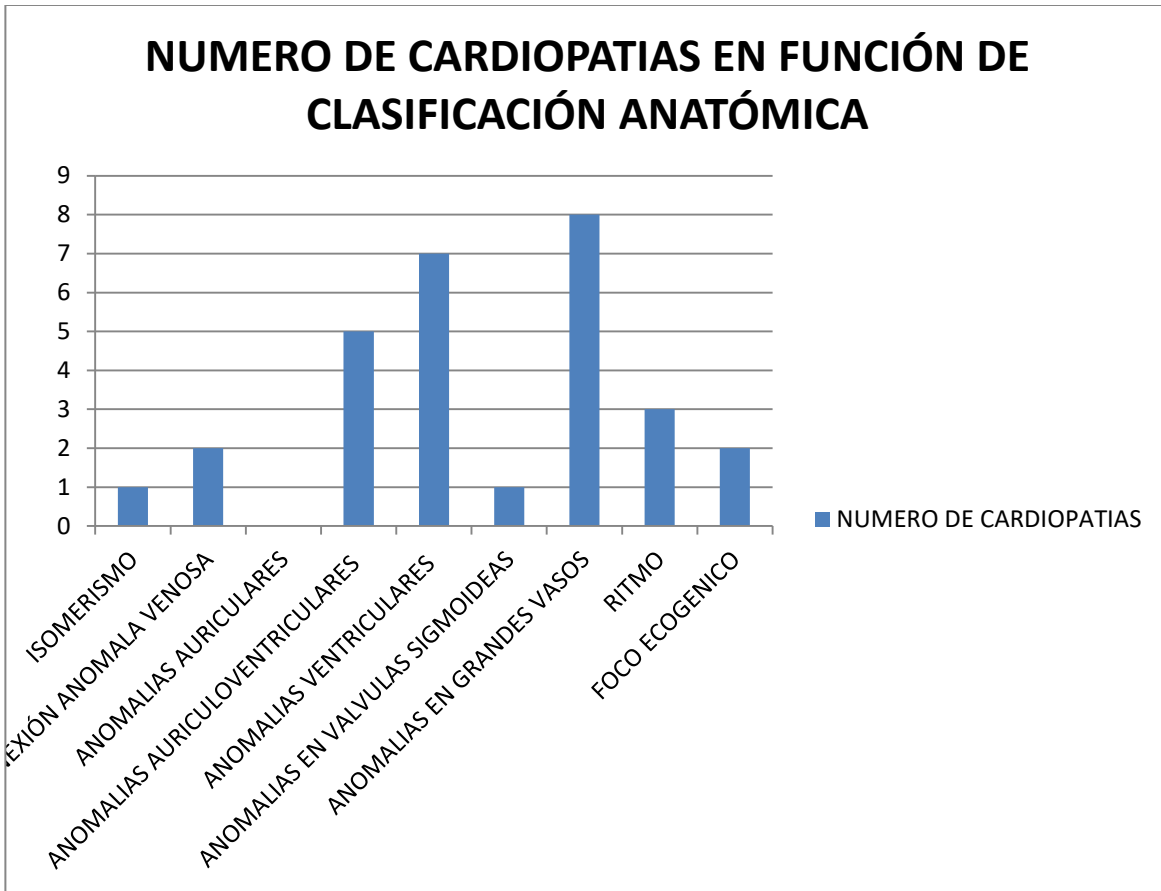
Siendo el principal motivo de referencia la sospecha de CC (19; 67,8%).



La edad materna media fue de 27.3 años, con ciertas condiciones de embarazo de alto riesgo como diabetes pregestacional descontrolada hipotiroidismo, obesidad y adolescente.



La edad gestacional promedio al diagnóstico fue 28 semanas, La precisión diagnóstica alcanzó un 96% y la CC más frecuentemente diagnosticada según la clasificación anatómica fue el grupo de las anomalías de grandes vasos con 8 casos que corresponde al 28% seguida de con el 25% las anomalías ventriculares en las que se engloban defectos en septo interventricular, ventrículo único, y miocardiopatías.



El análisis del cariotipo fetal se realizó prenatalmente en 4 casos con resultados de cromosomopatía como trisomía 13 con traslocación robertsoniana, trisomía 21, monosomía del X y trisomía 1.

La tasa de cromosomopatía en el total de la serie fue del 14% siendo la más frecuentes la T21, T13, T18 y monosomía de X

El análisis por subgrupos demostró que estas eran especialmente frecuentes en algunas CC como el CI. Esta relación es especialmente importante para ciertas CC como los isomerismos, la CoAo, la AT, el SVIH o el EBSTEIN/DT en las que no se observó ninguna CRX cuando su presentación era aislada, o en otras como la DSVD y la CIV en las que la ausencia de hallazgos asociados supuso una disminución del riesgo de 16,67 y 6,66 veces respectivamente. El análisis de la anatomía cardíaca permitió identificar otros factores de riesgo de CRX en algunos grupos de CC.

DISCUSIÓN

En 2013 en México, las anomalías congénitas fueron responsables del 24% de la mortalidad infantil y CC representó el 55% del total de muertes por anomalías congénitas en niños menores de 1 año de edad ⁽³⁹⁾. De 1998 a 2013, un aumento significativo (24.8%) en la mortalidad por CC entre niños menores de 1 año de edad fueron detectados. Y para el año 2013, la tasa de mortalidad por CC para los niños menores de 1 año de edad fueron 146.4 por 100,000 nacimientos 3.5 veces más alto que el reportado para los EE. UU. de 1999 a 2006 (41.5 por 100,000 nacimeintos). Dos estudios interesantes que han investigado la mortalidad infantil por CC en México también muestra que está en aumento. Sin embargo, uno de estos solo incluyeron municipios mexicanos que presentan alta mortalidad por enfermedades congénitas y el otro no incluyó CC correspondiente a la Clasificación Internacional Enfermedades (CIE-10) código Q25 (anomalías congénitas de las grandes arterias), que constituye una proporción significativa (11.5%) de muertes por CC entre niños menores de 1 año de edad. Estos estudios tampoco incluyeron información actualizada de la última década en México, ni incluyeron un análisis detallado de las causas específicas de CC o la edad de la muerte. Por lo tanto, la información provista por el trabajo aquí es muy importante porque da una información actual y completa panorama nacional de este problema de salud pública. También es notable que la mortalidad por CC aumentó aproximadamente 150 a 180% en algunos de los estados. Esta información es importante para mejorar la planificación relacionada con los servicios de salud a fin de abordar la demanda creada por este grave problema de salud pública. Además, es importante realizar estudios epidemiológicos para comprender el alto riesgo de CC observada en ciertos áreas geográficas. En 2013, el 52% de las muertes por CC ocurrieron en la Ciudad de México y cinco estados es interesante que los estados de bajos ingresos (Guerrero, Oaxaca, Chiapas y otros) tuvieran menores tasas de mortalidad por CC que los estados con un mayor producto interno bruto per cápita (Ciudad de México, Estado de México, Campeche). Esto podría estar relacionado con la presencia de alto riesgo factores genéticos o ambientales en los últimos estados o, alternativamente, podría representar un subregistro de muertes en estados con menos recursos. Un estudio de Hernandez et al ⁽⁴⁰⁾ detectó que el 22.6% (95% intervalo de confianza (IC): 12.3-36.2) de muertes entre niños menores de 5 años de edad la edad no fue reportada en los municipios mexicanos con un índice de desarrollo humano muy bajo. Aunque no tenemos una explicación clara de la tendencia observada en la mortalidad por CC, el riesgo los factores asociados con CC están en aumento en México. Por ejemplo, diabetes y toxicomanías ambos conocidos por estar asociados con la CC son más prevalentes ahora en mujeres en edad reproductiva que hace 10 años. Además, el número de especialistas por habitante ha aumentado en los últimos años; por lo tanto, es posible que las muertes por CC que previamente no se detectaron ahora se diagnostican y registran como causas de mortalidad infantil. Esto merece más investigación. Mientras tanto, se deben promover los factores que reducen el riesgo de CC. Estas incluyen: consumo perinatal de ácido

fólico; evitar fumar, el alcohol y las drogas por la madre; control de la obesidad materna y la diabetes; y evitar comenzar a tomar medicamentos al inicio del embarazo (ciertos tipos de analgésicos y medicamentos que se ha demostrado que son teratogénicos).

Causas de muerte

Las principales causas de muerte por CC se deben a su prevalencia y letalidad. En México, CC con shunt de izquierda a derecha fueron las principales causas de mortalidad entre los niños menores de 1 año de edad en 2013. Aunque las CC con shunt de izquierda a derecha no son más severas que otros tipos, son más prevalentes. El ductus arterioso persistente fue la principal causa de mortalidad por CC. Aunque es sabido que el ductus arterioso permeable podría ser una manifestación fisiológica de prematuridad extrema, cuando un certificado de defunción lo indica como causa de muerte, se debe claramente a una patología problema que habría recibido tratamiento. Como se ha identificado en diferentes poblaciones, el ductus arterioso permeable es un problema de salud pública. Estudios de prevalencia a nivel global y en otros países han informado que el ductus arterioso permeable se encuentra entre las tres causas principales de enfermedad cardíaca congénita. Esto indica la importancia del ductus arterioso persistente durante el primer año de vida incluso en países desarrollados. En un informe sobre México por Cervantes-Salazar et al ⁽⁴¹⁾ el conducto arterioso permeable y defectos del tabique ventricular fueron los CC que con mayor frecuencia requirió una intervención quirúrgica, según el Registro Mexicano de Cirugía cardíaca pediátrica. Los defectos del tabique ventricular se convirtieron en una causa cada vez más importante de mortalidad por CC en el tiempo, representando la segunda tasa más alta (5.8 / 100,000 por nacimientos) para el año 2013, esta patología también debería ser dirigido globalmente, ya que la mortalidad no debería ser alta cuando se detecta temprano y se maneja adecuadamente. Las cardiopatías cianóticas, como conexiones ventriculoarteriales discordantes y defectos obstructivos del corazón izquierdo, como la hipoplasia del ventrículo izquierdo y la coartación de la aorta, son las seis principales causas de mortalidad por CHD. Los últimos son CC complejos que requieren servicios especializados como unidad de cuidados intensivos y podría estar asociado con peores resultados. Esto es especialmente cierto para el ventrículo izquierdo hipoplásico, que es la principal causa de mortalidad por CC entre niños menores de 1 año de edad en los EE. UU., con una tasa de mortalidad de 8.6 / 100,000 nacimientos.

Edad al morir

En el año 2013, un total de 3,593 muertes por CC ocurrieron en México, aproximadamente 10% ocurrió el primer día de vida. El análisis de las causas de muerte durante los primeros 24 horas descubrieron que aproximadamente el 90% no tenía un diagnóstico específico, lo cual es motivo de preocupación.

Para aquellos que sí tenían un diagnóstico, hipoplasia ventricular izquierda, ductus arterioso permeable, discordancia en la conexión ventriculoarterial y la atresia de la válvula pulmonar fueron las principales causas. La falta de un diagnóstico específico es una debilidad importante en nuestro sistema de información hospitalaria y, por lo tanto, debe alentarse el diagnóstico prenatal y postnatal temprano en las primeras horas de vida. Esto debe incluir un examen físico completo y un examen universal para detectar CC usando pulso oximetría, un procedimiento no invasivo que se utiliza cada vez más

para el diagnóstico oportuno de CC. La CC mayor si se puede diagnosticar durante el período prenatal, lo que brinda la oportunidad planificar adecuadamente el tratamiento postnatal para estos pacientes. En una revisión sistemática de la literatura realizado por Holland et al, los recién nacidos con un diagnóstico prenatal de críticos enfermedad cardíaca congénita fueron significativamente menos propensas a morir antes de la cirugía cardíaca planificada que aquellos con un diagnóstico posnatal comparable (OR, 0.26, IC 95%: 0.08-0.84). También un artículo reciente publicado por Eckersley et al este estudio informó una mortalidad más alta para el diagnóstico tardío que para diagnóstico precoz (27% vs 16%, respectivamente, $p < 0,04$). El ductus arterioso permeable fue la principal causa de muerte por CC durante el período neonatal. Las principales causas de CC durante el período post-neonatal fueron defectos septales ventriculares, persistencia ductus arterioso y coartación de la aorta. Un diagnóstico específico de la causa de la muerte durante en estos períodos faltaban en más de la mitad de los casos. Esto puede indicar una falla de manera adecuada de completar el certificado de defunción o una falla de diagnóstico mediante ecocardiografía. Estos problemas necesitan mejorarse para comprender la epidemiología de la mortalidad por CC en México.

El número de muertes por CC por día reportadas para diferentes edades indica la importancia de la primera semana de vida como un período crítico, es cuando ocurre la mayoría de las muertes por CC y particularmente el primer día de vida. Esta situación debería permitir a los equipos de salud diseñar y planificar estrategias para determinar diagnósticos durante prenatal y neonatal temprano para proporcionar atención efectiva y oportuna. Para mejorar la esperanza de vida de los pacientes con CC, se necesitan unidades modernas de cuidados intensivos, así como personal de salud capacitado. Finalmente, la implementación de un buen sistema de referencia hospitalaria es importante.

Factores asociados con la mortalidad

Se identificaron factores asociados con la mortalidad por CC que indican los determinantes sociales de salud que deben abordarse para mejorar la supervivencia infantil. Mientras que 6.8% de los nacimientos ocurrió en el hogar o en otros sitios no institucionales, aproximadamente el 25% de los niños menores de 1 año de edad que murieron de una CC en 2013 nacieron en este entorno y las probabilidades de morir de CC fueron más bajas para los nacimientos en hospitales privados que para aquellos que nacieron en el hogar y en Instituciones públicas. Este hecho nos lleva a enfatizar la importancia de implementar la recomendación de la OMS para examinar a los bebés nacidos en el hogar lo antes posible durante los primeros 24 horas de vida, y tener tres controles más a partir de entonces. También es importante promover la institucionalización nacimientos y comprender la brecha entre los resultados en las instituciones públicas y privadas. Los mejores resultados en las instituciones privadas podrían explicarse por un mejor nivel socioeconómico y un mejor estado de salud de la población que utiliza centros privados, o que estos hospitales puede usar mejores prácticas para diagnosticar y tratar CC. Además, vivir en un área rural se asoció con 2,35 veces más probabilidades de morir por CC en comparación con los niños que viven en áreas urbanas. Estas diferencias demuestran la importancia de realizar análisis regionales. Y finalmente, ser un masculino es un factor de riesgo biológico no modificable

que se asoció con una mayor mortalidad. Las estrategias nacionales deben enfocarse en estas poblaciones vulnerables en el país y proporcionar más inversión e infraestructura para hospitales públicos, así como eliminar las barreras sociales para acceder a los servicios de salud. También se deben realizar estudios para determinar si las áreas rurales presentan más exposición a factores que pueden aumentar el riesgo de CC.

Conocimiento y competencias para el diagnóstico de CC

CONCLUSIONES

En México, la CC presenta un grave problema de salud pública y ha aumentado en los últimos años, como está ocurriendo en varios países en desarrollo. Se necesita investigación para entender este hallazgo. La persistencia del ductus arterioso y otras enfermedades del corazón con cortocircuito de izquierda a derecha son las principales causas de muerte entre los niños menores de 1 año con CC. El período neonatal es la etapa en la que ocurren la mayoría de las muertes infantiles por CC.

También es necesario mejorar la detección temprana y el monitoreo epidemiológico de CC en México. Vincular el sistema de información de salud con los datos de los certificados de defunción y de nacimiento es indispensable.

Por último, es importante que el sistema de salud de México promueva la salud preconcepcional y perinatal integral a las visitas médicas recomendadas por la OMS.

El asesoramiento prenatal ante el diagnóstico de una CC debe realizarse de manera individualizada de modo que el análisis de los datos que aporta la exploración ecográfica permite matizar tanto la información pronóstica como el manejo de la CC. Así, aunque la información del cariotipo en estos pacientes puede ser de enorme relevancia, la realización un estudio citogenético prenatal debería dejar de ser una recomendación sistemática, pudiéndose evitar los riesgos de la técnica invasiva en un número considerable de casos.

Referencias

- 1.- Galindo, Gratacós, Martínez: *Cardiología Fetal*, Marbán 2015 págs. 1-7
- 2.- Langman J. *Medical embryology*. 2a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1969
- 3.- Ernst LM. Heart and blood vessels. En: Ernst LM, Ruchelli ED, Huff DS, editors. *Color atlas of fetal and neonatal histology*. New York: Springer; 2011: 3-18. 13.
- 4.- García-Cavazos R, Gómez-Saviñón VG. Embriogénesis cardiovascular. En: Ruesga-Zamora EA, Saturno-Chiu G, editores. *Cardiología*. 2a ed. México: Manual Moderno; 2011: 55-60. 14.
- 5.- Baldwin HS, Dees E. Embriology and physiology of the cardiovascular system. En: Gleason CA, Devaskar SV, editors. *Avery's diseases of the newborn*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012
- 6.- Gowda SR, Gawde HM, Hyderi A, Savitha MR, Krishnamurthy B, Karat SC, et al. Chromosomal Anomalies and Congenital Heart Disease in Mysore, South India. *Int J Hum Genet* 2010;10:131-9.
- 7.- Snarr BS, Wessels A, McQuinn T. Cardiovascular development. En: Polin RA, Fox WW, Abman SH, editors. *Fetal and neonatal physiology*. 4a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011: 696-704.
- 8.- De la Cruz MV, Markwald RR, editors. *Living morphogenesis of the heart*. Boston: Birkhauser; 2000.
- 9.- Harvey RP, Rosenthal N, editors. *Heart development*. San Diego: Academic Press; 1999.
- 10.- Clark EB, Nakazawa M, Takao A, editors. *Etiology and morphogenesis of congenital heart disease: Twenty years of progress in genetics and developmental biology*. Armonk, NY: Futura Publishing; 2000.
- 11.- Reyes-Téllez GJ, López-Cuellar MR, Díaz-Araújo AE. División anatómo-embriológica de los ventrículos. Concepto que debe incorporarse en la enseñanza de la anatomía. *Rev Mex Cardiol* 2003; 14(2): 61-3.
- 12.- Sizarov A, Ya J, de Boer BA, Lamers WH, Christoffels VM, Moorman AFM. Formation of the building plan of the human heart. Morphogenesis, growth and differentiation. *Circulation* 2011; 123: 1125-35.

- 13.- Module 16. Cardiovascular system. Embriology. Universidad de Fribourg, Laussane, accesado el 15 03 2012. <http://www.embriology.ch/anglais/pcardio/objetcardio01.html>
- 14.- Sedmera D, McQuinnn T. Embryogenesis of the heart muscle. *Heart Failure Clin* 2008; 4: 235-45.
- 15.- Abdulla R, Blew GA, Holterman MJ. Cardiovascular embryology. *Pediatric Cardiol* 2004; 25: 191-200.
- 16.- Moorman AEM, Brown N, Anderson RH. Embriology of the heart. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernobsky G, editors. *Pediatric cardiology*. 3a ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010: 37-55.
- 17.- Moorman AF, Christoffels VM. Cardiac chamber formation: development, genes, and evolution. *Physiol Rev* 2003; 83: 1223-67.
- 18.- Asami I. Partitioning of the arterial end of the embryonic heart. In: Van Praagh R, Takao A, editors. *Etiology and morphogenesis of congenital heart disease*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing; 1980: 51.
- 19.- Kirby ML. *Cardiac development*. New York: Oxford University Press; 2007.
- 20.- Wellman C, McNulty JA. Desarrollo del corazón. <http://www.mainframeheartdevelopment.mht>.
- 21.- Ahmad F, Seidman JG, Seidman CE. The genetic basis for cardiac remodeling. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005; 6: 185-92.
- 22.- Gourdie RG, Harris BS, Bond J, Justus C, Hewett KW, O'Brien TX et al. Development of the cardiac pacemaking and conduction system. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2003; 69: 46-57.
- 23.- Arteaga-Martínez M, Gallegos-Serrano SP. Desarrollo del sistema de conducción. México. *Departamento de Embriología*, UNAM; 2010. 33.
- 24.- Kamino K. Optical approaches to ontogeny of electrical activity and related functional organization during early heart development. *Physiol Rev* 1991; 71: 53-91
- 25.- Chuck ET, Freeman DM, Watanabe M, Rosenbaum DS. Changing activation sequence in the embryonic chick heart. Implications for the development of the His-Purkinje system. *Circ Res* 1997; 81: 470-6.

- 26.-Reckova M, Rosengarten C, deAlmeida A, Stanley CP, Wessels A, Gourdie RG et al. Hemodynamics is a key epigenetic factor in development of the cardiac conduction system. *Circ Res* 2003; 93: 77-85.
- 27.- Rentschler S, Vaidya DM, Tamaddon H, Degenhardt K, Sassoon D, Morley GE et al. Visualization and functional characterization of the developing murine cardiac conduction system. *Development* 2001; 128: 1785-92.
- 28.- Myers DC, Fishman GI. Toward an understanding of the genetics of murine cardiac pacemaking and conduction system development. *Anat Rec* 2004; 280A: 1018-21.
- 29.- Sedmera D. Development of cardiac conduction system in mammals. *J Appl Biomed* 2007; 5: 115-23.
- 30.- Moorman AF, Christoffels VM. Cardiac chamber formation: development, genes, and evolution. *Physiol Rev* 2003; 83: 1223-67
- 31.- Moskowitz IP, Pizard A, Patel VV, Bruneau BG, Kim JB, Kupersmidt S et al. The T-Box transcription factor Tbx5 is required for the patterning and maturation of the murine cardiac conduction system. *Development* 2004; 131: 4107-16.
32. Kokubo H, Tomita-Miyagawa S, Hamada Y, Saga Y. Hesr1 and Hesr2 regulate atrioventricular boundary formation in the developing heart through the repression of Tbx2. *Development* 2007; 134: 747-55.
- 33.- Lyons I, Parsons LM, Hartley L, Li R, Andrews JE, Robb L et al. Myogenic and morphogenetic defects in the heart tubes of murine embryos lacking the homeobox gene Nkx2-5. *Genes Dev* 1995; 9: 1654-66.
- 34.- Harris BS, Spruill L, Edmonson AM, Rackley MS, Benson DW, O'Brien TX et al. Differentiation of cardiac Purkinje fibers requires precise spatiotemporal regulation of Nkx2-5 expression. *Dev Dyn* 2006; 235: 38-49.
- 35.- Jay PY, Harris BS, Maguire CT, Buerger A, Wakimoto H, Tanaka M et al. Nkx2-5 mutation causes anatomic hypoplasia of the cardiac conduction system. *J Clin Invest* 2004; 113: 1130-7.
- 36.- Gourdie RG, Wei Y, Kim D, Klatt SC, Mikawa T. Endothelin induced conversion of embryonic heart muscle cells into impulseconducting Purkinje fibers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6815-8.
- 37.- Takebayashi-Suzuki K, Yanagisawa M, Gourdie RG, Kanzawa N, Mikawa T. *In vivo* induction of cardiac Purkinje fiber differentiation by coexpression of preproendothelin-1 and endothelin converting enzyme-1. *Development* 2000; 127: 3523-32.

38.- Torres-Cosme JL, Rolón-Porras C, Aguinaga-Ríos M, Acosta-Granado PM, ReyesMuñoz E, Murguía-Peniche T (2016) Mortality from Congenital Heart Disease in Mexico: A Problem on the Rise. PLoS ONE 11(3): e0150422. doi:10.1371/journal.pone.0150422

39.- Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Sistema Nacional de Información en Salud. Bases de datos: Defunciones [Internet]. Available: <http://www.dgis.salud.gob.mm/contenidos/basesdedatos/estandar.html>. Accessed: 1 September 2015.

40.- Hernandez B, Ramirez-Villalobos D, Duarte MB, Corcho A, Villarreal G, Jimenez A, et al. [Underreporting of deaths in children and birth certification in a representative sample of the 101 municipalities with lowest human development index in Mexico]. Salud Publica Mex. 2012; 54(4):393–400. Epub 2012/07/ 27. PMID: [22832831](#).

41.- Cervantes-Salazar J, Calderon-Colmenero J, Ramirez-Marroquin S, Palacios-Macedo A, Bolio-Cerdan A, Vizcaino Alarcon A, et al. [Pediatric cardiovascular surgical data base registry in Mexico. First report]. Revista de investigacion clinica; Hospital de Enfermedades de la Nutricion. 2013; 65 (6):476–82. Epub 2014/04/02