

**UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
LICENCIATURA EN MEDICINA

**PREVALENCIA DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN MENORES DE 13 AÑOS CON SÍNDROMES  
GENÉTICOS.**

HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, GUATEMALA, OCTUBRE 2017.  
TESIS DE GRADO

**CELIA ESTELA BARRIOS HERNANDEZ**  
CARNET 24008-10

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, NOVIEMBRE DE 2017  
CAMPUS CENTRAL

**UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
LICENCIATURA EN MEDICINA

**PREVALENCIA DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN MENORES DE 13 AÑOS CON SÍNDROMES  
GENÉTICOS.**

HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, GUATEMALA, OCTUBRE 2017.  
TESIS DE GRADO

TRABAJO PRESENTADO AL CONSEJO DE LA FACULTAD DE  
CIENCIAS DE LA SALUD

POR  
**CELIA ESTELA BARRIOS HERNANDEZ**

PREVIO A CONFERÍRSELE  
EL TÍTULO DE MÉDICA Y CIRUJANA EN EL GRADO ACADÉMICO DE LICENCIADA

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, NOVIEMBRE DE 2017  
CAMPUS CENTRAL

## **AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**

RECTOR: P. MARCO TULIO MARTINEZ SALAZAR, S. J.

VICERRECTORA ACADÉMICA: DRA. MARTA LUCRECIA MÉNDEZ GONZÁLEZ DE PENEDO

VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN: ING. JOSÉ JUVENTINO GÁLVEZ RUANO

VICERRECTOR DE INTEGRACIÓN UNIVERSITARIA: P. JULIO ENRIQUE MOREIRA CHAVARRÍA, S. J.

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: LIC. ARIEL RIVERA IRÍAS

SECRETARIA GENERAL: LIC. FABIOLA DE LA LUZ PADILLA BELTRANENA DE LORENZANA

## **AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

DECANO: DR. EDGAR MIGUEL LÓPEZ ÁLVAREZ

SECRETARIA: LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN

DIRECTOR DE CARRERA: MGTR. EDGAR ENRIQUE CHÁVEZ BARILLAS

**NOMBRE DEL ASESOR DE TRABAJO DE GRADUACIÓN**  
LIC. JULIO RAFAEL CABRERA VALVERDE

**TERNA QUE PRACTICÓ LA EVALUACIÓN**  
MGTR. EDGAR ENRIQUE CHAVEZ BARILLAS  
MGTR. IRVING OSWALDO PANIAGUA SOLORZANO  
MGTR. SANDRA ELIZABETH CONTRERAS LOY



Universidad  
Rafael Landívar  
Tradición Jesuita en Guatemala

Facultad de Ciencias de la Salud  
Departamento de Medicina  
Comité de Tesis

**VISTO BUENO INFORME FINAL DE TESIS  
ASESOR DE INVESTIGACION**

Guatemala, 15 de octubre de 2017

Comité de Tesis  
Departamento de Medicina  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad Rafael Landívar

Estimados miembros del Comité:

Deseándoles éxitos en sus actividades académicas regulares, me place informales que he revisado el informe final de tesis de graduación titulado: **Prevalencia de cardiopatías congénitas en menores de 13 años con síndromes genéticos**. De la estudiante **Celia Estela Barrios Hernández** con **carne N° 2400810**, el cual he acompañado desde la fase de protocolo y, hasta el momento, ha cumplido con las exigencias y procedimientos establecidos en la Guía de Elaboración de Tesis de la Licenciatura en Medicina de esa universidad.

Por lo anterior, doy mi anuencia para que dicho informe pase a consideración del Comité de Tesis para su aprobación, no teniendo de mi parte ningún inconveniente para que dicho alumno pueda continuar con el proceso establecido por la Facultad de Ciencias de la Salud, para solicitar la *defensa de tesis* del trabajo en mención.

Sin otro particular, atentamente,

**Dr. Julio Rafael Cabrera Valverde**  
Asesor de Investigación

Dr. Julio R. Cabrera V.  
MÉDICO Y CIRUJANO  
Colegiado 1527



**Orden de Impresión**

De acuerdo a la aprobación de la Evaluación del Trabajo de Graduación en la variante Tesis de Grado de la estudiante CELIA ESTELA BARRIOS HERNANDEZ, Carnet 24008-10 en la carrera LICENCIATURA EN MEDICINA, del Campus Central, que consta en el Acta No. 09945-2017 de fecha 15 de noviembre de 2017, se autoriza la impresión digital del trabajo titulado:

**PREVALENCIA DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN MENORES DE 13 AÑOS CON SÍNDROMES GENÉTICOS.**

HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, GUATEMALA, OCTUBRE 2017.

Previo a conferírsele el título de MÉDICA Y CIRUJANA en el grado académico de LICENCIADA.

Dado en la ciudad de Guatemala de la Asunción, a los 15 días del mes de noviembre del año 2017.

  
LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN, SECRETARIA  
CIENCIAS DE LA SALUD  
Universidad Rafael Landívar



## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al Dr. Julio Rafael Cabrera Valverde por su asesoría durante el proceso de elaboración la tesis, así como a la Dra. Flor de María González de Castellanos por su apoyo desde el inicio de esta investigación. Especial agradecimiento al Dr. José Andrés Morales Corado por su colaboración en la realización de este trabajo.

Al Hospital General San Juan de Dios, por darme la oportunidad de realizar este trabajo de investigación en la Clínica de Genética y permitirme dar un aporte a sus bases estadísticas.

A mis papás, José Francisco Barrios Chang y Silvia Patricia Hernández Barreda de Barrios y a mis hermanos por su apoyo y fe incondicional durante todos estos años.

A Luis Carlos Mérida Sáenz por su apoyo, cariño y paciencia durante los últimos seis años.

A Dios por las bendiciones que han caído sobre mí y por caminar siempre mi lado.

## RESUMEN

**Antecedentes.** Los síndromes clínicos genéticos son un grupo de enfermedades que tienen un alto grado de morbilidad y mortalidad infantil y éstas se encuentran asociadas frecuentemente a malformaciones congénitas, principalmente del aparato cardiovascular. Aproximadamente 79 de cada 1000 nacen con alguna anomalía genética, y de ellos cerca de 60 a 70%, tienen una cardiopatía asociada. No hay datos en Guatemala más amplios acerca de la epidemiología de los síndromes clínicos genéticos y las cardiopatías congénitas relacionadas, por lo que se pretende establecer datos epidemiológicos más concretos con respecto a ésta asociación. **Objetivo.** Determinar la prevalencia de cardiopatías congénitas en menores de 13 años con Síndromes genéticos en Hospital General San Juan de Dios del 1 de enero del 2016 a 31 de marzo 2017. **Lugar.** Clínica de Genética Hospital San Juan de Dios, Guatemala. **Diseño.** Estudio descriptivo transversal. **Materiales y métodos.** Por medio de boleta de recolección de datos se recabó información de 81 pacientes con Síndromes clínicos genéticos diagnosticados por genetista y presencia de ecocardiograma. **Resultados.** El 42% de los pacientes con Síndrome genético tiene por lo menos una cardiopatía asociada y el 65% de los pacientes con Síndrome de Down tienen alguna anomalía cardíaca. La anomalía cardíaca que más se presentó fue foramen ovale permeable. **Conclusiones.** Hasta un 54% de niños con algún Síndrome genético presentan al menos una cardiopatía asociada al nacimiento y hasta 8 de cada 10 niños con Síndrome de Down pueden presentar cardiopatías congénitas.

## Índice

1. Introducción .....	1
2. Marco teórico .....	3
2.1 . Definiciones y terminología .....	3
2.2 Relación de anomalías cromosómicas con cardiopatías congénitas .....	4
2.3 Síndromes clínicos genéticos y cardiopatías .....	8
2.3.1 Síndrome de Down .....	8
2.3.2 Síndrome de Turner .....	10
2.3.3 Trisomía 13 y 18 .....	11
2.3.4. Deleción 22q11.2/Síndrome de DiGeorge .....	12
2.3.5 Síndrome de Noonan .....	14
2.3.6 Síndrome de Marfan .....	15
2.3.7 Síndrome de Holt-Oram .....	16
2.3.8 Síndrome de Williams .....	17
2.4 Cardiopatías congénitas más comunes .....	18
2.4.1 Comunicación interauricular o defecto septal auricular .....	18
2.4.2 Comunicación interventricular o defecto septal ventricular .....	19
2.4.3 Defecto septal atrioventricular o defectos de los cojines endocárdicos .....	20
2.4.4 Persistencia del ductus arterioso .....	20
2.4.5 Coartación de la aorta .....	21
2.4.6 Tetralogía de Fallot .....	23
3. Objetivos .....	25
3.1 Objetivo General .....	25
3.2 Objetivo Específico.....	25
4. Materiales y métodos .....	32
4.1 Diseño del estudio .....	32
4.2 Población y muestra .....	32
4.3 Sujetos de estudio .....	32
5. Operacionalizacion de variables .....	27
6. Técnica e instrumentos .....	29
7. Resultados .....	31
8. Análisis y discusión de resultados.....	36



9. Conclusiones .....	40
10. Recomendaciones .....	40
11. Bibliografía.....	41

## 1. Introducción

Los síndromes clínicos genéticos, son un conjunto o patrón de síntomas y signos en un individuo, y son debido a una alteración genética identificada o sospechada, incluyendo las cromosopatías, definidas como cualquier alteración en el número o en la estructura de los cromosomas, son un grupo de enfermedades que también tienen un alto grado de morbilidad y mortalidad infantil y éstas se encuentran asociadas frecuentemente a malformaciones congénitas, principalmente del aparato cardiovascular.

Las cardiopatías congénitas son anormalidades anatómicas o funcionales del aparato cardiovascular que se encuentran presentes al nacer, como consecuencia de un error en la embriogénesis de estas estructuras en el desarrollo del feto. (1) Las enfermedades cardíacas congénitas aparecen en un 0.8% de los nacidos vivos y se considera que las cardiopatías congénitas podría ser causa de muerte fetal en un 5%. Las malformaciones cardíacas son un componente principal de las enfermedades cardiovasculares pediátricas y constituyen un gran porcentaje de defectos congénitos clínicamente significativos.

Se considera que las cardiopatías congénitas tienen una etiología multifactorial, en el que la predisposición genética del individuo interactúa con el medio ambiente para causar un defecto congénito en el corazón. En 80 al 85% de los casos pueden haber factores genéticos o factores ambientales que influyan en el desarrollo de éstos; del 8 al 10% se relacionan con alguna anormalidad cromosómica; mientras que un 2 al 3% pueden ser causados por algún factor ambiental, ya sean enfermedades maternas o fármacos teratógenos, y del 1 al 2% son parte de algún síndrome malformativo heredado.

Se ha estimado que aproximadamente 79 de cada 1000 (20) nacen con alguna anomalía genética. Aproximadamente 10% de recién nacidos con malformaciones tienen una alteración cromosómica, y de ellos cerca de 60 a 70%, una cardiopatía asociada. Según la literatura universal, el Síndrome Down, o trisomía 21, es el cuadro clínico con alteración cromosómica más frecuente. Aproximadamente en el 40 por ciento de los casos de Síndrome Down que llegan a nacer existe un defecto cardíacos de severidad variable. Siendo la más común el defecto de cojines endocárdicos. Las trisomías 13 y 18 presentan cardiopatía en más de 80%

de los casos. La monosomía del cromosoma X, Síndrome Turner se acompaña de defectos cardíacos en cerca del 20% de los casos. La coartación de la aorta es la más típica. (7)

La finalidad de este estudio fue recopilar datos para definir la relación entre las cardiopatías congénitas y los síndromes clínicos que se presentan en éstos pacientes para obtener estadísticas y una base para ayuda a futuras investigaciones y probables diagnósticos precoces. La importancia del estudio y recopilación de datos es fundamental para obtener conocimiento acerca de las posibles causas de cardiopatías, los datos epidemiológicos de Guatemala podrían apoyar la impresión clínica de los síndromes asociados a las cardiopatías, y en un futuro determinar si hay un patrón genético subyacente, ya que puede haber implicación de algún otro órgano. Se podría determinar si existen importantes riesgos genéticos en la reproducción de la familia de los pacientes, al investigar antecedentes familiares de los pacientes estudiados. Así mismo, al comparar resultados nacional con internacionales se podría, en un futuro identificar posibles causas ambientales y/o relacionadas con el área geográfica o la relación con éstas con cada cardiopatía y su síndrome.

Se espera que ésta investigación sea una base de aprendizaje para médicos de diferentes especialidades, incluyendo cardiólogos, genetistas y médicos de otras especialidades, y que pueda servir como guía para futuros diagnósticos precoces. El objetivo final de este enfoque es, que en un futuro se puedan hacer diagnósticos específicos de tal manera que el pronóstico exacto se pueda predecir, el riesgo de recurrencia puede ser determinado, y que un plan de manejo adecuado puede ser formulado.

En el presente estudio se estudió la asociación entre síndromes clínicos y cardiopatías congénitas en pacientes pediátricos menores de 13 años diagnosticados en Hospital General San Juan de Dios, durante el año 2016-2017.

## **2. Marco teórico**

### **2.1 . Definiciones y terminología**

El proceso de producción de proteínas a partir de un gen está sujeta a una posible interrupción en múltiples niveles debido a alteraciones en la codificación. Los cambios en la región reguladora pueden dar lugar a la expresión de genes alterados, incluido el aumento o disminución de las tasas de la transcripción, el fracaso de la activación de genes, o la activación del gen en momentos inadecuados o en células inapropiadas

Los síndromes clínicos son aquellos en los que hay una asociación característica de una apariencia física inusual y el desarrollo de órganos defectuosos. Los síndromes son reconocidos por examen físico, examen radiológico, exámenes de cariotipo, estudios citogenéticos entre otros.

Las anomalías congénitas y defectos de nacimiento se han utilizado en un sentido general para describir todo tipo de anomalía estructural que pueden ocurrir en un embrión, feto o recién nacido.

Una malformación es un defecto primario estructural de un órgano, o parte de un órgano, que resulta de una anomalía intrínseca en el desarrollo. La presencia de una malformación implica que el desarrollo temprano de un tejido u órgano particular ha sido detenido o mal dirigido.

En las múltiples anomalías se debe de tener en consideración el término de secuencia, el cual describe los hallazgos que se producen como consecuencia de una cascada de eventos iniciados por un solo factor primario. Esto a menudo puede ser una sola malformación de órganos.

El término de síndrome se refiere a patrones consistentes y reconocibles de anomalías para las que a menudo hay una causa subyacente conocida. Estas causas pueden incluir

anomalías cromosómicas. El término dismorfología es utilizado para denotar el estudio de las alteraciones en la morfogénesis, independientemente de la etiología, el tiempo de origen, o la gravedad.

Las cardiopatías congénitas son la presencia de una anomalía estructural grave del corazón o de los grandes vasos intratorácicos que presentan o tienen potencialmente riesgo de un compromiso funcional. Los defectos cardíacos congénitos se pueden dividir en dos grupos, basado en la presencia o ausencia de cianosis.

## **2.2. Relación de anomalías cromosómicas con cardiopatías congénitas**

Las malformaciones congénitas cardiovasculares en asociación con anomalías cromosómicas constituyen un segmento importante de los pacientes de cardiología pediátrica. Cerca del 4% de todos los niños tienen al menos un defecto importante en el desarrollo estructural. Una proporción significativa de estos tiene malformaciones congénitas cardiovasculares, para el que la incidencia en la población general es de entre 0,4% y 1%. (9)

Por lo menos 25% de pacientes con cardiopatías congénitas tienen uno o más malformaciones extracardíacas (9). Se calcula también que la frecuencia general de las anomalías extracardíacas incluyendo retardo neurocognitivo se ha estimado en el rango de 20 a 44% en los individuos con cardiopatías congénitas. (31) Al evaluar a un niño con un defecto estructural, se debe de determinar si el defecto tiene un comienzo prenatal o postnatal. El término de inicio prenatal se usa para designar anomalías estructurales que están presentes al nacimiento, mientras que inicio postnatal se usa para anomalías estructurales que no están presentes al nacimiento pero que se desarrollan posteriormente (9). Las cardiopatías congénitas pueden ser el resultado de malformaciones, disrupciones o deformaciones. La gran mayoría de defectos cardiovasculares tienen un comienzo prenatal, cuando las malformaciones estructurales están presentes al momento del nacimiento. Los defectos cardíacos congénitos pueden ser el resultado de malformación (desarrollo anormal), interrupción (interrupción de un proceso de desarrollo normal), o deformación (efectos de las fuerzas mecánicas extrínsecas en el desarrollo normal). Aunque algunos defectos aislados

son causados por mutaciones de un solo gen o teratógenos conocidos, la mayoría no tienen causa identificable. Investigaciones recientes refieren un número creciente de genes específicos en la patogénesis de las malformaciones cardiovasculares congénitas.

Los trastornos genómicos resultantes de la inestabilidad de la arquitectura genómica regional como las variaciones del número de copias de ADN, son una causa importante de cardiopatías congénitas. Los trastornos genómicos resultantes de reordenamientos del genoma humano juegan un papel fundamental en las malformaciones cardíacas humanas. Con frecuencia, la porción génica alterada de genes funcionalmente relevantes dentro de los intervalos delecionados o duplicados causa la malformación cardíaca.

Las variaciones del número de copias de ADN se informan entre el 3 y el 20% de todos los casos de EC (31), dependiendo de la clasificación de malformaciones cardíacas no sindrómicas o sindrómicas, respectivamente. Las aneusomías segmentarias (situación en la que se ha perdido un segmento de uno de los cromosomas homólogos de un par, habitualmente incluyendo varios genes. El sujeto queda, por tanto, con una sola copia de esos genes) tienen contribuciones significativas en varias lesiones cardíacas importantes incluyendo Tetralogía de Fallot, heterotaxia, defectos cardíacos izquierdos, defecto cardíacos ventrículo único y defecto septal auriculoventricular.

Las características dismórficas y malformaciones extracardíacas se asocian comúnmente con defectos congénitos del corazón en un 25% (9), y debe realizarse una evaluación de un posible síndrome. Los síndromes de malformación múltiple surgen de causas cromosómicas genéticas, teratogénicas (ambientales) y causas desconocidas. Para los síndromes de malformación, el pronóstico y el riesgo de recurrencia para enfermedad cardíaca depende mayormente del diagnóstico de síndrome subyacente. Cuando hay presencia de malformaciones estructurales al momento del nacimiento (inicio prenatal), las posibilidades diagnósticas deben incluir anomalías cromosómicas, síndromes genéticamente determinados y desórdenes ambientales debido a exposición teratogénica prenatal.

El papel creciente de los factores genéticos en la etiología de las cardiopatías congénitas se demuestra por la alta frecuencia de síndromes genéticos y malformaciones extracardíacas en estos pacientes. El estudio exacto de la anatomía cardíaca ha ido revelando que los subtipos morfológicos peculiares de los defectos cardíacos están relacionados con condiciones genéticas específicas. La correlación entre patrones cardíacos anatómicos y algunas anomalías genéticas (trisomía, delección, mutación) sugiere que los mecanismos morfogenéticos específicos puestos en movimiento por algunos, puede resultar en un fenotipo cardíacos específico.

El estudio realizado por Baltimore-Washington Infant Study Group, que consistió en una investigación epidemiológica regional de casos y controles de niños nacidos vivos con cardiopatías congénitas, ha contribuido a la búsqueda de factores de riesgos genéticos y ambientales. Los resultados de tal estudio mostraron que en el 30% de los casos de enfermedad cardíaca congénita se asocia con malformaciones extracardíacas. (32) Las anomalías cromosómicas representan la asociación más sorprendente, siendo diagnosticadas 120 veces más frecuentemente en los casos que en los controles. Los trastornos mendelianos y las asociaciones sindrómicas también se encuentran más comúnmente en pacientes con cardiopatía congénita. (32)

Se propusieron seis mecanismos patogénicos que probablemente estén involucrados en la mayoría de malformaciones cardiovasculares:

- I. Migración de tejido ectomesenquimal o anormalidades de la cresta neural (anomalías conotruncales y del arco aórtico)
- II. Anormalidades del flujo de sangre intracardíaco (defecto de flujo)
- III. Anormalidades de muerte celular
- IV. Anormalidades de la matriz extracelular (anormalidades del cojín endocárdico)
- V. Crecimiento anormal dirigido
- VI. Situs y ondas anormales

Los defectos cardiovasculares congénitos se dividen en más de treinta subtipos según la anomalía cardíaca o vascular; los defectos del tabique interauricular, los defectos del tabique interventricular, la tetralogía de Fallot (TOF) y el Síndrome de Holt-Oram (HOS) son clínicamente los más comunes. (33) Los defectos en el tabique interauricular es un defecto o ausencia de éste, que permite que la sangre rica en oxígeno se mezcle con sangre pobre en oxígeno y conduzca a niveles de oxígeno inferiores a los normales en la sangre arterial, mientras que los defectos del tabique interventricular es similar pero situados en el tabique interventricular. TOF implica cuatro anomalías anatómicas del corazón: un defecto septal ventricular, estenosis pulmonar, aorta predominante e hipertrofia ventricular derecha; El HOS se caracteriza por anomalías congénitas de los miembros superiores y del corazón. (33)

El cariotipo convencional detecta anomalías cromosómicas que son responsables del 10-12% de todas las anomalías cardíacas congénitas en neonatos vivos (31). Dentro de este grupo, la trisomía 21 es la causa más común, constituyendo aproximadamente la mitad de los casos. La frecuencia de anomalías del cariotipo citogenéticamente visible en fetos con hallazgos anormales de ecografía cardíaca es aún mayor, estimándose en alrededor del 17-22%, siendo las más comunes las trisomías 21, 18 y 13 y la monosomía X. Adicionalmente, aproximadamente el 8% de los fetos con cardiopatía congénita con estudios de cariotipo normales tienen aberraciones submicroscópicas incluyendo supresión 22q11.2 y otras aneusomías segmentarias. (31).

El trastorno genómico más frecuente responsable de las cardiopatías congénitas es el síndrome de delección 22q11 que se produce en aproximadamente 1 de cada 4.000 nacidos vivos (31). Otros trastornos importantes que se sabe causan CC incluyen monosomía 1p36, Síndrome de Williams-Beuren (delección 7q11.23), supresión 8p23.1 incluyendo GATA4 y delección 9q34 que abarca EHMT1 (Síndrome de Kleeftstra). Es evidente que la probabilidad de determinar una perturbación genética subyacente en aquellos con cardiopatías congénitas más anomalías extracardíacas (es decir, cardiopatía congénita sindrómica) es significativamente mayor en comparación con aquellos con defectos de cardiopatías congénitas aisladas.



## **2.3 Síndromes clínicos genéticos y cardiopatías**

La aneuploidía puede ocurrir ya sea por ganancias cromosómicas y pérdidas debidas a errores de segregación cromosómica o debido a reordenamientos de partes cromosómicas, a menudo acompañadas por su delección (pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma) y amplificación, que se denomina aneuploidía "estructural" o "segmentaria". (34)

### **2.3.1 Síndrome de Down**

Los estudios de cariotipo detectan anomalías en aproximadamente un undécimo de todos los nacidos vivos con ECC. Dentro de este grupo, la trisomía 21 es la causa más común, constituyendo aproximadamente la mitad de los casos. El síndrome de trisomía 21 es la aberración cromosómica más frecuente en los niños nacidos vivos, con una incidencia de 1 en 660 nacidos vivos: el 94% se debe a la no disyunción, lo que da como resultado tres copias completas del cromosoma 21 en cada célula; Translocación, y el 3% se debe al mosaicismo (24). El Síndrome de Down es categóricamente la causa más común de cardiopatía sindrómica diagnosticada en 1 de cada 730 nacidos vivos. (31) Típicamente diagnosticado prenatalmente o al nacer, el síndrome se reconoce fácilmente en presencia de características faciales dismórficas características e hipotonía.

Los pacientes con Síndrome de Down muestran rasgos físicos muy característicos y fácilmente identificables. Los rasgos que se pueden observar son:

1. Frente inclinada
2. Braquicefalia
3. Microcefalia
4. Occipucio plano
5. Fontanela grande con cierre tardío
6. Ausencia de senos frontales y esfenoidales
7. Hipoplasia de los senos maxilares
8. Epicanto bilateral
9. Nistagmo
10. Estrabismo

11. Hipoplasia del hueso nasal
12. Puente nasal plano
13. Boca abierta
14. Tendencia de protrusión de la lengua
15. Lengua fisurada y surcada
16. Pliegue transversal palmar único
17. Encorvamiento de falange distal de quinto dedo (clinodactilia)
18. En los pies se observa aumento en la distancia entre el primer y segundo dedo.
19. Las articulaciones suelen ser hiperelásticas
20. Orejas pequeñas, bajas y rotadas.
21. Cuello corto con piel sobrante, pueden mostrar inestabilidad atlanto-axial u occipito-atloidea
22. Piel seca, hiperqueratósica, especialmente en el período neonata

La prevalencia de cardiopatías congénitas en Síndrome de Down es de aproximadamente 50%. (31) El defecto del tabique auriculoventricular (cojines endocárdicos) es el defecto cardíaco más frecuente, observado en el 30-40% de los lactantes, seguido por el defecto del tabique interventricular, la comunicación interauricular y la tetralogía de Fallot (31). La coartación de la aorta, la estenosis de la válvula pulmonar, el anillo vascular y los defectos de la fisiología del ventrículo único se observan con menor frecuencia. La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, incluso en ausencia de cardiopatía estructural, se presenta con mayor frecuencia en Síndrome de Down que en la población general (31). Prenatalmente, la trisomía 21 se identifica con mayor frecuencia cuando hay una edad materna avanzada o cuando los factores séricos maternos o los hallazgos ecográficos fetales indican un mayor riesgo. La detección prenatal de un defecto común del canal auriculoventricular debe elevar la sospecha del Síndrome de Down, particularmente cuando se observa con otros hallazgos ecográficos sugestivos del síndrome, como el aumento del grosor nucal y los focos ecogénicos. Postnatalmente, el fenotipo clínico es tan distintivo que el análisis citogenético se realiza principalmente para identificar los casos debido a la translocación o mosaicismo. Los ecocardiogramas deben realizarse en todos los pacientes en el momento del diagnóstico,

independientemente de si se realizó un ecocardiograma fetal. Es bien sabido que la hipertensión pulmonar se desarrolla con más frecuencia y más temprano en pacientes con cardiopatía congénita y Síndrome de Down. Además, la incidencia de hipertensión pulmonar persistente de un recién nacido se incrementa 10 veces en los pacientes con Síndrome de Down. (24)

### **2.3.2 Síndrome de Turner**

Las anomalías cromosómicas del sexo incluyendo el Síndrome de Turner constituyen aproximadamente 3% de las anomalías citogenéticas con bandas G observadas en la enfermedad coronaria. El Síndrome de Turner es una anomalía cromosómica encontrada en las niñas causada por la ausencia de, o anomalías estructurales en el segundo cromosoma X. La incidencia del Síndrome de Turner se estima en aproximadamente 1: 2000 nacimientos de mujeres vivas (24) y es la anomalía cromosómica sexual más comúnmente encontrada en las mujeres. (2) Este Síndrome abarca diversas características clínicas, incluyendo una estatura baja, infertilidad y, anomalías cardíacas y renales, aunque virtualmente cualquier sistema de órganos puede ser afectado. Se cree que la mayoría de los problemas de salud mostrados en el Síndrome de Turner están asociados con la haploinsuficiencia de los genes en la región pseudoautosómica que normalmente se expresan tanto por los cromosomas X. (24) Entre los fenotipos clínicos variables, el Síndrome de Turner se acompaña comúnmente de malformaciones cardiovasculares en el 25-45% de las niñas nacidas vivas. (24) Las anomalías más comunes son la válvula aórtica bicúspide (16-30%) y la coartación de la aorta (11-14%) (29,15), en comparación con el 0,04% en la población general (31). La válvula aórtica bicúspide se observa en el 30% de los individuos con Síndrome de Turner en marcado contraste con la prevalencia del 1,3% observada en adultos sanos (31). El Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico se observa en asociación con Síndrome de Turner en aproximadamente el 2% de los casos. (31) Se puede también encontrar retorno venoso pulmonar anómalo parcial y defecto del tabique ventricular, estenosis aórtica, prolapso de la válvula mitral y disección aórtica más tarde en la vida (29,15).

En las pacientes con el fenotipo clásico se puede observar ciertas alteraciones como: estatura baja, insuficiencia ovárica, infantilismo sexual, infertilidad, cubitus valgus, implantación baja del cabello, mandíbula pequeña, acortamiento del cuarto metacarpiano, paladar con arco pronunciado, edema de manos y pies y anomalías cardíacas y renales. Algunas pacientes manifiestan completamente el síndrome al llegar a la adolescencia temprana, dependiendo del mosaicismo que presenten. (29) Las características más consistentes para todo el grupo son baja estatura y disgenesia gonadal. (30) Presentan características craneofaciales características como, inclinación de las fisuras palpebrales, epicanto, ptosis ocasional y estrabismo, hipoplasia del tercio medio facial, mandíbula pequeña, puente nasal ancho, paladar ojival, micrognacia, aurículas palpebrales rotadas. (15)

Los recién nacidos con Síndrome de Down o de Turner o con un defecto cromosómico estructural necesitan una temprana evaluación cardíaca intensiva sin importar la indicación de cirugía cardíaca. Entre las anomalías cromosómicas, la frecuencia de malformaciones cardiovasculares asociadas ha sido estimada en 40% para el Síndrome de Down, 25% para el Síndrome de Turner, y más del 90% para las trisomías letales (31).

### **2.3.3 Trisomía 13 y 18**

Otras anomalías citogenéticas frecuentes asociadas con cardiopatías congénitas cardíacas en presencia de múltiples anomalías congénitas incluyen la trisomía 18 y la trisomía 13, ambas con una vida significativamente reducida. La trisomía 18 es causada por un cromosoma extra 18 resultante de la no disyunción en la meiosis. Pueden presentar diferentes tipos de malformaciones como: microcefalia, hipoplasia cerebelar, meningoencefalocele, anencefalia, hidrocefalia, cráneo alargado, diámetro bifrontal estrecho, fontanelas anchas y suturas craneales, occipucio prominente, microftalmía, hipertelorismo ocular, anomalía de la pigmentación de la retina, nariz corta con narinas levantadas, atresia coanal, micrognatia, retrognatia, microstomía, arco palatino estrecho, labio leporino y paladar hendido poco frecuentes, marcas preauriculares, fístulas palpebrales cortas, coloboma del iris, cataratas, orejas mal formadas y de implantación baja (orejas con hélice superior puntiaguda, similar a un fauno).

Las cardiopatías congénitas se encuentran presentes en más del 90% de todos los niños con trisomía 18, entre los cuales puede haber defectos del tabique interventricular, presentes en aproximadamente dos tercios de los casos. Cuando hay presencia de un gran defecto es poco probable que tenga cierre espontáneo; cardiopatía polivalvular (defectos valvulares pulmonares y aórticos) ventrículo derecho de salida doble, defectos del septo interauricular, ducto arterioso permeable, aorta predominante, coartación de aorta, síndrome hipoplásico del corazón izquierdo, tetralogía de Fallot, transposición de grandes arterias, fibroelastosis endocárdica, vena cava superior izquierda persistente, ausencia de vena cava superior derecha y dextrocardia. En el caso de la trisomía 18 el análisis de cariotipo es necesario para un diagnóstico definitivo.

Las cardiopatías congénitas están presentes en casi el 80% de los niños con trisomía 13, un trastorno genético en el cual una persona tiene 3 copias de material genético del cromosoma 13. Las principales manifestaciones son defectos de los ojos, la nariz, los labios y el cerebro anterior de tipo holoprosencefalia; polidactilia; uñas estrechas hiperconvexas y defectos de la piel del cuero cabelludo posterior. Aunque los defectos septales son las anomalías más comunes, la doble salida de ventrículo derecho, tetralogía de Fallot y coartación de la aorta se informan con frecuencia también.

#### **2.3.4. Deleción 22q11.2/Síndrome de DiGeorge**

El síndrome de deleción 22q11.2 es la microdeleción más común encontrada en humanos. Se estima que la incidencia del síndrome de deleción 22q11.2 es de 1/4000 nacidos vivos (24). Se han identificado varios síndromes denominados de forma diferente, tales como el Síndrome de DiGeorge, el síndrome velocardiofacial, el síndrome de la cara de anomalía conotruncal, el Síndrome de Opitz G / BBB y el Síndrome de Sedlackova, pero todos ellos representan la misma entidad de enfermedad derivada de la deleción del cromosoma 22q11.2. Existe una amplia variabilidad fenotípica en el síndrome de deleción 22q11.2. Las anomalías cardiacas congénitas, los defectos palatales, incluyendo el paladar hendido y la úvula bífida, y la inmunodeficiencia se asocian con mayor frecuencia a características clínicas significativas. Cada uno se identifica en aproximadamente 70-75% de los casos. Además,

pueden asociarse al síndrome hipocalcemia (50%), anomalías renales (30%), problemas de alimentación y de deglución, pérdida de audición, convulsiones y anomalías esqueléticas (24). Las discapacidades de aprendizaje y el retraso mental límite son comunes, y el puntaje promedio del coeficiente intelectual en los afectados es aproximadamente de 70-80%. Además, se sabe que la incidencia de trastornos psiquiátricos, incluyendo esquizofrenia, trastorno bipolar, ansiedad y depresión, se incrementa (24).

El Síndrome de DiGeorge o síndrome velocardiofacial, causado por una delección de 22q11.2 es el trastorno genómico más frecuente asociado con cardiopatías congénitas. Se estima que aproximadamente el 1,5% de todos los ECC al nacer son causados por una delección 22q11.2. (31). Las características extracardíacas del Síndrome de DiGeorge incluyen la aplasia / hipoplasia del timo y la glándula paratiroidea, anomalías craneofaciales, insuficiencia palatal, anomalías renales, dificultades de aprendizaje y trastornos psiquiátricos. El Síndrome de DiGeorge se caracteriza por hipocalcemia neonatal, que se puede presentar como tetania o convulsiones, debido a una hipoplasia del timo y de las glándulas paratiroideas, y una susceptibilidad de infecciones debido a un déficit de células T. Puede haber presencia de hipoparatiroidismo. El déficit inmune es causado por ésta hipoplasia o aplasia del timo. En algunos pacientes el timo no está ausente, pero se halla en localización anormal o es demasiado pequeño. Durante la infancia puede haber presencia de micrognatia.

Las orejas tienen implantación baja, con plegamiento anormal del pabellón auricular. Se puede observar hipertelorismo con fisuras palpebrales; así como ojos oblicuos ascendentes y descendentes. El surco nasolabial es corto y la boca relativamente pequeña o “boca de pescado”. En niños más grandes se observa una nariz bulbosa y la punta de la nariz cuadrada y habla hipernasal asociado a una fisura palatina. Es común una corta estatura y dificultad del aprendizaje.

El Síndrome de DiGeorge presenta clásicamente faces distintivas y anomalías cardíacas conotruncales en el período neonatal. La mayoría de las malformaciones cardíacas observadas en este síndrome son causadas por la haploinsuficiencia de TBX1. Alrededor del 75% de los individuos con Síndrome de DiGeorge tienen defectos cardíacos, que incluyen

tetralogía de Fallot, truncus arteriosus y arco aórtico interrumpido tipo B. También se describen síndrome Izquierdo Hipoplásico del Corazón, estenosis pulmonar, heterotaxia, atresia de la arteria pulmonar derecha aislada y arterias subclavias aberrantes. En algunos casos, también se han observado defectos tales como el doble ventrículo derecho de salida y la transposición D de los grandes vasos.

### **2.3.5 Síndrome de Noonan**

El Síndrome de Noonan es un trastorno autosómico dominante que muestra fenotipos variables incluyendo estatura baja, cardiopatía congénita y rasgos faciales típicos. Los principales hallazgos faciales son hipertelorismo con fisuras palpebrales hacia abajo, ptosis, y orejas giradas posteriores de baja inserción. Otras manifestaciones son un cuello ancho, deformidad del tórax, retraso leve en el desarrollo, criptorquidia en los varones, dificultades de alimentación en la infancia, tendencia a la hemorragia y displasia linfática. La prevalencia estimada de este síndrome es 1/1000-2500. Hay presencia de anomalías oculares (observadas hasta el 95% de los casos): estrabismo, errores de refracción, ambliopía, nistagmo, segmento anterior y cambios de fondo. Entre las anomalías esqueléticas se puede observar deformidad característica del pecto, cubitus valgus (50%), anomalías de las manos incluyendo clinobraquidactilia y las puntas de los dedos rotos (30%), anomalías vertebrales y esternales (25%), maloclusión dental.

El Síndrome de Noonan es el segundo síndrome genético más común de cardiopatía congénita (70-80%), seguido del Síndrome de Down (24). Las anomalías más frecuentes son la estenosis pulmonar con valvas displásicas (50-65%), cardiomiopatía hipertrófica (20%), la cual puede estar presente al nacer o aparecer en la infancia y defectos septo auriculares intermedios (6-10%) (24). Comunicación interauricular (10%), hipertrofia septal asimétrica (10%), defecto septal ventricular (5%), persistencia del conducto arterioso (3%). Otros defectos cardíacos presentes pueden ser A) Estenosis de la rama de la arteria pulmonar B) Prolapso de la válvula mitral C) Anomalía de Ebstein D) Ventrículos únicos (15).

La estenosis pulmonar que se muestra en el Síndrome de Noonan suele estar acompañada de valvas displásicas, por lo que la dilatación del balón de intervención es difícil de realizar y

la corrección quirúrgica es a menudo necesaria. La gravedad de la miocardiopatía hipertrófica puede variar de leve a grave, y puede progresar con la edad. Aproximadamente el 25% de los pacientes con cardiomiopatía hipertrófica mueren de insuficiencia cardíaca en el primer año de vida. Otros defectos reportados incluyen defecto del tabique interauricular (30%, usualmente asociado con estenosis pulmonar), ducto arterioso persistente (10%) y defecto septal ventricular (10%). Las lesiones raras incluyen tetralogía de Fallot, coartación de la aorta, estenosis subaórtica, malformación de Ebstein y defectos complejos. La cardiomiopatía hipertrófica, que puede afectar a ambos ventrículos, se observa en 10% a 20% de los casos (24). En consecuencia, se debe realizar una evaluación clínica, un electrocardiograma y un ecocardiograma en la evaluación inicial en todos los pacientes sospechosos del Síndrome de Noonan.

### **2.3.6 Síndrome de Marfan**

El Síndrome de Marfan es el más común y mejor caracterizado de los trastornos del tejido conectivo con manifestaciones cardiovasculares graves. Esta condición es un trastorno multisistémico dominante autosómico con una amplia variabilidad de la expresión fenotípica que implica los sistemas esquelético, ocular, cardiovascular y otros. Se han documentado mutaciones que implican el gen, FBN1, para la fibrilina-1 del tejido conectivo. Comparte características superpuestas con aracnodactilia contractural congénita, causada por una mutación en el gen FBN2. Su frecuencia estimada es de 2-3 por cada 10.000 personas (15). Características frecuentes del esqueleto: los pacientes suelen ser altos y delgados con respecto al perfil de la familia, extremidades y falanges desproporcionadamente largas en comparación con el tronco (dolicoostenomelia), aracnodactilia es una característica muy común. Deformidad torácica anterior (pectus excavatum y pectus carinatum), leve a moderada laxitud articular, deformidad de la columna vertebral (escoliosis y lordosis torácica), y un paladar estrecho y arqueado con amontonamiento de los dientes. (26,27) Protrusión acetabular (protrusión intrapélvica del acetábulo; profundidad anormal del acetábulo con una erosión acelerada) de cualquier grado, que se comprueba por medio de radiografía de pelvis.



Las manifestaciones cardiovasculares incluyen: dilatación de la aorta a nivel de los senos de Valsalva, predisposición a desgarramiento de la aorta y su ruptura, prolapso de la válvula mitral, regurgitación mitral, prolapso de la válvula tricúspide y ampliación de la arteria pulmonar próxima y la dilatación de la raíz aórtica. El riesgo de insuficiencia aórtica, disección y rotura aumenta con el aumento progresivo de la raíz aórtica.

### **2.3.7 Síndrome de Holt-Oram**

El Síndrome de Holt-Oram, con malformaciones de miembro superior y malformaciones cardiovasculares es un trastorno autosómico dominante con expresión variable, pero penetrancia completa o casi completa. Un individuo afectado puede tener defectos aislados de las extremidades superiores, defectos cardíacos aislados o una combinación. Todos los grados de defectos esqueléticos que afectan a la extremidad superior y la cintura escapular, que van desde hipoplasia leve del pulgar hasta la focomelia, pueden ocurrir incluso dentro de la misma familia. Todos los pacientes con afectación de los miembros superiores tienen defectos del pulgar. No existe correlación entre la gravedad del defecto de la extremidad y el defecto cardíaco.

Entre las afecciones esqueléticas se puede encontrar que los pulgares pueden estar ausentes, hipoplásicos, trifangales o bífidos; la sindactilia ocurre a menudo entre el pulgar y el dedo índice. Con frecuencia se observa una afectación asimétrica con el lado izquierdo más gravemente afectada; clinodactilia; braquidactilia; hipoplasia a ausencia de primer metacarpiano y radio; defectos del cúbito, húmero, clavícula, escápula, esternón; disminución de la amplitud de movimiento en los codos de los hombros, que a menudo son estrechos y en pendiente; anomalías del carpo, particularmente con el escafoides, que a menudo es hipoplásico o tiene una osificación bipartita.

Los defectos congénitos del corazón se observan en al menos la mitad de los individuos afectados, aunque puede haber un sesgo de verificación hacia defectos cardíacos (9). El defecto del tabique interauricular es la lesión más frecuente, pero se han reportado varios fenotipos cardíacos incluyendo bloqueo auriculoventricular normal, bloqueo atrioventricular de

primer grado, defectos del tabique ventricular aislado y síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. El pronóstico depende del grado de deformidad esquelética y de la naturaleza de la anomalía cardíaca. La inteligencia es normal y no hay malformaciones viscerales asociadas.

### **2.3.8 Síndrome de Williams**

El Síndrome de Williams, también conocido como Síndrome de Williams-Beuren, es un trastorno multisistémico causado por una microdelección del cromosoma 7q11.23. El Síndrome de Williams se caracteriza por caras dismórficas (100%), malformaciones cardíacas (75-80%), principalmente con estenosis aórtica supraválvular, retraso psicomotor (75%), perfil cognitivo característico (90%) e hipercalcemia idiopática (15%). Su incidencia se estima en 1/10000-20000 nacidos vivos, sin embargo también pueden existir formas parciales o leves (9).

Los rasgos faciales característicos que se pueden describir son: frente ancha, ceja medial ancha, plenitud periorbital, estrabismo, iris con forma de estrella, puente nasal plano y nariz corta con la punta de la nariz bulbosa, surco nasolabial largo, aplanamiento malar, mejillas y labios llenos, barbilla puntiaguda y boca ancha. La cara se vuelve más gruesa con la edad (23).

El complejo de estenosis supraválvular aórtica o arteriopatía de elastina puede ocurrir como un trastorno autosómico dominante aislado (estenosis supraválvular aórtica no sindrómico) o como parte del Síndrome de Williams. Se cree que las anomalías en la producción de elastina son responsables del fenotipo cardiovascular tanto en el Síndrome de Williams como en la estenosis supraválvular aórtica no sindrómica, por lo que la similitud en las anomalías vasculares es predecible. Ambas condiciones se relacionan con el gen de la elastina en el cromosoma. El engrosamiento de los medios vasculares debido al crecimiento excesivo del músculo liso causa la estenosis de las arterias de mediano y gran tamaño. El sitio más comúnmente afectado es la unión sinotubular encima de la válvula aórtica, que conduce a la estenosis aórtica supraválvular (24). El Síndrome de Williams es un síndrome de delección de genes contiguo asociado con una delección de 1 a 2 megabases en el brazo largo del

cromosoma 7, incluyendo el gen completo de elastina y 20 genes adicionales. La pérdida de estos genes adicionales presumiblemente explican las manifestaciones no relacionadas con elastina del Síndrome de Williams. Otros defectos cardíacos congénitos que pueden estar presente incluye: prolapso de la válvula mitral (11.6%), válvula aórtica bicúspide (15%), hipoplasia aórtica, defectos septales, hipertrofia ventricular izquierda.

## **2.4 Cardiopatías congénitas más comunes**

### **2.4.1 Comunicación interauricular o defecto septal auricular**

Cualquier abertura en el tabique auricular se describe como un defecto auricular. Los primeros síntomas más comunes de una comunicación interauricular son la disnea leve de esfuerzo, y/o la fácil fatigabilidad. Sin embargo, “los defectos medianos y grandes no provocan síntomas durante la infancia. Rara vez algunos lactantes pueden presentarse con escaso crecimiento, infecciones respiratorias de repetición y signos de insuficiencia cardiaca”. (8) Puede presentarse una alta incidencia de anomalías extracardíacas y el retraso en crecimiento sólo se normaliza hasta que haya cierre del defecto. Puede haber un cierre espontáneo de defectos septales durante la infancia durante el primer año de vida.

En el periodo neonatal, la exploración física tiende a ser normal, pero a medida que aumenta el cortocircuito de derecha a izquierda, se puede empezar a detectar signos de sobrecarga de volumen del ventrículo derecho: “impulso del ventrículo derecho aumentado, soplo sistólico eyectivo suave en el borde esternal izquierdo (BEI) con un segundo ruido cardíacos fijo y ampliamente desdoblado, un soplo proto-meso diastólico en el borde esternal izquierdo bajo (hiperaflujo a través de la válvula tricúspide)” (8)

El primer ruido cardíaco es característicamente fuerte en el borde esternal izquierdo bajo. El segundo ruido cardíaco en el borde esternal superior izquierdo es ampliamente dividido, con el intervalo de desdoblamiento fijo, sin ser afectado por la respiración. Los murmullos no son fuertes y pueden estar ausentes. Suele haber un soplo sistólico de eyección de grado 2 en el borde esternal superior debido a la estenosis leve de la válvula pulmonar resultante del

aumento del flujo. Frecuentemente hay un redoble de flujo diastólico temprano (grado 1 o 2), a menudo con alta frecuencia en el borde esternal izquierdo superior debido al aumento de flujo relacionado con la estenosis tricuspídea.

#### **2.4.2 Comunicación interventricular o defecto septal ventricular**

La comunicación interventricular describe una apertura en el septo ventricular. Los defectos ventriculares pueden estar localizados en cualquier sitio del septo, pueden ser únicos o múltiples y, pueden variar en tamaño y forma.

Se suele detectar un soplo en las primeras semanas de vida, que se ausculta en el tercero a cuarto espacio intercostal izquierdo, con irradiación al ápex o al segundo espacio intercostal izquierdo. El carácter holosistólico y la intensidad del soplo se correlacionan con la presencia de un gradiente de presión continuo y significativo entre ambos ventrículos, proporcionando evidencia indirecta de que la presión sistólica ventricular derecha es baja. En algunos pacientes con CIV muscular leve el soplo es poco intenso y corto por el cierre del orificio al final de la sístole.

Los niños con CIV mediana o grande pueden desarrollar síntomas en las primeras semanas de vida, más precoces en el niño prematuro que en el niño a término. La clínica consiste en taquipnea con aumento de trabajo respiratorio, sudoración excesiva debida al tono simpático aumentado y fatiga con la alimentación, comprometiendo la ingesta calórica y por lo tanto a una escasa ganancia ponderal. La falla en el crecimiento es un problema común, pareciendo inicialmente satisfactoria para luego disminuir. En el peor de los casos, el niño nunca excede el peso al nacer debido a la pobre ingesta calórica y aumento del consumo de oxígeno debido al trabajo excesivo del corazón y de los pulmones. Suele haber infecciones respiratorias a repetición. La regurgitación es común, puede haber presencia de vómito cuando hay falla congestiva severa. En ocasiones el hemitórax izquierdo se encuentra abombado. Puede auscultarse en el ápex un tercer ruido y un soplo mesodiastólico de llenado mitral, en función del grado de cortocircuito. El segundo ruido está ampliamente desdoblado con escasa variación respiratoria. El soplo de una CIV grande suele ser menos intenso, de naturaleza

decreciendo y desaparece en el último tercio de la sístole antes del cierre de la válvula aórtica lo que indica igualación de presiones en ambos ventrículos a final de la sístole. El componente pulmonar del segundo ruido es fuerte, con desdoblamiento estrecho, pero detectable en la mayoría. Puede haber un tercer cardíaco y un soplo mesodiastólico apical.

### **2.4.3 Defecto septal atrioventricular o defectos de los cojines endocárdicos**

Son defectos de la septación auricular y/o ventricular situados en la zona de tabique inmediatamente por encima o por debajo de las válvulas aurículo-ventriculares y que coexisten con diferentes grados de afectación de dichas válvulas. La morfología en este defecto es la presencia de una unión auriculoventricular común con válvulas AV marcadamente anormales.

Los hallazgos a la auscultación de estos pacientes son escasos, detectándose en ocasiones únicamente un suave soplo sistólico producido en la regurgitación aurículo-ventricular y/o un ligero soplo sistólico eyectivo producido por el hiperflujo a nivel de la vía pulmonar.

La sobrecarga cardíaca producida por el aumento de volumen debido al cortocircuito y a la regurgitación valvular, ocasiona insuficiencia cardíaca que, en los primeros meses de la vida, se manifiesta clínicamente por polipnea, disnea, cansancio durante las tomas de alimento, desnutrición y estancamiento de la curva ponderal, con frecuentes infecciones respiratorias que deterioran todavía más el estado y desarrollo de estos pacientes (8). Es común que presenten un precordio hiperactivo con una vibración sistólica en el borde esternal inferior izquierdo. Puede haber presencia de signos de insuficiencia cardíaca congestiva como hepatomegalia y ritmo de galope.

### **2.4.4 Persistencia del ductus arterioso**

Durante la vida fetal, el ductus es tan grande como la aorta descendente o incluso mayor, y lleva flujo de salida del ventrículo derecho a la aorta descendente. A las pocas horas del nacimiento, el ductus se cierra a menudo dejando un remanente en la aorta, un divertículo.

Ocasionalmente el divertículo persiste en el punto de origen de la arteria pulmonar. El conducto arterioso se encuentra abierto y tiene flujo a través de éste.

En el caso de la presencia de un ductus arterioso pequeño muy pocos pacientes tienen síntomas, siendo el signo característico el soplo a la auscultación. El desarrollo suele ser normal. Los pulsos periféricos suelen estar llenos y la presión del pulso arterial tiende a ser algo mayor que la habitual. A la auscultación el primer y segundo ruido son normales y suele haber un soplo que no se ausculta en el período neonatal y que aparece cuando bajan las resistencias pulmonares; es un soplo sistólico en niños pequeños, y continuo en niños mayores. Se ausculta mejor en el 2° espacio intercostal izquierdo infraclavicular y aumenta con la inspiración.

Los lactantes con un PDA grande tienen síntomas como irritabilidad, dificultad y sudoración con las tomas, retraso ponderal y cansancio fácil. Siendo esto reflejo de la insuficiencia cardiaca izquierda y del edema pulmonar. En la exploración física presentan taquicardia, taquipnea, tiraje intercostal, ruidos crepitantes, pulsos saltones, tensión arterial con disminución marcada de la presión diastólica, y en casos severos disminución de la presión sistólica. Presentan también infecciones respiratorias frecuentes. A la palpación se percibe el impulso del ventrículo izquierdo así como un frémito marcado. El primer y segundo ruidos están acentuados y aparece un tercer tono en el ápex. Generalmente se escucha un soplo sistólico rudo en el foco pulmonar y en el 3er-4° espacio intercostal. El soplo se extiende a toda la sístole y ocupa el primer tercio de la diástole.

#### **2.4.5 Coartación de la aorta**

“El término coartación de la aorta se refiere a un estrechamiento de la arteria aorta que causa una obstrucción al flujo aórtico. Típicamente se localiza en la aorta torácica descendente distal al origen de la arteria subclavia izquierda” (8) en la inserción del conducto arterioso. La coartación de la aorta presenta obstrucción mecánica a la salida del ventrículo izquierdo. La presión proximal a la coartación es elevada, mientras que más allá de la obstrucción es

normal o inferior a la normal; esta diferencia de presión arterial es la característica principal de la coartación de diagnóstico.

La coartación de la aorta se produce en un 8% a 10% de todos los casos de cardiopatía congénita. Su prevalencia se estima en 2.09 por 10.000 recién nacidos vivos. Su incidencia es mayor en varones en relación 2:1. Es más común en hombres que en mujeres (razón hombre/mujer de 2:1). Es una malformación típicamente asociada con el Síndrome de Turner, entre los pacientes con éste Síndrome, el 30% tiene coartación de la aorta.

Los niños que tienen coartación de la aorta que no han presentado síntomas crecen normalmente a menos que exista alguna anomalía cardíaca o no cardíaca adicional, y su presentación clínica va a depender de la severidad de la lesión y de la asociación con otras malformaciones intracardíacas. La mala alimentación, disnea, y poco aumento de peso o signos de shock circulatorio agudo pueden desarrollarse en las primeras 6 semanas de vida.

Los pulsos femorales están ausentes o son débiles y retrasados en comparación con los pulsos braquial. Debido a que la arteria subclavia izquierda puede surgir por encima, en o por debajo de la coartación y la arteria subclavia derecha rara vez por debajo, las comparaciones de braquial y los pulsos femorales y las presiones son importantes. (9) Las medidas repetidas de la presión sistólica mayor en el brazo que en la pierna son suficientes para indicar la posibilidad de una coartación de la aorta. Las diferencias de 20 mm Hg o más por lo general representan obstrucción significativa. Normalmente, la presión sistólica en la arteria femoral puede ser de hasta 20 mm de Hg mayor que en el brazo, por lo que el descubrimiento de una presión femoral incluso unos pocos mm Hg inferior a la de los brazos es sospechosa (9).

Se ausculta un soplo sistólico de eyección de baja intensidad sobre la base del corazón y la región interescapular izquierda, siendo generalmente grado II/VI o III/VI. Por lo general, hay un clic sistólico debido a una válvula aórtica bicúspide. Debido a la frecuente asociación de anomalías en las válvulas mitrales, se requiere la auscultación en la punta del corazón para el soplo sistólico apical de la regurgitación mitral y el soplo diastólico de la estenosis mitral. (9) "Pueden presentarse además soplos eyectivos si se asocia a lesiones obstructivas a nivel

valvular o subvalvular aórtico y soplos sistólico correspondiente a comunicaciones interventriculares que son lesiones frecuentemente asociadas”. (8)

En casos severos se puede observar palidez y diferentes grados de dificultad respiratoria. Oliguria o anuria, shock circulatorio general y acidemia severa son comunes. Puede haber presencia de cianosis diferencial, en el que sólo la mitad inferior del cuerpo es cianótica a causa de un shunt ductal de derecha a izquierda. (18)

#### **2.4.6 Tetralogía de Fallot**

La tetralogía de Fallot presenta una defectuosa migración embrionaria de la cresta neural, resultando en un desarrollo conotruncal anormal.

La tetralogía de Fallot comprende:

1. Estenosis de la arteria pulmonar provocando una obstrucción de la salida del ventrículo derecho
2. Comunicación interventricular
3. Cabalgamiento aórtico por dextroposición de la aorta.
4. Hipertrofia de ventrículo derecho

Se presenta un paso de sangre desaturada del ventrículo derecho al ventrículo izquierdo y aorta a través de la CIV causando cianosis. El paso de sangre desaturada a la circulación sistémica es mayor y más pronunciada mientras más severa sea la estenosis pulmonar. El grado de la obstrucción de salida determina el grado del nivel de cianosis del paciente y la edad de la primera presentación.

Los infantes con Tetralogía de Fallot presentan un soplo, con o sin cianosis. El murmullo se produce por el flujo turbulento a través de un tracto de salida del ventrículo derecho reducido, debido a la presencia de una estenosis pulmonar. Por lo general el murmullo es duro, largo de eyección sistólica crescendo-decrescendo que se escucha a lo largo del borde esternal izquierdo y se transmite en los campos pulmonares. “Ocasionalmente, el cierre del ductus



provoca la aparición de cianosis en los primeros días de vida, si la estenosis pulmonar es muy severa. Es más habitual, sin embargo, que la cianosis se presente en las semanas siguientes a lo largo del primer o tercer mes de vida debido al aumento progresivo del grado de estenosis pulmonar.” (8)

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo General**

Determinar la prevalencia de cardiopatías congénitas en menores de 13 años con síndromes genéticos en Hospital General San Juan de Dios del 1 de enero del 2016 a 31 de marzo 2017.

#### **3.2 Objetivo Específico**

1. Caracterizar demográficamente a los pacientes con síndromes genéticos y a sus madres.
2. Establecer la frecuencia de las cardiopatías congénitas presentes en pacientes menores de 13 años con síndromes genéticos.

## **4. Materiales y métodos**

### **4.1 Diseño del estudio**

- El presente estudio se realizó de manera descriptiva transversal, abarcando los períodos de 1 de enero de 2016 al 31 de marzo de 2017.

### **4.2 Población y muestra**

- Población: 283 expedientes de menores de 13 años atendidos en la clínica de Genética del Hospital General San Juan de Dios del 1/1/2016 a 31/3/2017.
- Muestra: 81 expedientes de menores de 13 años con síndromes genéticos en la Clínica de Genética del Hospital General San Juan de Dios del 1/1/2016 a 31/3/2017.

### **4.3 Sujetos de estudio**

- En este estudio se tomaron en cuenta todos los expedientes de los pacientes pediátricos con algún síndrome genético diagnosticado por genetista y presencia de ecocardiograma realizado por doctor especialista.

## 5. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
<b>Edad</b>	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento	Se calcula la edad a partir de la fecha de nacimiento	Cuantitativa de razón	Años cumplidos
<b>Sexo</b>	Diferencia biológica entre hombres y mujeres basados en sus caracteres sexuales	Dato obtenido de archivo	Cualitativa nominal	Hombre Mujer
<b>Tipo de cardiopatía congénita</b>	Alteraciones del corazón y los grandes vasos que se originan antes del nacimiento	Dato obtenido de un ecocardiograma, los diagnósticos pueden ser: Comunicación interventricular Comunicación interauricular  Defecto septal atrioventricular  Persistencia del conducto arterioso  Tetralogía de Fallot  Coartación aórtica  Estenosis aórtica	Cualitativa nominal	Tipo de anomalía presente

		Trasposición de grandes arterias  Anomalía total del retorno venoso pulmonar		
<b>Tipo de síndrome clínico genético</b>	Trastornos caracterizados por series similares de síntomas etiológicamente no específicos, con cualquier alteración en el número o en la estructura de los cromosomas	Dato obtenido de evaluación física realizada por genetista, los cuales podrían ser: Síndrome de Down  Síndrome de DiGeorge  Síndrome de Williams  Síndrome de Turner  Síndrome de Marfan	Cualitativa nominal	síndrome presente
<b>Anomalías menores</b>	<b>Las anomalías menores son características físicas externas fuera de lo normal que no inhiben ninguna función importante del cuerpo humano. La aparición de tres o más anomalías menores, que no se presentan en</b>	Dato obtenido de evaluación física realizada por genetista.	Cualitativa nominal	Presencia de anomalía

	<b>otros miembros de la familia, puede indicar que esta persona tiene un síndrome y/o una deformación importante.</b>			
--	---	--	--	--

## 6. Técnica e instrumentos

En este estudio se llevó a cabo la realización de una base de datos, en el que el instrumento a utilizar fue la boleta de recolección de datos. La recolección se realizó en el Hospital General San Juan de Dios, revisando las historias clínicas documentadas, en la que se registraron los siguientes datos:

- Edad
- Sexo
- Tipo Cardiopatía congénita
- Síndrome clínico genético
- Edad materna
- Edad paterna
- Antecedentes familiares
- Departamento o municipio

### Plan de procesamiento de datos

En este estudio los datos a análisis fueron ingresados en base de datos obtenidos de los instrumentos de investigación en el programa Microsoft Excel. Se ingresó lo obtenido a la base de datos.

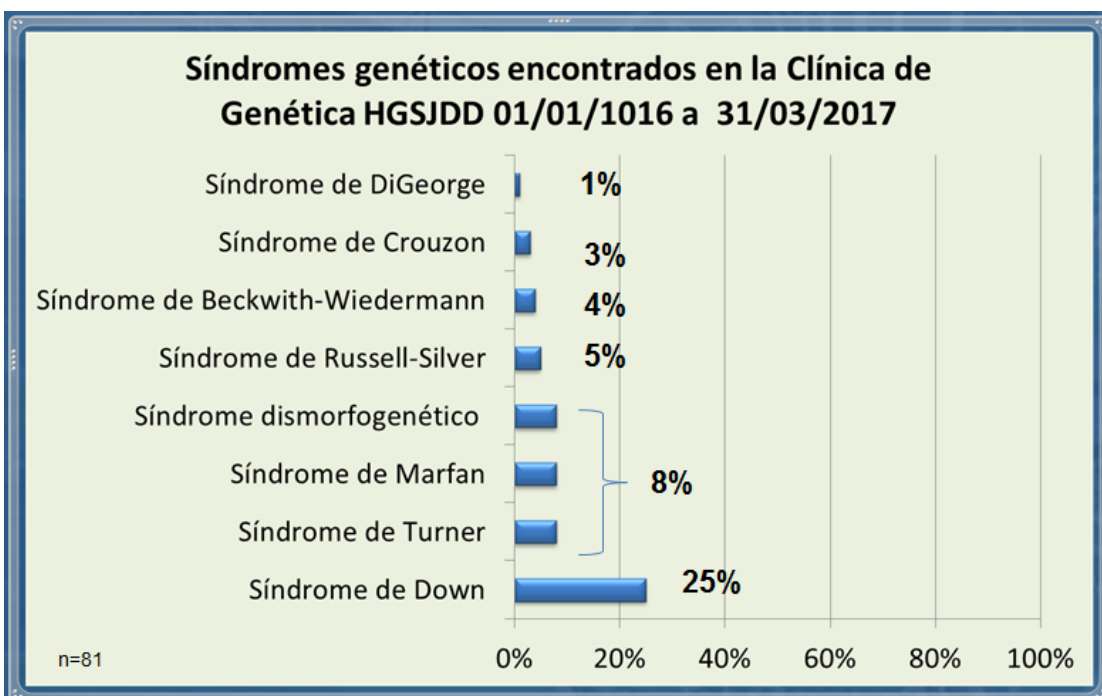
Los resultados del estudio se analizaron para determinar las frecuencias de cada una de las variables y se realizó un análisis descriptivo de las mismas de acuerdo con los objetivos y variables de la investigación.

Los datos se ordenaron y se presentan los datos en tablas y/o gráficos, según el tipo de variable (edad, sexo, cardiopatía congénita, síndrome clínico genético) para observar la distribución general de los valores encontrados en cada una de las variables de estudio. Se calcularon intervalos de confianza al 95%

## 7. Resultados

Características epidemiológicas n=81			
Característica		Casos	Porcentaje
Sexo	Masculino	46	57%
	Femenino	35	43%
Edad	0-2 años	25	31%
	3-6 años	14	17%
	7-9 años	14	17%
	10-13 años	28	35%
Edad Materna	16-35	57	70%
	36-50	24	30%
Departamento/municipio de origen	Guatemala	32	40%
	Jutiapa	7	9%
	San Pedro Ayampuc	7	9%
	Villa Nueva	7	9%
	Chinautla	4	5%
	Izabal	4	5%
	Escuintla	3	4%
	Santa Rosa Chiquimulilla	2	2.50%
	Santa Cruz del Quiché	2	2.50%
	Mixco	2	2.50%

Cuadro 1.



Gráfica 1.



Síndromes genéticos encontrados en la Clínica de Genética HGSJDD 01/01/1016 a 31/03/2017 n=81				
Síndromes genéticos	Casos	Porcentaje	Li	Ls
Síndrome de Down	20	24%	15.9	36.0
Síndrome de Marfan/Marfan like	7	8%	3.8	17.8
Síndrome dismorfogenético	7	8%	3.8	17.8
Síndrome de Turner	7	8%	3.8	17.8
Síndrome de Russell-Silver	4	5%	1.6	13.0
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	3	4%	0.9	11.4
Síndrome de Ehler Danlos	3	4%	0.9	11.4
Síndrome de Noonan	3	4%	0.9	11.4
Síndrome de Crozon	2	3%	0.4	9.7
Síndrome de Goldenhear	2	3%	0.4	9.7
Síndrome de Williams	2	3%	0.4	9.7
Síndrome de Rubinstein-Taybi	2	3%	0.4	9.7
Síndrome de Townes-Broke	2	3%	0.4	9.7
Síndrome de Treacher-Collins	2	3%	0.4	9.7
Síndrome de Klinefelter	2	3%	0.4	9.7
Cromosopatía 5	1	1%	0.1	7.8
Delección del cromosoma 2q37	1	1%	0.1	7.8
Delección terminal del cromosoma 18q	1	1%	0.1	7.8
Microtia	1	1%	0.1	7.8
Síndrome de Angelman	1	1%	0.1	7.8
Síndrome de Bardeth-Bield	1	1%	0.1	7.8
Síndrome de Cornelia de Lange	1	1%	0.1	7.8
Síndrome de DiGeorge	1	1%	0.1	7.8
Síndrome de Jacobin	1	1%	0.1	7.8
Síndrome de Kabuki	1	1%	0.1	7.8
Síndrome de Pfafffer	1	1%	0.1	7.8
Síndrome de Prune Belly	1	1%	0.1	7.8
Síndrome de Robinow	1	1%	0.1	7.8
VACTERL	1	1%	0.1	7.8

Cuadro 2.

Cardiopatías * encontradas en pacientes con síndromes genéticos en Clínica de Genética Hospital General San Juan de Dios 1/1/1016 a 31/3/2017		
# cardiopatías presentes	# casos	Porcentaje (intervalo de confianza)
1 cardiopatía presente	23	28% (19-40)
2 cardiopatías presentes	7	8.6% (4-18)
3 cardiopatías presentes	4	5% (2-13)
<b>Al menos 1 cardiopatía (total)</b>	<b>34</b>	<b>42% (31-54)</b>

Cuadro 3. \*Incluye antecedente de Foramen Ovale permeable

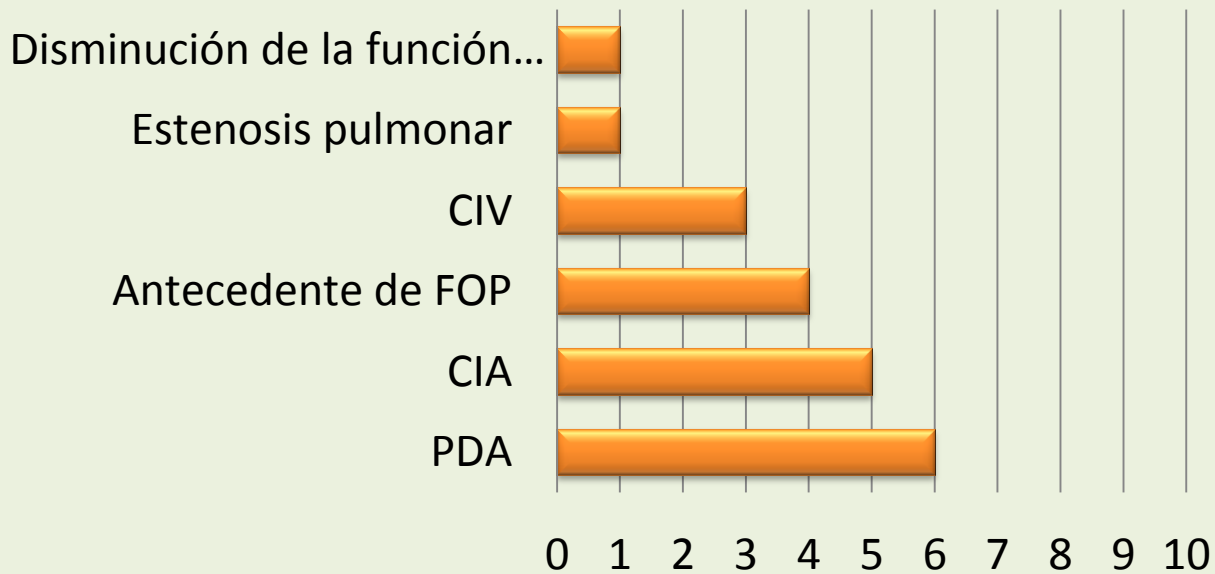
**Cardiopatías congénitas encontradas en pacientes con síndromes genéticos en la clínica de Genética de HGSJDD 01/01/2016 a 31/02/2017 n=81**

Cardiopatías congénitas	Casos	Porcentaje	Li	Ls
Antecedente de FOP	11	14%	7.2	23.6
CIA	11	14%	7.2	23.6
PDA	8	9%	4.6	19.3
CIV	7	8%	3.8	17.8
Estenosis pulmonar	5	6%	2.3	14.7
Insuficiencia tricuspídea	2	3%	0.4	9.7
Tetralogía de Fallot	1	1%	0.1	7.8
Depresión de la función del VD	1	1%	0.1	7.8
Cardiopatía hipertrófica	1	1%	0.1	7.8
Fístula coronaria circunfleja a VD	1	1%	0.1	7.8
Colateral aortpulmonar	1	1%	0.1	7.8

Cuadro 4.

**Pacientes con síndrome de Down y sus cardiopatías asociadas vistos en la clínica de Genética del HGSJDD 01/01/1016 a 31/03/2017**

n=20



Gráfica 2.

Asociaciones encontradas según los indicadores estudiados:

1. El indicador de la presencia de por lo menos 1 cardiopatía presentó asociación con pacientes con Síndrome de Down (Chi cuadrado,  $p=0.01620032$ ). Pacientes con Síndrome de Down tienen 3.53 veces (Odds Ratio) probabilidad de presentar por lo menos 1 cardiopatía que pacientes sin Síndrome de Down.

Pacientes	Tamaño de muestra	Porcentaje
Con síndrome de Down	13	65%
Sin síndrome de Down	21	34%

2. El indicador de la presencia de por lo menos 1 cardiopatía presentó asociación con la edad materna al momento del nacimiento (Chi cuadrado,  $p=0.05290238$ ). Pacientes con madres con edad mayor a 35 años tienen 3 veces (Odds Ratio) probabilidad de padecer al menos 1 cardiopatía que pacientes con madres con edad materna menor a 35 años.

Edad materna	Tamaño de muestra	Porcentaje
16-35 años	20	35%
35-50 años	14	58%

3. El indicador de presencia de persistencia de ductus arterioso presentó asociación con pacientes con Síndrome de Down. (Chi cuadrado,  $p=0.00050911$ ). Pacientes con Síndrome de Down tienen 12.64 veces (Odds Ratio) probabilidad de presentar la cardiopatía de Persistencia del ductus arterioso que pacientes sin Síndrome de Down.

Pacientes	Tamaño de muestra	Porcentaje
Con síndrome de Down	6	30%
Sin síndrome de Down	2	3.28%

4. El indicador de presencia de comunicación interauricular (CIA) presentó asociación con pacientes con Síndrome de Down (Chi cuadrado,  $p=0.08582444$ ). Pacientes con Síndrome de Down tienen 3 veces (Odds Ratio) probabilidad de presentar la cardiopatía de CIA que pacientes sin Síndrome de Down.

Pacientes	Tamaño de muestra	Porcentaje
Con síndrome de Down	5	25%
Sin síndrome de Down	6	9.84%

5. El indicador de presencia de comunicación interauricular (CIA) presentó asociación con pacientes con Síndrome de Noonan (Chi cuadrado,  $p=0.00623534$ ). Pacientes con Síndrome de Noonan tienen 15.33 veces (Odds Ratio) probabilidad de presentar la cardiopatía de CIA que pacientes sin Síndrome de Noonan.

Pacientes	Tamaño de muestra	Porcentaje
Con síndrome de Noonan	2	66.67%
Sin síndrome de Noonan	9	11.54%

6. El indicador de presencia de comunicación interauricular (CIA) presentó asociación con pacientes con Síndrome de Marfan (Chi cuadrado,  $p=0.00478224$ ). Pacientes con Síndrome de Marfan tienen 3.3 veces (Odds Ratio) probabilidad de presentar CIA que pacientes sin Síndrome de Marfan.

Pacientes	Tamaño de muestra	Porcentaje
Con síndrome de Marfan	2	28.57%
Sin síndrome de Marfan	5	10.80%

7. El indicador de presencia de persistencia del ductus arterioso (PDA) presentó asociación con la edad materna al momento del nacimiento (Chi cuadrado,  $p=0.03197196$ ). Pacientes con madres con edad mayor a 35 años tienen 4.7 veces (Odds Ratio) probabilidad de presentar PDA que pacientes con madres con edad materna menor a 35 años.

Edad materna	Tamaño de muestra	Porcentaje
16-35 años	3	5.26%
36-50 años	5	20.83%

## 8. Análisis y discusión de resultados

Se ha estimado que aproximadamente 79 de cada 1000 (20) nacen con alguna anomalía genética. Aproximadamente 10% de recién nacidos con malformaciones tienen una alteración cromosómica, y de ellos cerca de 60 a 70%, una cardiopatía asociada. Según la literatura universal, el Síndrome Down, o trisomía 21, es el cuadro clínico con alteración cromosómica más frecuente. Aproximadamente en el 40 por ciento de los casos de Síndrome Down que llegan a nacer existe un defecto cardíacos de severidad variable. Las trisomías 13 y 18 presentan cardiopatía en más de 80% de los casos. La monosomía del cromosoma X, Síndrome Turner se acompaña de defectos cardíacos en cerca del 20% de los casos. (7)

Se revisaron un total de 282 expedientes de la clínica de Genética del Hospital General San Juan de Dios comprendiendo el tiempo de enero 2016 a marzo 2017, de los cuales 81 pacientes cumplían con los criterios de diagnóstico de Síndrome clínico genético y presencia de ecocardiograma. 1 paciente de los 81 presentó 2 defectos al momento del nacimiento, el paciente tenía los diagnósticos de Síndrome de Klinefelter y Síndrome de Marfan. De los 81 pacientes 34 presentaron ecocardiograma con algún defecto congénito en el corazón y de éstos 11 presentaron más de una cardiopatía asociada.

El síndrome genético que más se presentó fue Síndrome de Down, con un total de 20 pacientes (24% del total de pacientes), de los cuáles el 65% presentaron por lo menos 1 cardiopatía, siendo la más común PDA, en el que se encontró la asociación de un 30% de presencia de ésta cardiopatía en pacientes con Síndrome de Down, seguida por CIA (25%) y antecedente de foramen ovale permeable (20%). Según la literatura universal la cardiopatía que más se asocia a Síndrome de Down son los defectos de cojines endocárdicos (también conocidos como defectos del canal atrioventricular) en un 30-40%, sin embargo ninguno de los pacientes estudiados presentó este defecto. De los 13 pacientes, 5 presentaron más de 1 cardiopatía, 3 de estos casos presentaron 3 cardiopatías.

El Síndrome de Marfan/Marfan like, síndrome dismorfogenético (cuando las anomalías físicas presentes no se logran clasificar como un síndrome específico) y Síndrome de Turner fueron

los siguientes síndromes que más se presentaron, se encontró cada síndrome en 7 pacientes. En el Síndrome de Marfan/Marfan like se presentaron 3 casos de cardiopatías, 2 pacientes con CIA y un paciente con insuficiencia tricuspídea. En el caso de los casos con síndrome dismorfogenético, 4 de los 7 pacientes presentaron cardiopatías, las cuales fueron: CIA + fístula coronaria circunfleja a VD, 1 caso de estenosis pulmonar, 1 caso de tetralogía de Fallot, y un caso que presentó PDA + colateral aortopulmonar. Se encontraron 7 casos de Síndrome de Turner, los cuales ningún caso presentó cardiopatía congénita, así mismo, se encontraron 4 casos de Síndrome de Russell-Silver los cuales tampoco presentaron cardiopatía en el ecocardiograma.

Se encontraron 3 casos de Síndrome de Beckwith-Wiedemann, 1 con CIA, 1 con presencia de antecedente de foramen ovale permeable y un paciente sin presencia de cardiopatía. Se encontraron también 3 casos de Ehler-Danlos de los cuales 1 presentó antecedente de foramen ovale permeable, así como 3 casos de Síndrome de Noonan, los 3 con presencia de cardiopatía (1 caso de CIA, 1 caso de CIA + estenosis pulmonar y 1 caso de cardiopatía hipertrófica).

Se encontró 1 caso de Klinefelter y 1 caso de Klinefelter + Síndrome de Marfan, ninguno de los dos casos presentó cardiopatía asociada. Hubo presencia también de 2 pacientes con Síndrome de Crozon de los cuales 1 presentó insuficiencia tricuspídea. El Síndrome de Goldenhear se encontró en 2 pacientes, de los cuales 1 presentó CIV + foramen ovale permeable. El Síndrome de Rubinstein-Taiby se presentó en 2 pacientes, de los cuales ambos presentaron ecocardiograma normal. Se encontraron también 2 casos de Síndrome de Townes-Brock los cuales los dos con ecocardiograma normal, así como los dos casos encontrados de Síndrome de Treacher-Collins. De los dos casos encontrados de Síndrome de Williams, 1 paciente presentó CIV.

Se encontraron 14 síndromes aislados (1 caso de cada síndrome), los cuales fueron:

- Cromosomopatía 5 con presencia de CIV
- Síndrome de DiGeorge que presenta antecedente de foramen ovale permeable
- Síndrome de Pfaiffer con presencia de antecedente de foramen ovale permeable

- Síndrome de Robinow quien presenta PDA, estenosis pulmonar y antecedente de foramen ovale permeable
- VACTERL quien presenta CIV, antecedente de foramen ovale permeable y estenosis pulmonar.
- Deleción del cromosoma 2q37
- Deleción terminal del cromosoma 18q
- Microtia
- Síndrome de Angelman
- Síndrome de Bardeth-Bield
- Síndrome de Cornelia de Lange
- Síndrome de Jacobin
- Síndrome de Kabuki
- Síndrome de Prune-belly

Se encontró un total de 29 síndromes diferentes en los 81 pacientes estudiados, siendo el Síndrome de Down el síndrome que más se presentó (24%), seguido de Síndrome de Marfan, síndrome dismorfogenético y Síndrome de Turner presente en 7 pacientes cada síndrome. Mientras que la cardiopatía más frecuente de los 34 pacientes con anomalías fue el antecedente de foramen ovale permeable y CIA, (32%), seguido de PDA que se encontró en el 23% de los pacientes con cardiopatías.

Se encontró que de los 81 pacientes estudiados, 35 comprendían sexo femenino y 46 sexo masculino, no se encontró ninguna relación en cuanto a la presencia de algún síndrome o cardiopatía con el sexo del paciente.

Los 81 pacientes provenían de 21 municipios/departamentos diferentes, en la que la mayoría de pacientes eran originarios de Guatemala (39%), seguido de Jutiapa, San Pedro Ayampuc y Villa Nueva, en el que se encontró 7 pacientes provenientes de cada una de estas regiones. Se encontró a 4 pacientes provenientes de Chinautla e Izabal, 3 pacientes de Escuintla. Debido a la variedad de síndromes y diferentes áreas de origen no se establece relación acerca de un área en que haya mayor incidencia de algún síndrome en específico para un

área determinada. Sin embargo se hace notar que los dos casos de Síndrome de Treacher-Collins se dieron en el área de Jutiapa.

Se esperaba encontrar entre los antecedentes tanto paternos como maternos alguna relación con respecto al síndrome presente, ya sea por presencia de algún otro síndrome similar, presencia de cardiopatía o parentesco familiar entre los padres, sin embargo no se encontró ningún tipo de asociación a los antecedentes encontrados con la presencia del síndrome clínico. Los antecedentes que se encontraron mayoritariamente fueron diabetes mellitus e hipertensión arterial. Se encontraron algunos casos de asma, alcoholismo y familiares con VIH. Sin embargo no hay relación con la presencia del síndrome clínico presentada por los pacientes estudiados o presencia de cardiopatía.

Se buscaba establecer una relación en cuanto a la edad materna al momento del nacimiento del paciente y la presencia de un síndrome clínico genético y cardiopatías. Se encontró que el rango de edad predominante en edad materna fue de 26-35 años (24 casos), sin embargo los rangos de edad de 31-35 años y 36-40 años se encontró también una prevalencia alta con 19 y 17 casos respectivamente. 24 de los 81 casos fueron pacientes cuya madre tenía al momento del nacimiento edad mayor de 35 años. Se encontró una asociación en la que 58% de pacientes con madre con edad mayor de 35 años podrían presentar por lo menos 1 cardiopatía. Según diversos estudios, la edad avanzada en la madre embarazada aumenta el riesgo de anomalías cromosómicas (34).

Por lo tanto, se pudo determinar que hasta un 1 de cada 2 niños con síndrome genético presentan al menos 1 cardiopatía al momento del nacimiento, y hasta un 23.6% pueden presentar más de 1 cardiopatía asociada. Asimismo se determinó que las cardiopatías que más se presentó fue CIA hasta un 23.6%.



## **9. Conclusiones**

1. Hasta un 54% de niños con algún síndrome genético presentan al menos una cardiopatía asociada al nacimiento, y un 23.6% pueden presentar más de una cardiopatía. Hasta 8 de cada 10 niños con Síndrome de Down pueden presentar cardiopatías congénitas y las que principalmente se asocian son PDA y CIA.
2. La cardiopatía que más se presentó fue CIA hasta en un 23.6%.
3. El riesgo (OR=2.59) de la presencia de cardiopatías congénitas es mayor en niños con algún Síndrome genético nacidos de madres mayores de 35 años.

## **10. Recomendaciones**

1. Se deberá realizar un árbol genealógico de antecedentes más detallado para establecer la relación de los síndromes clínicos entre familiares.
2. Realizar ecocardiograma a pacientes con madres mayores de 35 años y ecocardiograma obligatorio a todos los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down.

## 11. Bibliografía

1. Fonseca Hernández Mercedes, PCB, AFR. Cardiopatías congénitas asociadas a cromosomopatías. Rev Cubana Pediatr [revista en la Internet]. 1997 Ago [citado 2015 Abr 16]; 69(2): 102-107. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475311997000200005&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475311997000200005&script=sci_arttext)
2. Bernstein, Daniel. Epidemiology and genetic basis of Congenital Heart Disease En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. editores. Nelson textbook of pediatrics. 19 ed US: Elsevier; 2011: v.1 p.1549-1553
3. Calderon Colmenero, Juan. Genética y cardiopatías congénitas. Archivos de cardiología de México. Medigraphic en línea [revista en internet]. Vol. 77 Supl. 4/Octubre-Diciembre 2007:S4, 58-62. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2007/acs074k.pdf>
4. Mary Ella Pierpont; CTB; DWB, Jr; BGD; TMG; EG, et al. Genetics basis for congenital heart disease. JAHA. 2007. Mayo. 115. 3014-3038
5. Vladimiro L. Vida, Joaquín Barnoya, Luis A. Larrazabal, Guillermo Gaitan, Flor de Maria Garcia and Aldo R. Castañeda (2005). Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala. Cardiology in the Young, 15, pp 286-290. doi:10.1017/S1047951105000582.
6. Del Valle; MSP. Anormalidades cromosómicas asociadas a cardiopatías congénitas en pacientes pediátricos. Revista guatemalteca de cardiología. Volumen 23. Número 1. Enero-junio 2013. Disponible en página web: <http://revista.agcardio.org/anormalidades-cromosomicas-asociadas-a-cardiopatias-congenitas-en-pacientes-pediatricos/>
7. Klein de Zighelboim. Genética de las cardiopatías congénitas. Revista peruana de cardiología. Septiembre - Diciembre 1999. Disponible en página web: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cardiologia/v25\\_n2/gen%C3%A9tica.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cardiologia/v25_n2/gen%C3%A9tica.htm)
8. Protocolos de Cardiología Sociedad Española de Cardiología Pediátrica Año de edición: 2005 Serie: Protocolos de la AEP Coordinador: Juan Ignacio Zabala Argüelles. Jefe de Sección de Pediatría. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. ISSN.
9. Keane JK, Locke JE, Fyler DC. Nada's Pediatric Cardiology. 2° ed. Estados Unidos, Saunders Elsevier, 2006.

10. Anderson RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Werowsky G. Paediatric Cardiology. 3<sup>o</sup>ed. Estados Unidos, Churchill Livingstone, 2010.
11. Chavez IM, Figueroa J, Morales J, Michels A, Buendía A, Ramírez S. Síndrome de la Válvula Pulmonar ausente. Evolución, tratamiento y factores asociados a muerte. *Achccardiolmex*. 2008. Ene-Mar. 78(1) 79-86.
12. Schmickel RD. Contiguous genes syndromes: a component of recognizable syndromes. *JPed*. 1986. Estados Unidos. 109(2). 231-241.
13. Rugger VL, Arberas CL. Síndromes genéticos reconocibles en el período neonatal. *Act Neuro Inf II*. 2009. Argentina. 69(1/1) 15-35.
14. Turnpenny P, Ellard S. Emery's element of medical genetics. 12<sup>o</sup>ed. Churchill Livingstone Elsevier, Estados Unidos, 2007.
15. Chen H. Atlas of genetic diagnosis and counseling. 2<sup>o</sup>ed. Springer, Estados Unidos, 2012.
16. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. 22q11.2 Deletion Syndrome. *NCBI Genetic Reviews*. 1999. [Consultado el 19 de septiembre 2015] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>
17. McKusick. #188400 DiGeorge Syndrome. OMIM. 1983 [Actualizado el 31 de enero 2014] [Consultado el 19 de septiembre 2015] Disponible en: <http://www.omim.org/entry/188400?search=DiGeorge%20syndrome&highlight=syndromic%20syndrome%20digeorge>
18. Park, Myung E. Pediatric Cardiology for practitioners. 5<sup>o</sup>ed. Estados Unidos. Mosby Elsevier, 2008.
19. William J, James M. Pediatric Cardiology The essential Pocket guide. 3<sup>o</sup> ed. Estados Unidos. Wiley Blackwell, 2014.
20. Daryl A. Scott, Brendan Lee. Patterns of Genetic Transmission. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. editores. Nelson textbook of pediatrics. 19 ed US: Elsevier; 2011: v.1 p.383-393.
21. Angela BFF, ACP, CAK. DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. *CLINICS* 2010; 65(9) pp: 865-869.

22. Roberts LR, Richard S. Trastornos por inmunodeficiencia de células T. 367-370. En: Tristram GP, Daniel PS, Abba IT, John BI. Inmunología básica y clínica. 10° ed. Editorial Manual Moderno. México 2001.
23. Morris CA. Williams Syndrome. 1999 Apr 9 [actualizado el 13 de junio del 2013]. en: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en la página web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>
24. Jung Min Ko. Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease. Korean Circ J 2015; vol 45(5). Pp 357-361.
25. Victor A. McKusick. #194050 Williams-Beuren Syndrome. OMIM. 1986. Actualizado el 05 de octubre 2015. [Consultado el 23 de noviembre 2015] Disponible en la página web: <http://www.omim.org/entry/194050?search=williams%20syndrome&highlight=william%20syndromic%20syndrome>
26. Dietz HC. Marfan Syndrome. 2001 Apr 18 [Actualizado el 12 de junio del 2014]. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en la página web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/>
27. Victor A. McKusick. #154700 Marfan Syndrome. OMIM. [Actualizado el 14 de julio del 2015]. [Consultado el 17 de diciembre del 2015]. Disponible en la página web: <http://www.omim.org/entry/154700?search=marfan%20syndrome&highlight=marfan%20syndrome%20syndromic>
28. Sánchez Martínez, Rosario. Enfermedad de Marfan: revisión clinicoterapéutica y guías de seguimiento. Semin Fund Esp Reumatol. 2011; vol. 12(4):112–12. Disponible en la página web: <http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/274/274v12n04a90037866pdf001.pdf>
29. Diana RTH, Rocío GB. Síndrome de Turner cariotipo 46XY. Rev Mex Reprod 2013; vol. 5:192-194
30. Kenneth LJ, Marilyn CJ, Miguel DCC. Smith's recognizable patterns of human malformation. 7° ed. Estados Unidos. Elsevier Saunders. 2013.

31. Mahshid Azamian, SRL. Cytogenomic aberrations in congenital cardiovascular malformations. *Mol Syndromol* (Houston). 2016;7:51–61.
32. Charlotte Ferencz, CAN, JAB, JDR, JIB, LWP. Cytogenomic Aberrations in Congenital Cardiovascular Malformations. *JPed* (Washington). 1989;114:79-86.
33. Zuzana Storchova. The Causes and Consequences of Aneuploidy in Eukaryotic Cells, *Aneuploidy in Health and Disease*, Dr Zuzana Storchova (Ed.), 2012. ISBN: 978-953-51-0608-1, disponible en la página web en: <http://www.intechopen.com/books/aneuploidy-in-health-and-disease/the-effect-of-aneuploidy-on-physiology-of-eukaryotic-cell>
34. Young Joo Kim, JEL, SHKm SSS, DHC. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol Sci*. Mayo 2013; 56(3): 160–166. Publicado en línea en Mayo 2013. Disponible en la página web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3784117/>

## ANEXOS

### BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Correlativo no: \_\_\_\_

**Prevalencia de síndromes clínicos genéticos en niños con cardiopatías congénitas**  
**(Información para Tesis de Medicina – URL 2016)**

Fecha de llenado: \_\_\_\_\_

<b>SECCIÓN 1: INFORMACIÓN GENERAL</b>	
<b>NO. DE REGISTRO</b>	
<b>NOMBRE</b>	
<b>SEXO</b>	
<b>EDAD</b>	
<b>EDAD MATERNA</b>	
<b>EDAD PATERNA</b>	
<b>DEPARTAMENTO/MUNICIPIO</b>	

<b>SECCIÓN 2: ANTECEDENTES</b>	
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES PATERNOS GENÉTICOS Y CARDIOLÓGICOS</b>	
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES MATERNOS GENÉTICOS Y CARDIOLÓGICOS</b>	

<b>SECCIÓN 3: CARDIOPATÍA CONGÉNITA</b>	
<b>Comunicación interventricular</b>	
<b>Comunicación interatrial</b>	
<b>Defecto septal atrioventricular</b>	
<b>Persistencia del conducto arterioso</b>	
<b>Tetralogía de Fallot</b>	
<b>Anomalía de Epstein</b>	
<b>Coartación aórtica</b>	
<b>Estenosis aórtica</b>	
<b>Estenosis pulmonar</b>	
<b>Transposición de grandes arterias</b>	
<b>Tronco arterioso</b>	
<b>Otro</b>	

<b>SECCIÓN 4: SÍNDROME CLÍNICO</b>	
<b>Síndrome de Down</b>	
<b>Síndrome de Marfan</b>	
<b>Síndrome de Williams</b>	
<b>Síndrome de Turner</b>	
<b>Síndrome de DiGeorge</b>	
<b>Otro</b>	