

ARTÍCULO ORIGINAL

Cardiopatías asociadas a síndromes genéticos diagnosticados en pacientes pediátricos

MSc. Dra. Lisset Ley Vega¹, Dr. Alexander Díaz Castro¹, Dra. Gretsly Arcas Ermeso¹, MSc. Dr. Jesús Arturo Satorre Ygualada², Dra. Sahily Satorre Ygualada³, Est. Evelyn González Fernández⁴

¹Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Cardiocentro “Ernesto Che Gevara”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

³Policlínico “XXX Aniversario”, Remedios, Villa Clara, Cuba

⁴Universidad de Ciencias Médicas, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Introducción: en la infancia las cardiopatías pueden presentarse como defectos aislados o asociados a algunos síndromes genéticos, lo que modifica la evolución y el pronóstico del paciente.

Objetivo: caracterizar las cardiopatías asociadas a síndromes genéticos diagnosticados en edad pediátrica.

Método: se realizó un estudio descriptivo transversal en Villa Clara, en el período 2009-2014, en pacientes que tuvieran ambas condiciones. Se establecieron criterios de inclusión y exclusión y se conformó una muestra de 66 pacientes. Se analizaron las variables: tipo de cardiopatía y afección genética, edad materna, antecedentes familiares (de cardiopatías y enfermedades genéticas), antecedentes maternos (personales y obstétricos), principales manifestaciones clínicas al debut, otros defectos acompañantes y evolución. **Resultados:** múltiples defectos cardíacos y síndromes genéticos se exponen en tablas correspondientes. Se detectan afecciones crónicas y edades extremas en la madre; en el recién nacido al debut auscultación de soplos cardíacos y hallazgo de un patrón dismórfico; complicaciones (sepsis, íctero e hipoxia), alteraciones inmunológicas y neurológicas. Algunas afecciones cardíacas severas tuvieron criterios y resolución quirúrgica con una sobrevivencia elevada. **Conclusiones:** los defectos septales intracardíacos y las valvulopatías se relacionan con varios síndromes genéticos. La labor de prevención en grupos de riesgo preconceptionales y la sospecha según el método clínico constituyen elementos fundamentales en el diagnóstico precoz. La evolución y la sobrevida son alentadoras, influenciadas por el desarrollo en técnicas diagnósticas, por procedimientos terapéuticos y por la labor multidisciplinaria, que incluye diferentes niveles de atención médica.

Palabras clave: cardiopatías congénitas; genética

ABSTRACT

Introduction: in childhood, heart disease can present as isolated defects or associated with some genetic syndromes, which changes the evolution and prognosis of patient. **Objective:** to characterize the heart diseases associated with genetic syndromes diagnosed in pediatric age. **Method:** a cross-sectional descriptive study was carried out in Villa Clara, among 2009-2014, in patients with both conditions. Inclusion and exclusion criteria were established and it was conformed a sample of 66 patients. The following variables were analyzed: type of heart and genetic disease, maternal age, family history (of cardiopathies and genetic diseases), maternal history (personal and obstetrical), main clinical manifestations at debut, other accompanying defects and evolution. **Results:** multiple heart defects and genetic syndromes are presented in corresponding tables. Chronic conditions and extreme ages are detected in the mother; in the newborn at debut auscultation of cardiac murmurs and finding a dysmorphic pattern; complications (sepsis, icterus and hypoxia), immunological and neurological alterations. Some severe cardiac conditions had criteria and surgical resolution with a high survival. **Conclusions:** intracardiac septal defects and valvulopathies are related to several genetic syndromes. The prevention work in groups of preconception risk and suspicion according to the clinical method are fundamental elements in the early diagnosis. Evolution and survival are encouraging, influenced by development in diagnostic techniques, therapeutic procedures and multidisciplinary work, which includes different levels of medical care.

Key words: heart defects congenital; genetics

INTRODUCCIÓN

En Cuba el control de enfermedades transmisibles, infectocontagiosas y nutricionales ha posibilitado la disminución progresiva de las tasas de mortalidad infantil;¹ sin embargo, afecciones como los defectos congénitos han pasado a ocupar los primeros lugares como causa de fallecimiento en edades tempranas. Dentro de ellas las cardiopatías asociadas a síndromes genéticos muestran su influencia en la morbilidad y la mortalidad, sobre todo en recién nacidos y lactantes.^{2,3} Se han visto patrones de herencia autosómica (dominante o recesiva) ligada al cromosoma X, incluso se han identificado varios genes responsables de ellas. Un solo defecto genético puede causar formas diferentes de una cardiopatía; por el contrario, un mismo defecto cardiovascular puede ser debido a mutaciones en dos genes diferentes, y la asociación de defectos extracardíacos es debido a la actuación del agente causal no solo en el corazón, sino también en diferentes puntos del organismo.^{4,5}

La etiología aún es desconocida en las tres cuartas partes de los casos, aunque se cree en la herencia poligénica o multifactorial; sin embargo, cada día se encuentran más mutaciones en un solo gen responsable. Las cardiopatías congénitas pueden presentarse de forma aislada, pero en otros casos se asocian a afecciones genéticas de tipo cromosómico o no. Con frecuencia el elemento inicial es el defecto cardíaco; es imprescindible la pesquisa de síndromes genéticos o de defectos extracardíacos asociados. En otros pacientes la afección genética de base es lo que motiva la búsqueda de enfermedades cardiovasculares congénitas o adquiridas concomitantes. Para lograr una reducción importante en la mortalidad por cardiopatías y síndromes genéticos una de las medidas necesarias es elevar el nivel de diagnóstico precoz. Algunos elementos son la adecuada aplicación del método clínico, el desarrollo tecnológico mediante ecocardiografía fetal y postnatal, el diagnóstico prenatal citogenético (cuando existe precedente de cromosomopatías, de edad materna avanzada o de defecto cardíaco en el feto) y el cariotipo postnatal, entre otros. Se hace preciso laborar para optimizar el examen fetal y la atención integral de los niños afectados. En la Provincia de Villa Clara no existen estudios precedentes respecto al tema. Se deriva entonces la necesidad de realizar investigaciones acerca de todos los aspectos claves en el abordaje de estas afecciones, su identificación precoz, intervenir tempranamente y desarrollar estrategias encaminadas a mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes.^{6,7}

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el período de enero de 2009 hasta diciembre de 2014 en los pacientes con diagnóstico de cardiopatías asociadas a síndromes genéticos atendidos en el Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara. Se estudiaron todas las atenciones médicas en edades pediátricas por parte de la Red de Cardiopediatría y la de Genética provincial. Fueron evaluados por equipos multidisciplinarios desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico y se seleccionaron los que padecían cardiopatías asociadas a un síndrome genético; a cada uno de estos pacientes se le aplicó el cuestionario diseñado al efecto en este proyecto.

Descripción de la muestra: estuvo constituida por 66 pacientes con diagnóstico de cardiopatías asociadas a síndromes genéticos que asistieron a la Consulta de Cardiopediatría y a la de Genética durante el período estudiado; la Consulta médica especializada de Cardiopediatría en el Hospital "José Luis Miranda" y la de Genética clínica en el Centro de Genética provincial. Se valoró igualmente el registro de pacientes ingresados en la Sala de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales", así como el registro de pacientes de la Sala de Cardiopediatría y de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (o ambas) del Hospital "José Luis Miranda". Se revisaron las historias clínicas individuales de los pacientes incluidos en el estudio y los protocolos de necropsia de los fallecidos. Los datos obtenidos se reflejaron en un instrumento de

recolección de datos diseñado para la investigación. Se obtuvieron datos que se reflejan en el formulario establecido y se revisaron el RECUMAC (Registro Cubano de Malformaciones Congénitas) y el RECUPREMAC (Registro Cubano Prenatal de Malformaciones Congénitas). Se analizaron las siguientes variables: impresión diagnóstica, fecha de realizado el diagnóstico, edad materna, antecedentes familiares de cardiopatía, defectos genéticos y grado de parentesco, antecedentes patológicos de la gestación (anemia, hipertensión arterial -HTA-, diabetes mellitus, infecciones, uso de fármacos), estudio ecográfico prenatal, prueba de alfafetoproteína, diagnóstico prenatal citogenético, síndrome genético asociado y evolución clínica.

Criterios de inclusión: todos los pacientes que presentaron el diagnóstico de alguna cardiopatía (ratificada en la edad pediátrica) asociada a un síndrome genético.

Criterios de exclusión: todos los casos que presentaron historia clínica incompleta y que no poseía la información necesaria para el estudio.

Procesamiento estadístico: los datos recolectados fueron introducidos en una base de datos computados y procesados mediante el paquete estadístico "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS), versión 19,0 para Windows, se les aplicó el método estadístico descriptivo, el porcentual según el caso y los métodos estadísticos inferenciales de la prueba no paramétrica de Chi cuadrado para determinar la asociación de variables resumidos en tablas. Se estimaron los criterios de rango:

- Si $p < 0,05$ la relación es significativa
- Si $p > 0,05$ no existe relación significativa.

Se utilizó la prueba exacta de Fisher: esta es una prueba de independencia para una tabla 2x2 y es de mayor utilidad cuando son pequeños el tamaño total de la muestra y el de los valores esperados. El SPSS utiliza esta prueba cuando el tamaño de la muestra en una tabla 2x2 es 20 o menor y cuando las frecuencias esperadas fueron inferiores a cinco. El nivel de significación es el valor de certeza que fijan los investigadores "a priori".

-Prueba t de Student: para comparar los por cientos muestrales y la prueba de bondad de ajuste con la distribución Chi cuadrado.

-Estudio de correlación y regresión lineal simple: determina el coeficiente de correlación (r) que mide la intensidad de la relación entre las variables y la línea de regresión ($y = a + bx$), modelo matemático que expresa cómo es la relación. Además el cálculo del coeficiente de regresión (b) que indica cuál es la modificación de la variable dependiente (y) cuando la variable independiente (x) varía una unidad. Se utilizaron los niveles 0,05 (significativo), 0,01 (altamente significativo) y 0,001 (muy altamente significativo) de probabilidad de cometer el error de tipo 1.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra la distribución de las cardiopatías detectadas según su componente anatómico básico. Las afecciones más frecuentes fueron los cortocircuitos cardíacos, entre este grupo los defectos intraauriculares (16 pacientes, para un 34%), seguidos de los defectos múltiples -interauriculares e interventriculares- (11, 23%), la persistencia del conducto arterioso (9, 19%) y los defectos de septación auriculoventriculares (6, 13%). Las valvulopatías más frecuentemente detectadas fueron a nivel de la mitral (7, 13%).

La asociación de enfermedades crónicas de la madre en el momento de la gestación se muestra en el gráfico 1. Se constataron algunos antecedentes patológicos prenatales crónicos (55, 84,51%); solo en 11 (15,49%) madres no hubo afecciones crónicas concomitantes. Se detectaron más de una afección crónica en algunas de las gestantes, lo que representa un riesgo incrementado. Como enfermedades más frecuentemente asociadas se relacionaron la hipertensión arterial (22, 40%) y la diabetes mellitus (12, 21,8%); el asma bronquial (16%) y las cardiopatías congénitas (14%) continúan en orden de frecuencia.

Tabla 1. Cardiopatías congénitas diagnosticadas

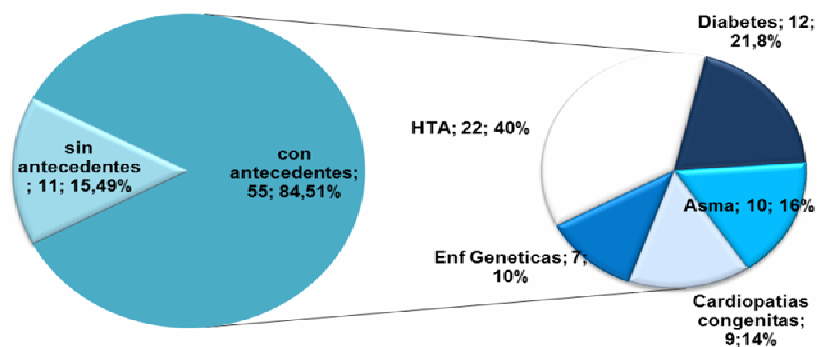
Tipo de cardiopatía	Total	%
Cortocircuitos	47	84
Defectos interauriculares	16	34*
Defectos interventriculares e interatriales	11	23*
Persistencia del conducto arterioso	9	19*
Defectos auriculoventriculares	6	13*
Defectos interventriculares	5	11*
Valvulopatías mitral	7	13
Malformaciones troncoconales	5	9
Tetralogía de Fallot	2	40*
CIV troncoconal	3	60*
Defectos complejos	2	4
CATVP+situs inverso+dextrocardia	1	50*
Atresia tricuspidea III-B	1	50*
Coartación aórtica	2	4
Otros	3	5
Estenosis pulmonar valvular moderada	1	33*
Miocardopatía dilatada	1	33*
Tumor intracardiaco	1	33*

CIV: Comunicación interventricular; CATVP: Conexión anómala total de venas pulmonares

* Por ciento específico frente al grupo de cardiopatías

Fuente: recolección estadística

Gráfico 1. Relación de los antecedentes patológicos maternos en el momento de la gestación



La tabla 2 muestra algunas afecciones en relación con la edad materna durante el embarazo. La mayoría de las gestantes padecieron afecciones obstétricas (cerca del 70%) aisladas o más de una. Están presentes las infecciones (22,7%), la hipertensión arterial gestacional (12,1%) y la anemia (9,1%). La exposición a teratógenos y el retardo en el crecimiento intrauterino (CIUR) también fueron detectados. Los grupos de adolescentes y mayores de 35 años (19) constituyen cerca del 30% de las pacientes con afecciones obstétricas concomitantes.

Tabla 2. Relación entre las afecciones en el momento del embarazo y la edad de la madre

Variables	Edad materna						
	Menor de 20 años (n=5)		Entre 20-35 años (n=30)		Mayor de 35 años (n=14)		
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	
Afecciones obstétricas	Infecciones	3	60,0	11	34,4	7	50,0
	Anemia	2	40,0	6	18,8	2	14,3
	HTA gestacional	0	0,00	6	18,8	3	21,4
	Exposición a agentes químico-físicos	0	0,00	5	15,6	1	7,10
	CIUR	0	0,00	4	12,5	1	7,10

Fuente: historias clínicas

Se muestra en la tabla 3 la relación entre las complicaciones del recién nacido en el postparto y la edad gestacional. Se detectaron 16 (25%) pacientes nacidos pretérmino; solo el 21,2% (14) no presentó complicaciones. Es relevante que

cerca del 80% de los recién nacidos presentaron algún tipo de alteración perinatal inmediata. El 51,5% (34) manifestó síntomas de sepsis como complicación inicial en el postparto, con una $p < 0,05$ existen diferencias significativas entre la edad gestacional y la presentación de complicaciones perinatales. Otros tipos de complicaciones que siguieron en frecuencia fueron la ictericia (9,1%) y la reanimación cardiorespiratoria (7,6%) que requirieron algunos neonatos en el momento del parto. Las manifestaciones de hipoxia aguda e insuficiencia cardíaca también incidieron, pero menos frecuentemente.

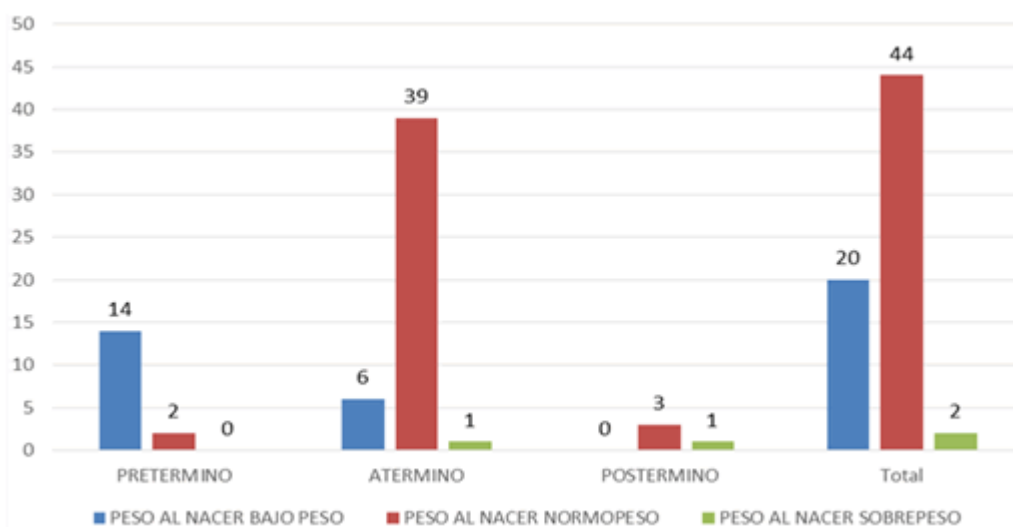
Tabla 3. Relación entre la edad gestacional y las complicaciones del recién nacido en el postparto

Variables	Según la edad gestacional								
	Pretérmino		A término		Posttérmino		Total		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Complicaciones del recién nacido en el postparto	Sepsis	6	37,5	27	58,7	1	25,0	34	51,5
	Ictericia	3	18,8	2	4,30	1	25,0	6	9,10
	Reanimación	2	12,5	2	4,30	1	25,0	5	7,60
	Hipoxia	2	12,5	2	4,30	0	0,00	4	6,10
	Insuf. cardíaca	2	12,5	1	2,20	0	0,00	3	4,50
	Ninguno	1	6,30	12	26,1	1	25,0	14	21,2
Total	16	100	46	100	4	100	66	100	

$p < 0,05$: existen diferencias significativas entre la edad gestacional y la presentación de complicaciones perinatales
Fuente: historias clínicas

La relación entre la edad gestacional y el peso del recién nacido se expone en el gráfico 2. Se aprecia una correlación positiva y estadísticamente significativa entre las variables de estudio ($p = 0,00 < 0,05$). Se infiere que la edad gestacional guarda relación con el peso al nacer en niños con cardiopatías y su asociación a los síndromes genéticos; aproximadamente la tercera parte de los pacientes presentaron bajo peso al nacer (20, 30,3%).

Gráfico 2. Relación entre la edad gestacional y el peso del recién nacido



La tabla 4 muestra los síndromes genéticos identificados. El síndrome de Down se registra en el 56,06% (37), es la enfermedad asociada más frecuentemente a las cardiopatías en este tipo de población, seguida de la trisomía 18 (6,06%) y los síndromes de Marfán y Noonan (4,5% cada uno); se detectaron, además de otros muchos, los síndromes de Ehlers-Danlos y de Turner. Se analiza la distribución de pacientes con síndromes genéticos según su asociación a defectos cardiovasculares. Se demuestra que los cortocircuitos intracardíacos aportan mayor número de hallazgos en el estudio (47, 71,2%), le siguen las valvulopatías (11%) y las anomalías tronco-conales (8%); otros tipos de malformaciones cardíacas se presentaron, pero fueron menos frecuentes.

Tabla 4. Síndromes genéticos detectados y su asociación con el tipo de cardiopatía

Síndrome genético	Tipo de cardiopatía													
	Coartación aórtica		Cortocircuitos		Valvulopatías mitral		Troncoconales		Defectos complejos		Otros		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Sx de Down	0	0	33	70,2	0	0	3	60	1	50	0	0	37	56,06
Trisomia 18	0	0	2	4,2	0	0	1	20	1	50	0	0	4	6,06
Marfán	0	0	0	0	2	28,5	0	0	0	0	1	33,3	3	4,55
Noonam	1	50	1	2,1	0	0	0	0	0	0	1	33,3	3	4,55
Ehlers-Danlos	0	0	0	0	2	28,5	0	0	0	0	0	0	2	3,03
Turner	0	0	0	0	2	28,5	0	0	0	0	0	0	2	3,03
Russell Silver	0	0	0	0	1	14,2	0	0	0	0	0	0	1	1,52
Gilbert	0	0	1	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,52
Beckwith-Wiedeman	0	0	1	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,52
Woods	0	0	1	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,52
Ellis van Creveld	0	0	1	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,52
Traslocación 13-14	1	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,52
Williams	0	0	1	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,52
Maulido de gato	0	0	1	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,52
Esclerosis tuberosa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	33,3	1	1,52
Ictiosis	0	0	1	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,52
Cornelia de Lange	0	0	1	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,52
Digeorge	0	0	0	0	0	0	1	20	0	0	0	0	1	1,52
Pierre Robins	0	0	1	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,52
Microcefalia Vera	0	0	1	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,52
Trisomia XXX	0	0	1	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,52
Total	2	100	47	100	7	100	5	100	2	100	3	100	66	100

Fuente: historias clínicas

Se analizan en la tabla 5 las primeras manifestaciones clínicas al debut. El soplo cardíaco fue el hallazgo más frecuente (30, 45%), en muchos niños después de la segunda semana de vida (33%), en relación con la disminución de las presiones de las resistencias arteriales pulmonares. En la mayoría de los pacientes se acompañaron rasgos dismórficos que, a pesar de estar poco sintomáticos en algunos casos, hicieron sospechar el diagnóstico de la enfermedad cardíaca y del síndrome genético o de ambas. La cianosis (8, 13%) y la dificultad respiratoria (16, 25%) fueron síntomas detectados, principalmente, la primera semana de vida. Estos son síntomas precoces y de sospecha frecuente de afección cardíaca congénita grave en el recién nacido.

Tabla 5. Principales manifestaciones clínicas al debut según la edad de captación de los pacientes

Manifestación típica	Momento de la captación								Total	
	Primeras 24 horas		1-7 días		8-14 días		> 14 días			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Soplo cardíaco	2	3	5	8	1	1,52	22	33	30	45
Dificultad respiratoria	5	8	11	17	1	1,52	8	12	25	38
Cianosis	7	11	1	2	1	1,52	2	3	11	17
Total	14	21	17	26	3	5	32	48	66	100

Fuente: historias clínicas

La evolución de los pacientes según el tipo de cardiopatía aparece en la tabla 6. Solo un 9,1% (6) de los pacientes fallecieron: el 50% corresponden a afecciones que conllevan a cortocircuitos intracardíacos, principalmente los defectos de septación atrioventriculares, el 33% a anomalías troncoconales y el 17% a malformaciones complejas. Los defectos septales intracavitarios fueron las cardiopatías con mayor sobrevida en más del 75% y luego las valvulopatías mitrales se asocian en orden de frecuencia; no se presentaron fallecidos por esta causa. Los defectos troncoconales se presentaron, pero requieren de difícil manejo terapéutico y aún conllevan a intervenciones quirúrgicas de muy alto riesgo. Estadísticamente se define una $p < 0,05$, hay diferencias significativas entre el tipo de cardiopatía y el estado de supervivencia del paciente, lo que se ha logrado incrementar con el decursar de los años.

Tabla 6. Evolución de los pacientes según el tipo de cardiopatía

Tipo de cardiopatía	Estado actual					
	Vivos (n=60)		Fallecidos (n=6)		Total (n=66)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Cortocircuitos	44	75,86	3	50	47	71,21
Valvulopatía mitral	7	12,07	0	0	7	10,61
Malf. troncoconales	3	5,17	2	33,33	5	7,58
Coartación aórtica	2	3,45	0	0	2	3,03
Def. complejos	1	1,72	1	16,67	2	3,03
Otros tipos	3	5,17	0	0	3	4,55
Total	60	100	6	100	66	100

$p < 0,05$: existen diferencias significativas entre el tipo de cardiopatía y la supervivencia
Fuente: historia clínica

DISCUSIÓN

Las cardiopatías asociadas a síndromes genéticos constituyen un problema sanitario de primer orden mundial y representan uno de los mayores grupos de defectos congénitos severos y de alta mortalidad; incluye situaciones de muy diferente gravedad, con frecuente coexistencia de dos o más defectos cardíacos simultáneos.^{8,9}

En esta investigación, realizada durante el período del año 2009 a 2014, se estimó una tasa de incidencia promedio de cardiopatías asociadas a síndromes genéticos de 1,8 por cada 1 000 nacidos vivos. Ese valor se ubica por debajo de las cifras estimadas en otros estudios realizados en Estados Unidos y Europa que informan una incidencia de tres o cuatro por cada 1 000 nacidos vivos para las también denominadas cardiopatías asociadas a síndromes genéticos y defectos mayores. Las cardiopatías más frecuentes fueron los cortocircuitos intracardíacos,

en especial la comunicación interauricular e interventricular aislada o asociada; este hallazgo se corresponde con otras investigaciones realizadas en países latinoamericanos. Olortegui, en un estudio realizado en el Perú, señala que la cardiopatía asociada a síndromes genéticos más habitual son los defectos y los cortocircuitos de izquierda a derecha, que representan el 70% de este grupo y alrededor del 10% de los defectos cardiovasculares, más frecuente en varones, seguidos de los defectos valvulares, la coartación de la aorta crítica y la transposición de los grandes vasos. Figueroa y colaboradores^{10,11} observaron, en México, que las cardiopatías que se presentan más habitualmente en los niños con síndromes genéticos son la persistencia del ductus arterioso, la comunicación interventricular y la comunicación interauricular (CIA), a diferencia de lo mencionado en países anglosajones y europeos, en los que los defectos de la tabicación atrioventricular son los más comunes (40-70%); entre ellos el canal atrioventricular parcial (CIA ostium primum con hendidura mitral) es el más frecuente.

Existe una relación muy significativa entre la HTA crónica en la gestante, llamada también hipertensión preexistente, para distinguirla de la gestacional y el riesgo fetal elevado de desarrollo anormal.¹² Blanco y colaboradores informan HTA como posible teratógeno cardiovascular, al igual que el asma bronquial. Blanco Pereira se refiere al asma con crisis en el primer trimestre como un fenómeno generador de hipoxia ovular. Es posible que las mujeres que padecen infección urinaria y necesitan tratarse con medicamentos teratógenos presenten un riesgo mayor de tener un niño con un defecto cardiovascular. Estos hechos son de interés en las evaluaciones de riesgo, pues las interacciones pueden estar presentes y hacen difícil precisar si se debe al medicamento o a la enfermedad en si. Las infecciones virales en el primer trimestre de la gestación han sido informadas como factor de riesgo y en estudios se han mostrado con una asociación elevada; sin embargo, gracias al Sistema Nacional de Salud cubano, que incluye un amplio esquema de vacunación, muchas enfermedades han sido erradicadas, no así las producidas por otros tipos de virus (coxsackie e influenza), que producen un cuadro clínico autolimitado que, cuando ocurre en el período de organogénesis, se relacionan con las cardiopatías.^{13,14}

Se relacionan la anemia materna y el CIUR con los defectos cardiovasculares y hay diversidad de informes sobre su efecto en la descendencia. Las anemias carenciales forman el 98% de todas las estudiadas en el embarazo y el 95% se deben a carencia de hierro. La hipoxia se destaca como efecto de la anemia. Se conoce la importancia que tiene la hipoxia durante el período crítico del desarrollo embrionario en la génesis de los defectos congénitos.

Se infiere que la edad gestacional guarda relación con el peso al nacer en niños con cardiopatías y su asociación a los síndromes genéticos. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes presentaron bajo peso al nacer; el resto no presentó afectación de su estado nutricional. Muchas cardiopatías son bien toleradas en la vía intrauterina, sobre todo cuando el embarazo puede llegar a término y el neonato ser suficientemente maduro.¹⁵

La asociación de complicaciones con las cardiopatías es frecuente; en el presente estudio más de la mitad de estos pacientes presentaron complicaciones u otras afecciones. Fanaroff A.¹⁶ se refiere a la asociación de trastornos metabólicos y sepsis neonatal con las cardiopatías; en la presente serie se encontraron entre las más frecuentes. Diferentes autores plantean la relación de las complicaciones con la mortalidad de los niños con cardiopatías. Estos recién nacidos, a diferencia de los niños sanos, tienen mayor riesgo de desnutrición por diversos factores, lo que hace imprescindible la determinación de las necesidades de macro y micronutrientes individualizada, así como en muchos casos la utilización de terapia especializada. La evaluación del estado nutricional del niño es un componente necesario en la historia clínica en la Especialidad de Pediatría y permite proporcionar una asistencia sanitaria en la edad infantil.^{16,17}

Es importante identificar situaciones de riesgo nutricional que puedan afectar la evolución adecuada del paciente que tiene un defecto cardiovascular. El síndrome de Down se detectó, con más frecuencia, seguido de la trisomía 18 y los

síndromes de Marfan y de Noonan; se exponen múltiples hallazgos en el presente estudio.

Las afecciones cardiovasculares más frecuentemente relacionadas con la mortalidad del paciente son los cortocircuitos intracardíacos, las malformaciones troncoconales y los defectos complejos; el hallazgo concuerda con otros estudios multicéntricos realizados. En la Provincia de Villa Clara, entre los años 2002 y 2007, se refleja que las cardiopatías críticas más frecuentes, en más del 50% de los casos, son los cortocircuitos, los defectos complejos, las anomalías troncoconales y las anomalías de la aorta, con un valor altamente significativo - $t_c=4,128$ ($p<0,001$)-. En cuanto a la letalidad por cardiopatías asociadas a síndromes genéticos se estimó una tasa postnatal promedio de 7,1%; el año 2013 fue el que informó la mayor tasa de letalidad (TLP=50,0), hecho que evidencia el bajo número de fallecimientos que aún se notifican por este tipo de defectos cardiovasculares y anomalías congénitas graves.

La literatura refleja que cuando existe una alteración de la anatomía fetal hay que tener presente que la probabilidad de que se asocie a una cardiopatía es de alrededor del 26%. Además, conviene tener en cuenta que las anomalías cromosómicas se asocian, en un 50-80% de los casos, a defectos congénitos del corazón y, a su vez, se ha estimado que cuando hay anomalías cardíacas, en un 12-35% de los casos, hay también anomalías cromosómicas.^{18,19}

En cuanto a la mortalidad mundial de la población pediátrica por defectos congénitos el impacto de las cardiopatías en la mortalidad infantil ha sido informado en la literatura de forma reiterada. De forma general, la mortalidad por cardiopatía congénita en niños menores de un año supone algo más de $\frac{1}{3}$ de las muertes por anomalías congénitas y alrededor de $\frac{1}{10}$ de todas las muertes en ese período de la vida. En el caso particular de las cardiopatías asociados a síndromes genéticos estadísticas iberoamericanas exponen tasas de mortalidad de alrededor de uno por mil nacidos vivos para este tipo de defectos cardiovasculares mayores. En los Estados Unidos este tipo de enfermedades son la causa más común de muerte en la infancia; un informe del Registro de Anomalías Congénitas de Glasgow (Reino Unido) indicó que los niños nacidos con cardiopatías asociadas a cualquier síndrome genético tienen una sobrevida a los cinco años del 75%, solo superada en letalidad por las anomalías cromosómicas puras, con una sobrevida del 48%, y los defectos de tubo neural y el sistema nervioso central, con un 72%.^{20,21}

El fácil acceso a los servicios de salud, como la Consulta de Cardiología y Genética ante la detección de alguna alteración cardíaca o hallazgos patognomónicos significativos de algún síndrome genético, son herramientas tecnológicas disponibles para un gran grupo de profesionales.^{22,23} En esta investigación se muestra que, de forma particular, durante el período entre los años 2009 y 2014 se logró una disminución gradual de la incidencia y la mortalidad por cardiopatías asociadas a síndromes genéticos. La tendencia a la disminución de los casos nacidos y fallecidos con cardiopatías a nivel provincial se corresponde con las estadísticas informadas a nivel nacional y contribuyen a colocar a Cuba dentro de los países de América Latina con mejores indicadores de morbimortalidad en relación a la aplicación de los programas de Atención Materno-Infantil diseñados por la Organización Mundial de la Salud e implementados a partir del año 2000.^{24,25}

CONCLUSIONES

Las cardiopatías más frecuentes asociadas a síndromes genéticos son los cortocircuitos intracardíacos y, dentro de este grupo, los defectos interventriculares e interauriculares, aislados o asociados entre sí. El síndrome de Down es la afección genética más frecuente (con defectos cardíacos interventriculares y de septación atrio ventricular); no obstante, se detectaron múltiples síndromes genéticos que se exponen. Algunos factores prenatales concomitantes fueron las afecciones crónicas como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, principalmente en madres adolescentes y añosas, así como los antecedentes familiares de cardiopatía o enfermedad genética. Las infecciones y

la anemia durante el embarazo fueron afecciones asociadas con el feto y el retardo en el crecimiento intrauterino en algunos de los casos. Varias complicaciones como la sepsis, el ictero y la hipoxia neonatal se presentaron en niños con cardiopatías asociadas a síndromes genéticos con multicausalidad de estos eventos, que incluyen la hemodinámica de la cardiopatía, otros defectos extracardíacos sobreañadidos y aspectos inmunológicos y nutricionales, entre otros. La sospecha diagnóstica según el método clínico constituye el elemento fundamental para el hallazgo de este tipo de pacientes. A pesar de ser niños con pronóstico reservado se ha logrado elevar la supervivencia gracias al desarrollo científico técnico actual, a novedosos elementos diagnósticos y a una terapéutica quirúrgica óptima, en algunos casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Selman-Housein Sosa E, Casanova Arzola R. Recorrido del último cuarto de siglo de la cardiopediatría en Cuba. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2013 [citado 7 Ene 2016];85(3): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubped/cup-2013/cup133a.pdf>
2. Cullen Benítez PJ, Guzmán Cisneros B. Tamiz de cardiopatías congénitas críticas. Recomendaciones actuales. Acta Méd Grupo Ángeles [Internet]. 2014 [citado 28 Sept 2014];12(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2014/am141d.pdf>
3. De León Ojeda NE, Pérez Mateo MT, Estévez Perera A, García García A, García Martínez D. Defectos cardiovasculares congénitos en niños cubanos con síndrome Down. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2002 [citado 9 May 2013];2(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n1/rcgc02108%20.htm>
4. Cervantes SM, Cárdenas CA, Huicochea JC, Vázquez F, Araújo MA de J. Síndrome de Down y cardiopatías congénitas, un motivo de interés en el panorama epidemiológico regional. Rev Salud Chiapas [Internet]. 2015 Oct-Dic [citado 8 Ago 2016];III(4): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://revista.salud.chiapas.gob.mx/api/v1/recursos/articulos/121>
5. Marsán Suárez V, García García A, de León Ojeda N, Macías Abraham C, Sánchez Segura M, Benítez Rodríguez D, et al. Síndrome de Edwards asociado a inmunodeficiencia combinada. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2011 [citado 8 Ene 2016];27(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892011000300010&lng=es
6. Ortiz Vásquez DS, Bustamante Cabrera G, Quiroz Gutiérrez B. Síndrome De Noonan (SN). Rev Act Clín Méd [Internet]. 2014 [citado 13 Ene 2016];45: [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000600005&lng=es
7. León López R, Martínez de Santelices A, Sardiñas Sotolongo GT. Síndrome del maullido del gato: Presentación de un caso. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 1995 Jul-Ago [citado 8 Ene 2016];11(4): [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S08642125199500040-0007&lng=es
8. Estrada T, Montoya JH, Cortés-Yepes H. Diagnóstico prenatal del Síndrome Ellis van Creveld: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Colomb Obstetr Ginecol [Internet]. 2011 [citado 8 ene 2016];62(3): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci-arttext&pid=S0034-74342011000300006&lng=en>
9. Buedo Rubio MI, Plaza Almeida J, Carrascosa Romero MC, Alfaro Ponce B. Trisomía X, asociada a Dismorfismo Fenotípico. Rev Clín Med Fam [Internet]. 2011 [citado 13 Ene 2016];4(2): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169619932011>
10. Goldmutz E. The Epidemiology and Genetics of Congenital Heart Disease. Clin Perinatol [Internet]. 2001 Mar [citado 17 Nov 2014];28 (1): 1-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11265502>
11. Lacruz-Rengel MA, Cammarata-Scalisi F, Callea M, Peña F, Peña MK, Da Silva G, et al. Síndrome de Williams-Beuren. Enfoque diagnóstico a través del fenotipo. Universidad de los Andes Mérida, Venezuela. Av Biomedicina [Internet]. 2015 Ago [citado 1 Ago 2016];4(2): 64-8. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331341624004>

12. Sierra Santos L, Casaseca García P, García Moreno A, Martín Gutiérrez V. Síndrome de Di George. Rev Clín Med Fam [Internet]. 2014 [citado 8 Ene 2016];7(2):141-43. Disponible en: <http://www.revclinmedfam.com/PDFs/24b16fede9a67c951d3e7c7161c83ac.pdf>
13. Aglony M, Lizama M, Méndez C, Navarrete C, Garay F, Repetto G, et al. Manifestaciones clínicas y variabilidad inmunológica en nueve pacientes con síndrome de DiGeorge. Rev Méd Chile [Internet]. 2004 [citado 8 Ene 2016];132(1):26-32. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci-arttext&pid=S003498872004000100004>
14. García GC, Savío BA, García MC, Arencibia FJ, Berman S, Bernal PY. ¿El diagnóstico de foco ecogénico aislado en el corazón fetal incrementa el riesgo de cardiopatías congénitas y aneuploidías? Rev Fed Arg Cardiol [Internet]. 2011 [citado 27 Abr 2016];40 (1):13-16. Disponible en: http://www.fac.org.ar/1/revista/11v40n1/art_revis/revis02/guevara.pdf
15. Moreno-Salgado R, García-Delgado C, Cervantes-Peredo A, García-Morales L, Martínez-Barrera LE, Peñaloza-Espinosa R, et al. Perfil clínico de una cohorte de pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann atendidos en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de 2007 a 2012. Bol Med Hosp Infant Méx [Internet]. 2013 Abr [citado 12 May 2015];70(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sciarttext&pid=S166511462013000200013&lng=es>
16. Morán-Barroso VF, García-Delgado C, Villa-Guillen M, Bracho-Blanchet E, Perezpeña-Diazconti M. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Bol Med Hosp Infant Méx [Internet]. 2009 [citado 17 Nov 2014];84(5): [aprox. 7 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462009000500009
17. González Trujillo ML, Margarita Torres Clúa A, Rodríguez Zorrilla L, Larrondo Castañeda BE, González Rodríguez R, Díaz Martínez M. Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas. Medicentro Electrón [Internet]. 2011 [citado 20 Sep 2015];15(3): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/pdf/Sumario/ano%202011/v15n3a11/002factores111revisado.pdf>
18. Navarro Ruiz M, Herrera Martínez M. Mortalidad infantil por cardiopatías congénitas en un período de nueve años en Villa Clara. Medicentro Electrón [Internet]. 2013 [citado 2 May 2016];17(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/1517/1344>
19. Del Valle AL, Sajmoló Pablo M. Anormalidades cromosómicas asociadas a cardiopatías congénitas en pacientes pediátricos. Rev Guatemalteca Cardiol [Internet]. 2013 [citado 28 Sept 2014];23(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://revista.agcardio.org/wpcontent/uploads/2013/06/-Anomaliascromosomicasencardiopat%C3%ADascongenitas.pdf>
20. Bernstein D. Epidemiología y bases genéticas de las cardiopatías congénitas. En: Kliegman R, Stanton B, Behrman R, Schor N, St. Geme J, editores. Nelson Textbook of Pediatrics. 19ed. Barcelona: Saunders Elsevier; 2013. p. 1610
21. López Baños L, Fernández Pérez Z, Pérez Trujillo J, García Baños LG, Rodríguez Vitier PL. Valoración del diagnóstico prenatal y neonatal de las cardiopatías congénitas. Panorama Cuba y Salud [Internet]. 2014 [citado 28 Sept 2014];9(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.panorama.sld.cu/pdf/v9no2/originales/valoraciondiagnostica.pdf>
22. Moreno Granado F. Epidemiología de las cardiopatías congénitas. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Cardiología Pediátrica [Internet]. 2009 Sept 20 [citado 28 Sept 2014]:1-12. Disponible en: <http://www.telecardiologo.com/descargas/69439.pdf>
23. Maciques Rodríguez R, Sabas Machado Sigler O, Millaray Rivera Ladino K, Monteagudo Licea J, Martínez Benítez Castillo Meriño D. Relación entre estado nutricional y complicaciones postoperatorias en cardiopatías acianóticas y flujo pulmonar aumentado. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2013 [citado 17 Nov 2014];85(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v85n3/ped07313.pdf>
24. Cuneo BF. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. Curr Opin Pediatr [Internet]. 2001 Oct [citado 17 Nov 2014];13(5):465-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801894>
25. Guerchicoff M, Marantz P, Infante J, Villa A, Gutiérrez A, Montero G. Evaluación del impacto del diagnóstico precoz de las cardiopatías congénitas. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2004 [citado 9 May 2013];102(6):445-49. Disponible en:

<https://www.researchgate.net/publication/262708890-Evaluaciondelimpactodeldiagnostico precozdelascardiopatascongenitas>

Recibido: 12-6-2017

Aprobado: 1-8-2017

Lisset Ley Vega. Hospital Pediátrico "José Luis Miranda". Avenida 26 de Julio y 1ra. Reparto Escambray. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200
Teléfono: (53)42271745 lissetlv@infomed.sld.cu