

Pregunte a los expertos

¿Cuál es la importancia de las cardiopatías en el conjunto de los defectos congénitos?

Dras. Daniela F. Montanari* y María G. Obregon**

¿Cuán frecuentes son las cardiopatías congénitas?

Las cardiopatías congénitas (CC) abarcan un amplio espectro de malformaciones que afectan la estructura de las cavidades cardíacas y de los grandes vasos adyacentes.¹ Se describen entre los defectos congénitos más comunes y se destacan como causa de muerte prenatal, neonatal e infantil en pacientes con malformaciones.²

Su frecuencia general oscila entre 5 a 8 cada 1.000 nacidos.^{2,3} Se aclara que la incidencia para cada tipo de defecto varía ampliamente según el método de diagnóstico, por lo que es útil para su detección el ecocardiograma bidimensional doppler color. Muchas CC pueden detectarse antes del nacimiento.¹ En Argentina, el registro del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) informa una incidencia de CC de 3,34 por 1.000 nacidos vivos.

La comunicación interventricular (CIV) es la más frecuente, representa casi la mitad de todas las cardiopatías y muchas veces es la más inocua como cardiopatía aislada.¹

¿Predominan las cardiopatías aisladas o asociadas a otras anomalías congénitas?

El 70% de los casos ocurre de manera aislada;²⁻⁴ no obstante, todos los tipos de cardiopatías pueden formar parte de síndromes o asociaciones con defectos múltiples y etiología diversa.¹⁻⁴ Un paso fundamental para el diagnóstico consiste en establecer si se trata de una CC aislada o asociada a otras anomalías, ya que esto es lo que no sólo permite su óptimo manejo terapéutico, sino también el asesoramiento familiar adecuado.

La anamnesis, la confección detallada del árbol genealógico y el examen físico

completo y sistematizado del paciente son herramientas tan útiles y necesarias como los estudios complementarios específicos.

La historia prenatal y el estado de salud materno permiten detectar factores teratogénicos como drogas, tóxicos (alcohol), sustancias medicamentosas (litio, antiepilépticos, ácido retinoico), enfermedades maternas (diabetes, lupus eritematoso sistémico, fenilcetonuria, epilepsia) e infecciones intrauterinas (rubéola, citomegalovirus) relacionados con la aparición de CC. También el antecedente de abortos espontáneos recurrentes, principalmente del primer trimestre, constituye un dato valioso que orientaría hacia anomalías cromosómicas estructurales como causa de CC en síndromes más complejos.²

El árbol genealógico demuestra la importancia de la historia familiar y ofrece diferentes patrones según se trate de una CC multifactorial o mendeliana recesiva o dominante; por ejemplo, el antecedente de un familiar con CC, principalmente la madre.

El examen físico del paciente es un elemento de suma utilidad, ya que no sólo atenderá a los signos y síntomas propios de la patología cardiovascular (soplo, disnea, cianosis, retraso de crecimiento, asimetría de pulsos, etc.), sino que también deberá ser eficaz en la detección de dismorfias, malformaciones, retraso en la adquisición de pautas, conductas bizarras, parecido familiar, etc.^{4,5}

Entre los exámenes complementarios se destacan, en primer término, los relacionados con la investigación de la CC (evaluación clínica cardiovascular, tele-radiografía de tórax, ECG, ecocardiograma bidimensional doppler color, cateterismo y RMN) pero también serán de importancia aquéllos destinados a detectar y caracterizar anomalías asociadas según el fenotipo del paciente. Por ejemplo, en un

* Médica Genetista del Instituto de Maternidad "Nuestra Señora de las Mercedes" y del Hospital del "Niño Jesús" de San Miguel de Tucumán.
** Médica Genetista. Grupo de Genética de la SAP.

paciente con síndrome de Noonan se debe realizar ecografía renal; en uno con síndrome de Williams, ecografía doppler de arterias renales; en uno con síndrome de Ivemark, ecografía abdominorrenal para detección de bazo y corpúsculos de Howell Jolly para función esplénica. El fenotipo externo del paciente, como cada una de las anomalías detectadas en los diferentes órganos y sistemas, aporta elementos para el diagnóstico específico y los diagnósticos diferenciales del caso.^{4,5}

En general, los defectos cardíacos aislados no complejos pueden ser de escasa repercusión clínica y detectarse muchos años después del nacimiento. La situación opuesta corresponde a las CC aisladas complejas o asociadas a otras anomalías, que no sólo se hacen evidentes en el período neonatal sino que además comprometen la calidad de vida o la supervivencia del paciente a corto y mediano plazo.²

Se destaca que, en los últimos años, los progresos diagnósticos y terapéuticos, clínicos y principalmente quirúrgicos, han prolongado notablemente la supervivencia de este grupo de pacientes, con una disminución notable del índice de mortalidad y aumentado su importancia en cuanto a prevalencia, seguimiento a mediano y largo plazo y posibilidad reproductiva de los afectados; esto último evidencia el origen mendeliano (heredofamiliar) de algunas CC aisladas.⁴

¿Cuáles son las causas más frecuentes relacionadas con la aparición de este grupo de defectos?

Si se considera la patogenia de la CC se pueden establecer los siguientes grupos:

- CC por anomalía de migración de tejido ectomesenquimático, con defecto de migración de células derivadas de la cresta neural y del mesénquima adyacente; por ejemplo, tetralogía de Fallot, CIV y transposición de grandes arterias, anomalías relacionadas con la microdelección del brazo largo del cromosoma 22 (del 22 q11).
- CC por alteración hemodinámica intracardíaca: el flujo hemático embrionario tiene un efecto "modelador" que regula el desarrollo de la masa miocárdica, la estructuración de las fibras, la dimensión de las cámaras cardíacas y el calibre de los vasos sanguíneos; por ejemplo, CIV

perimembranosa y corazón izquierdo hipoplásico.

- CC por defecto de muerte celular programada: por ejemplo, CIV muscular y anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide.
- CC por falta de señal entre las células endocárdicas y la matriz extracelular: por ejemplo, defecto de almohadillas endocárdicas, CIA tipo ostium primum, CIV y canal AV.
- CC por anomalía del crecimiento direccionado: por ejemplo, retorno venoso pulmonar anómalo parcial o total y cor triatriatum.
- CC por anomalía de "loop" (giro) y de situs (localización): por ejemplo, situs inverso total y transposición de grandes arterias.⁶

Al considerar la etiología se destacará en primer término su heterogeneidad y luego se dirá que según la causa pueden clasificarse en cardiopatías de origen:

- **Teratogénico:** (2 al 4% de todas las CC): CC producidas por consumo materno de alcohol, litio, ácido retinoico, antiepilépticos durante la gestación; enfermedades maternas: diabetes (DBT), lupus eritematoso sistémico (LES), fenilcetonuria (FCU), rubéola, citomegalovirus, etc.
- **Multifactorial:** (70 al 75%): CC surgidas de la interacción entre factores genéticos predisponentes (poligenia, es decir, varios genes con efecto aditivo, heredados de los padres) y factores ambientales determinantes de la aparición de la anomalía. El modelo de herencia multifactorial se caracteriza porque los factores predisponentes se distribuyen en la población general siguiendo una curva normal (campana de Gauss) y desarrollan el fenotipo patológico cuando, por la influencia ambiental, se supera un determinado umbral empíricamente establecido. La agregación familiar y el predominio según el sexo del afectado destacan el peso del factor genético como elemento predisponente. En general, la CC de origen multifactorial se presenta aislada y su riesgo de recurrencia familiar (o sea, que aparezcan otros afectados en la hermandad o en la descendencia) aumentará si se trata de una anomalía frecuente en la población general (por ejemplo, CIV), si hay otros afectados en la familia y cuanto más cer-

cano sea el grado de parentesco entre ellos. Respecto de los factores ambientales, algunos autores, aunque a partir de un número limitado de casos, destacan la importancia del ácido fólico en la prevención de algunas CC (defectos de conotruncales, CIA y CIV), por lo que podría considerarse el déficit de esta vitamina o su escaso aprovechamiento metabólico como factor de riesgo.^{5,7,8}

- **Génico** (4 al 7%): CC ocasionadas por la mutación en un único gen (monogénicas); pueden corresponder a CC aisladas o a síndromes con CC. En este grupo se destacan las CC aisladas de herencia mendeliana autosómicas dominantes o recesivas (menos del 1%) y las CC sindrómicas (4 al 7%). Por ejemplo: CC aisladas de patrón autosómico dominante: anomalía de Ebstein familiar dominante, estenosis de aorta supra valvular y canal AV dominante. CC aisladas de patrón autosómico recesivo: anomalía de Ebstein familiar recesiva, atresia pulmonar recesiva. CC sindrómicas: síndromes de Noonan, cardiofaciocutáneo, Holt Oram, Marfan, esclerosis tuberosa, Kabuki, etc.⁵
- **Cromosómico** (8 al 12%): anomalías cromosómicas numéricas y estructurales dan origen a síndromes con CC. Por ejemplo: anomalías numéricas: síndromes de Down (trisomía 21), Patau (trisomía 13), Edwards (trisomía 18), Turner (monosomía X). Anomalías estructurales: síndromes de Wolf (delección del brazo corto del cromosoma 4), cri du chat (delección del brazo corto del cromosoma 5); Di George y velocardiofacial (microdelección del brazo largo del cromosoma 22); Williams (microdelección del brazo largo del cromosoma 7).⁵
- **Desconocido** (5 al 8%): síndromes de Ivemark, síndromes de Goldenhar o espectro facioauriculovertebral, asociación CHARGE, asociación VACTERL.⁵

¿Cuáles son las cardiopatías aisladas más frecuentes entre las de origen multifactorial?

Tipo de cardiopatía	Incidencia en nacidos vivos
CIV (aislada)	1 en 800
Ductus persistente (RN término)	1 en 1.200
Anomalía de retorno venoso	1 en 2.000
Tetralogía de Fallot	1 en 2.000
Estenosis pulmonar	1 en 2.000
CIA tipo ostium secundum	1 en 2.300
Coartación de aorta	1 en 2.500
Estenosis aórtica	1 en 3.000
Transposición de grandes arterias	1 en 3.500
Dextrocardia	1 en 10.000
Tronco arterioso	1 en 30.000
Anomalía de Ebstein	1 en 30.000

Cuadro modificado de Riopel D. año 1993.¹

¿Cuáles son las cardiopatías más frecuentes en pacientes con síndromes cromosómicos, génicos y teratogénicos?

Anomalía cromosómica	Porcentaje con CC	Tipo de CC predominante
Trisomía 21 Down	40%	Canal AV y CIV
Trisomía 13 Patau	80 a 90%	CIV y CIA
Trisomía 18 Edwards	85%	CIV y ductus persistente
Monosomía X Turner	50 a 60%	Coartación de aorta
Delección 4p Wolf	50 a 60%	CIV y CIA
Microdelección 22q *	80 a 95%	Defectos de conotruncos, t. Fallot
S. Williams (microdel 7q)	70%	Estenosis aórtica supra valvular y pulmonar

* Síndrome velocardiofacial y de Di George.

Cuadro modificado de Marino B. et al y Riopel D. años 1995 y 1993.^{1,5}

Anomalía génica	Porcentaje con CC	Tipo de CC predominante
S. de Noonan	65%	Estenosis pulmonar
S. cardiofacio cutáneo	77%	CIA y estenosis pulmonar
S. de Holt Oram	85 a 99%	CIV y CIA
S. de Ellis van Creveld	50%	CIA y canal AV
S. de Cornelia de Lange	25%	CIV y CIA
S. de Kabuki	30%	Canal AV, CIA y CIV
Esclerosis tuberosa	30%	Rabdomioma cardíaco

Cuadro modificado de Marino B. et al y Riopel D. años 1995 y 1993.^{1,5}

Asociaciones	Porcentaje con CC	Tipo de CC predominante
S. de Ivemark	40-100%	Dextrocardia, transposición de grandes arterias
S. de Goldenhar	30 a 50%	T. de Fallot, CIV y CIA
Asociación VACTERL	53%	CIV y CIA
Asociación CHARGE	80%	T. de Fallot, ductus persistente, CIA, CIV, canal AV

Cuadro modificado de Marino B. et al y Riopel D. años 1995 y 1993.^{1,5}

Teratógenos	Porcentaje con CC	Tipo de CC predominante
Rubéola fetal	35%	Ductus persistente, CIA, CIV y defectos miocárdicos
Diabetes materna	1 a 5%	CIV y CIA
Fenilcetonuria materna	15%	Coartación aorta, CIA y CIV
Lupus materno	20 a 40%	Bloqueo AV
Embriopatía por ácido retinoico	60%	Defecto conotruncal, t. Fallot, CIV, VI hipoplásico
Alcoholismo fetal	50%	CIV y CIA
Antiepilépticos	1 a 2%	Coartación aorta, VI hipoplásico, CIV, CIA,

Cuadro modificado de Marino B. et al y Riopel D. años 1995 y 1993.^{1,5}

¿Cómo se realiza el asesoramiento genético de este grupo de anomalías?

El primer paso para realizar un asesoramiento adecuado es establecer si se trata de una CC aislada o asociada a otras anomalías. Si se trata de una CC aislada, a partir del tipo de CC, el árbol familiar y demás elementos

aportados por la anamnesis se podrá establecer su origen multifactorial o mendeliano. Las CC aisladas multifactoriales se asesoran con un riesgo de recurrencia (RR) general de 3% para cada próximo embarazo de la pareja, siempre que haya un único afectado en la familia. Si aumenta el número de familiares afectados y su parentesco es cercano, el riesgo se incrementará, como así también si la madre del paciente está afectada por la cardiopatía. En este último caso, el RR podrá ascender hasta el 16,5%, mientras que si hay tres afectados en la familia, éste podrá llegar al 25%.^{1,2}

Si se trata de CC aislada de herencia autosómica dominante (AD), el riesgo de recurrencia para cada embarazo de un progenitor afectado será de un 50%. Por ejemplo: prolapso de válvula mitral autosómico dominante; anomalía de Ebstein autosómica dominante.

Si, en cambio, la CC se transmite con patrón autosómico recesivo (AR), el riesgo de recurrencia será de un 25% para cada embarazo de progenitores portadores sanos. Por ejemplo: anomalía de Ebstein autosómica recesiva; atresia pulmonar autosómica recesiva.

Si se trata de una cardiopatía asociada a otras anomalías, su asesoramiento dependerá de si se trata de un síndrome génico, cromosómico o teratógénico o de una asociación de etiología indeterminada.

En el caso de los síndromes génicos se considerarán los patrones mendelianos:

Autosómico dominante: RR 50% para cada embarazo si uno de los progenitores presenta la entidad en cuestión. En este tipo de herencia debe tenerse en cuenta la existencia de mutaciones de novo, o sea, paciente afectado por la entidad en cuestión con padres sanos, casos en los cuales el RR es menor al 1%; por ejemplo, esclerosis tuberosa, síndrome de Marfan.

Autosómico recesivo: RR 25% para cada embarazo, debido a que ambos progenitores son portadores sanos del gen relacionado con la patología.²

En el caso de cromosomopatías dependerá de si se trata de anomalía cromosómica numérica o estructural. Las primeras son de ocurrencia esporádica, "accidental", con bajo RR, pero en aumento con el incremento de la edad materna. Por ejemplo: trisomía 21, 13 o

18. El síndrome de Turner o monosomía del cromosoma X, en cambio, generalmente es esporádico, no se relaciona con aumento de la edad materna y su RR es muy bajo. Si se trata de una anomalía cromosómica estructural, es decir, el número de cromosomas de cada núcleo celular se mantiene en 46 pero se producen intercambios (translocaciones), pérdidas de material (deleciones) o ganancia de material cromosómico (duplicaciones), el RR dependerá de si la anomalía se produjo de manera "accidental" en el cigoto, la cual tendrá un riesgo mínimo de repetición o si, en cambio, surgió a partir de una anomalía estructural balanceada transmitida desde los progenitores de manera desbalanceada hacia el cigoto. En este caso, el RR dependerá de cuáles son los cromosomas involucrados, el tamaño de los segmentos cromosómicos participantes, el grado de desequilibrio resultante y podrá alcanzar hasta un 20%.²

Se destaca que es de suma importancia realizar seguimiento prenatal con ecocardiograma bidimensional doppler color fetal en aquellos embarazos que presentan el antecedente de un hijo previo con CC o madre afectada por CC.

¿Es posible prevenir la aparición de este grupo de defectos?

La ocurrencia y recurrencia de las CC ocasionadas por teratógenos pueden prevenirse mediante el manejo adecuado de las patologías maternas: diabetes, epilepsia,

lupus eritematoso sistémico, enfermedades que ocasionan hipertermia; vacunación anti-rubeólica; educación sanitaria para evitar la automedicación, el consumo de alcohol, etc.

Con respecto a la ocurrencia y recurrencia de las CC de origen multifactorial, algunos autores sostienen que podrían disminuirse mediante el uso adecuado en tiempo y dosis, de ácido fólico por alimentos fortificados o suplementación con complejos vitamínicos.^{7,8}

El asesoramiento familiar adecuado a cada caso puede prevenir la recurrencia de las CC de origen génico y cromosómico. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Riopel D. The Heart. En: Stevenson R, Hall J y Goodman R. Human Malformations and Related Anomalies. New York: Oxford University Press 1993; 8:237-253.
2. Burn y Goodship. Congenital Heart Disease. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 3ª ed. New York: Churchill Livingstone, 1996: 767-828.
3. Marino B, et al. Cardiopatie congenite e sindrome genetiche. Italia: Mc Graw-Hill, 1995: 1-2.
4. Bricarelli F, et al. Cardiopatie congenite. Filo diretto con le malattie genetiche. UTET Periodici Telethon 2001:193-196.
5. Marino B, et al. Cardiopatie congenite e sindrome genetiche. Italia: Mc Graw-Hill, 1995:114-124.
6. Marino B, et al. Cardiopatie congenite e sindrome genetiche. Italia: Mc Graw-Hill, 1995:4-9.
7. Botto L, et al. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. Am J Epidemiol 2000;151(9): 878-84.
8. Botto L, et al. Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects. Pediatrics 1996; 98(5):911-17.