

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA ESTUDIOS DE POSTGRADO

**“ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS ASOCIADAS A CARDIOPATÍAS
CONGÉNITAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS”**

AMANDA LUCÍA DEL VALLE VEGA

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Pediatría General
Para obtener el grado de
Maestra en ciencias en pediatría

Guatemala, Marzo, 2014



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Amanda Lucia del Valle Vega

Carné Universitario No.: 100020067

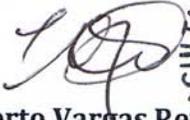
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias en Pediatría, el trabajo de tesis "**Anormalidades cromosómicas asociadas a cardiopatías congénitas en pacientes pediátricos.**"

Que fue asesorado: Dra. Maribel Sajmoló Pablo de Guzmán

Y revisado por: Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para marzo 2014.

Guatemala, 07 de marzo de 2014


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Ciudad de Guatemala, febrero de 2014.

**Doctor
Oscar Fernando Castañeda Orellana
Coordinador Docente Maestría de Pediatría
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Presente.**

Dr. Castañeda Orellana:

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado:

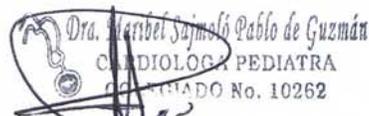
**“ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS ASOCIADAS A CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD
SOCIAL”**

Estudio Analítico descriptivo a efectuarse en niños/(as) de 0 a 15 años de edad que asisten a la consulta externa de cardiología pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de 01 enero del 2008 a 31 de diciembre del 2012.

Pertenece a la Doctora Amanda Lucia del Valle Vega; el cual ha sido revisado y aprobado para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. Maribel Sajmoló Pablo de Guzmán
CARDIOLOGA PEDIATRA
REGISTRADO No. 10262

**Dra. Maribel Sajmoló
Cardióloga Pediatra
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Asesor de Tesis**

Ciudad de Guatemala, febrero de 2014.

**Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Especialidades Médicas
Escuela de Estudios de Postgrado USAC
Presente.**

Dr. Ruiz Cruz:

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado:

**“ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS ASOCIADAS A CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD
SOCIAL”**

Estudio Analítico descriptivo a efectuarse en niños/(as) de 0 a 15 años de edad que asisten a la consulta externa de cardiología pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de 01 enero del 2008 a 31 de diciembre del 2012.

Perteneciente a la Doctora Amanda Lucia del Valle Vega; el cual ha sido revisado y aprobado para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



**Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana
Coordinador Docente Maestría de Pediatría
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Revisor de Tesis**

Dr. Oscar F. Castañeda Orellana MSc
MEDICO PEDIATRA
COLEGIADO No. 6,482

ÍNDICE

ÍNDICE DE CUADROS	i
ÍNDICE DE GRÁFICAS	ii
RESUMEN	iii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
2.1. Introducción a las cardiopatías congénitas.	2
2.2. Alteraciones cromosómicas asociados a cardiopatías congénitas.	3
2.3. Factores ambientales asociados a cardiopatías congénitas	4
2.4. Riesgo y factores de riesgo asociados a cardiopatías congénitas	4
2.5. Riesgo de recurrencia.	5
2.6.Trastornos genéticos más frecuentes	5
2.6.1 Relacionadas con aberraciones cromosómicas	5
2.7. Enfermedades cardíacas en síndromes hereditarios	6
2.8 Síndromes y asociaciones no cromosómicas	7
2.9.Diagnóstico de anormalidades cromosómicas	11
III. OBJETIVO	13
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	14
V. RESULTADOS	18
VI. DISCUSION Y ANALISIS	32
6.1. CONCLUSIONES	35
6.2. RECOMENDACIONES	36
VII. REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS	37
VIII. ANEXOS	41
8.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	41

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO NO.1	18
CUADRO NO.2	19
CUADRO NO.3	20
CUADRO NO.4	21
CUADRO NO.5	22
CUADRO NO.6	24
CUADRO NO.7	25
CUADRO NO.8	26
CUADRO NO.9	27
CUADRO NO.10	28
CUADRO NO.11	29
CUADRO NO.12	30
CUADRO NO.13	31

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA NO.1	18
GRÁFICA NO.2	19
GRÁFICA NO.3	20
GRÁFICA NO.4	21
GRÁFICA NO.5	23
GRÁFICA NO.6	25
GRÁFICA NO.7	26
GRÁFICA NO.8	27
GRÁFICA NO.9	28
GRÁFICA NO.10	29
GRÁFICA NO.11	31

RESUMEN

Objetivo: Establecer la relación existente entre alteraciones cromosómicas y cardiopatías congénitas. **Metodología:** Se estudiaron 97 pacientes con diagnóstico de cardiopatía congénita, a los cuales se les realizó ecocardiograma y análisis citogenético, ya sea de tipo convencional (cariotipo y cariotipo de alto bandeo) o análisis de hibridación in situ (FISH). **Resultados:** En el 90%, se diagnosticó alguna anormalidad cromosómica. La más frecuente fue el síndrome A

Dios, por todas bendiciones derramadas y por permitirme alcanzar una meta más, cumplir mis sueños y acompañarme cada día de mi vida.

A mi familia, por ser el pilar fundamental de mi vida y darme su apoyo incondicional, no lo podría haber logrado sin ustedes.

A los Médicos docentes especialistas y subespecialistas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, por enseñarme con su ejemplo, como debe de ser un gran pediatra, por su docencia, paciencia, exigencias, pero sobre todo por enseñarme todas esas cosas que no se aprenden en los libros, solo con la experiencia; ustedes son parte de lo que soy como profesional y persona, infinitas gracias.

A mis compañeros y amigos de residencia, por su apoyo, compañía y amistad en el transcurso de estos 4 años, aprendí mucho de cada uno de ustedes, siempre los llevo en mi corazón.

A mis pacientes, por ser un libro abierto, haberme permitido aprender, y acompañarlos en su desarrollo, ustedes son el principal motivo de mis estudios de Down, presente en 40%, de los pacientes, este se relacionó principalmente con defectos cardíacos septales. El 24.7% tuvo un FISH positivo. De los pacientes con FISH positivo, la cardiopatía más frecuente fue la tetralogía de Fallot. A 13 pacientes se les realizó cariotipo de alto bandeo, el cual fue positivo en el 100% de los casos. Las cardiopatías más frecuentes en estos fueron a su vez defectos septales.

Conclusiones: Existe una relación entre cardiopatías congénitas y anormalidades cromosómicas

Palabras Clave: cardiopatías, congénitas, anormalidades cromosómicas

Agradecimiento especial

I. INTRODUCCIÓN

El reciente desarrollo de la citogenética ha aportado un mejor conocimiento de la etiología de las diversas enfermedades, así como de anomalías cromosómicas y de las cardiopatías congénitas. Desde principios de los tiempos, se han observado que las cardiopatías congénitas se pueden dar y son más frecuentes en una misma familia, dos o más hijos pueden tener malformaciones cardíacas, por lo cual ha sido tema de estudio a lo largo de la evolución de la investigación médica. ⁽¹⁵⁾

Las cardiopatías congénitas son trastornos genéticos crecientes que a su vez causan alta mortalidad. Casi un tercio de las muertes por trastornos genéticos son causadas por una cardiopatía congénita. ⁽¹⁾

Guatemala es un país, en donde no existen datos oficiales acerca de la epidemiología de las anomalías cromosómicas, y de las cardiopatías congénitas. El Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, viendo la necesidad de conocer el comportamiento de las diversas enfermedades ha empezado a realizar epidemiología de las mismas, sin embargo no existe un dato exacto que nos relacione las cardiopatías congénitas con las anomalías cromosómicas. En el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, se empezó a realizar estudios de cariotipo y de inmunohistoquímica a pacientes con cardiopatías congénitas con signos físicos de anomalías genéticas, con el fin de establecer una relación y brindar un abordaje integral del paciente.

La finalidad de este estudio es recopilar estos datos, para poder determinar epidemiológicamente la relación que existe entre anomalías cromosómicas, y las cardiopatías congénitas, así como el comportamiento de los mismos, para poder obtener, como lo anteriormente mencionado, estadísticas propias de nuestro país y utilizarlas adecuadamente para intervenciones futuras.

II. ANTECEDENTES

2.1 INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas, se definen como un defecto estructural y/o funcional del corazón y grandes vasos presentes en el recién nacido, como consecuencia de un error en la embriogénesis de estas estructura en el desarrollo del feto. ⁽¹⁾ Etiológicamente son heterogéneas y pueden aparecer aisladas o formando parte de una asociación, una secuencia o un síndrome. ⁽⁵⁾

Se han reportado que del 2 al 4% de los recién nacidos presentan alguna malformación congénita y de estas casi el 50% de estos son malformaciones cardiacas.⁽²³⁾ Éstas se han reportado con una incidencia estimada entre 4 al 12 por 1000 recién nacidos presentan alguna cardiopatía congénita y 3.5 % de éstos presentan alguna cardiopatía grave.^(23,19) Se puede decir en otros términos que 32.000 recién nacidos al año se diagnostican con algún trastorno cardíaco y que 14,000 de ellos tienen alguna lesión crítica.⁽¹³⁾

Según un estudio realizado en Chile las cardiopatías tienen una etiología diversa, la mayoría de casos es multifactorial, del 80 al 85%, pueden existir tanto factores genéticos o ambientales que influyan en el desarrollo de estos, del 8 al 10 % se relacionan con alguna anormalidad cromosómica, del 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 según las leyes de Mendel. ^(23,24)

Las alteraciones cromosómicas diagnosticables con las técnicas citogenéticas convencionales son responsables del 5-8% de las cardiopatías congénitas. De estas el Síndrome de Down es la más frecuente, encontrándose una asociación en el 40% de los casos. ⁽¹¹⁾

Goodship et al. ⁽¹¹⁾ realizaron un estudio con 69.129 nacimientos encontrando 478 (0.69%) niños con cardiopatía, en 207 casos se realizó cariotipo y 170 de ellos FISH (fluorescence in situ hybridization) para descartar microdeleciones. En este estudio encontró anomalías cromosómicas visibles por técnicas citogenéticas convencionales en el 10% de los pacientes, de ellas la más frecuente fue el síndrome de Down que se diagnosticó en 15 casos (7,2%), seguida del síndrome de Turner (2 casos). La microdelección en 22.q.11 se encontró en 5 de entre 170 pacientes con cardiopatías (casi el 3%) y microdelección en 7.q.11.23 (síndrome de Williams) en 2 casos.

Las microdeleciones que afectan a la región q.11.2 del cromosoma 22 están implicadas en la etiología de diversas condiciones clínicas: síndrome de DiGeorge (SDG) síndrome velocardiofacial (SVCF), síndrome facial con anomalías conotruncales (SFC), asociación CHARGE y anomalías cardíacas conotruncales aisladas. Se han descrito relación con cualquier tipo de cardiopatía, generalmente están presentes en pacientes con anomalías conotruncales. Las cardiopatías más frecuentemente asociadas son la tetralogía de Fallot, la interrupción del arco aórtico, otras anomalías del arco aórtico y la ausencia de válvula pulmonar.⁽¹¹⁾ Johnson et al ⁽¹²⁾ encontraron microdelección en 22.q,11 en el 12% de los pacientes con tetralogía de Fallot, en el 26% de los que tenían tetralogía de Fallot atresia pulmonar, en el 44% de los pacientes con interrupción del arco aórtico, en el 12% de los que tenían truncus arterioso, en el 5% de los individuos con ventrículo derecho de doble salida y en el 6% de los pacientes con ausencia de válvula pulmonar.

Otro síndrome genético relacionado con cardiopatías el síndrome de Williams, el 95% de estos son debidos a una deleción submicroscópica en la región q.11.23 del cromosoma 7 que incluye el gen de la elastina (ELN). Las mutaciones aisladas en el gen ELN producen estenosis aórtica supra valvular

2.2 Alteraciones Cromosómicas asociados a cardiopatías congénitas.

Desde un enfoque genético se pueden clasificar los siguientes grupos etiológicos:

2.2.1 Cromosomopatías: Existe una alteración en el número o estructura de los cromosomas. Estos pueden causar alrededor del 8% de las cardiopatías. (2, 5,18)

2.2.2 Según el tipo de cromosoma afectado:

a. Autosomopatías: Anomalía que afecta a uno o a varios cromosomas autosómicos. Representan el 50% de las cromosomopatías. (2,5)

b. Gonosomopatías: Anomalía que afecta a alguno de los dos cromosomas sexuales. (2,5)

2.2.3 Según el tipo de alteración:

a. Anomalías numéricas: el número de cromosomas puede alterarse, por exceso o defecto de los mismos. Dentro de estos podemos mencionar

a.1 Trisomías: 21 Síndrome de Down, Trisomía 18, Síndrome de Edward, Trisomía 13: Síndrome de Patau, relacionada con cardiopatías complejas.

a.2 Monosomía: Síndrome de Turner: (también ligado al cromosoma X) relaciona con coartación de la aorta, así como Estenosis Pulmonar. (2, 5,18)

b. Anomalías estructurales: Son alteraciones del material cromosómico, que modifican uno o más cromosomas.

b.1 Translocaciones: Implantación de un segmento cromosómico, donde no corresponde. Del 3 al 4 % de los casos con Síndrome de Down se deben a esta causa, sobre todo a translocaciones con uno de los cromosomas del grupo D.

b.2 Deleciones. Se deben a una pérdida de un fragmento cromosómico. Por ejemplo: El síndrome del maullido del gato (delección parcial del brazo corto del cromosoma 5 en las regiones 14 y 15), el Síndrome 13 q (delección parcial del brazo largo del cromosoma 13), el Síndrome CATCH 22 (microdelección cromosómica 22 q 11) y el Síndrome de Williams.

2.3 Factores ambientales asociados a cardiopatías congénitas.

Durante la vida prenatal se considera ambiente todo aquello que queda por fuera de la piel del embrión o feto; Dentro de estos todos los diversos factores a los que se encuentra expuesta la madre entiéndase por ellos, no solo los de índole físico, químico y biológico, sino también los psicológicos y el medio social. Los diversos procesos moleculares y eventos celulares, su organización y regulación temporal, pueden verse alterados por la acción de agentes extraños o teratógenos. Se ha logrado identificar desde 1940 hasta nuestro días, algunos factores que, actuando en el período crítico de la embriogénesis cardíaca.

2.4 Riesgo y factores de riesgo asociados a cardiopatías congénitas.

El riesgo es la probabilidad de sufrir un daño, enfermedad o muerte en presencia de determinadas circunstancias que inciden en una persona, grupo de personas, comunidad o ambiente.

Otra forma de clasificar el origen de las cardiopatías congénitas puede ser: Embriofetales: Aberraciones cromosómicas, alteraciones en genes, gemelaridad, hipoxia. Maternos: Edades maternas extremas, padecimiento de Cardiopatías Congénitas, cromosomopatías balanceadas, enfermedades maternas infecciosas y no infecciosas, consumo de medicamentos, hábitos tóxicos, hipertermia, carencias nutricionales, exposición a tóxicos ambientales, período íntergenésico menor de dos años y multiparidad.

Familiares: Edad paterna superior a 45 años, presencia de cardiopatía congénita en hijos previos u otro familiar cercano, antecedente de síndromes genético asociados a cardiopatías y consanguinidad.

2.5 Riesgo de recurrencia.

Depende de la causa: Herencia multifactorial (2 al 5 %), herencia monogénica autosómica dominante con penetrancia completa (50 %), herencia autosómica recesiva (25 %), herencia recesiva ligada al sexo, herencia dominante ligada al sexo (50 % para ambos sexos), cromosomopatías por no disyunción (1 %), translocación (10 %), mujer fértil con Síndrome de Down (30 al 40%) y microdeleción en progenitores (50 %). (2, 5,8)

2.6 TRASTORNOS GENÉTICOS MÁS FRECUENTES (2, 5, 6, 8,9)

2.6.1 Relacionadas con aberraciones cromosómicas

2.6.1.1 Síndrome de Down.

Es la alteración cromosómica más frecuente en el ser humano, su incidencia es de 1/680 recién nacidos vivos. El diagnóstico de síndrome de Down es fenotípicamente, los neonatos con esta condición son hipotónicos; presentan microcefalia leve, occipucio plano, fontanelas amplias y cabello fino; las facies son redondas, plana, con hipoplasia medio facial, hendiduras palpebrales oblicuas hacia arriba y afuera, epicanto, pliegue interciliar longitudinal al llanto, y pueden tener iris moteado (manchas de Brushfield); la nariz y la boca son pequeñas y la lengua tiende a protruir; los pabellones auriculares suelen tener el hélix plegado, el cuello es corto y ancho con piel redundante; el tórax corto con mamilas hipoplásicas, abdomen de pared hipotónica con diástasis de rectos anteriores; las manos cortas, anchas con clinodactilia, y pliegue palmar transversal único. Hay separación entre el 1° y 2° artejo. Las cardiopatías congénitas se presentan en 40 a 50% de estos pacientes. Las más comunes son la comunicación interventricular perimembranosa, seguida por canal aurículo-ventricular, ductus arterioso, comunicación interauricular y Tetralogía de Fallot.

2.6.2 Trisomía 18

Fue descrita por Edwards y col en 1960. Su incidencia es de 1/6 000 nacidos vivos. Se caracteriza por retardo de crecimiento prenatal, dismorfias craneofaciales, esternón corto, pelvis estrecha, talón prominente y manos empuñadas con postura distintiva de los dedos (sobreponen el índice sobre el 3er dedo y el 5° sobre el 4°). El cráneo es dolicocefálico, la cara menuda con aperturas palpebrales estrechas, boca pequeña y hélix puntiagudo. Todos tienen cardiopatía congénita, más del 90% presenta un defecto septal ventricular, y

Tetralogía de Fallot. El 10% restante tiene otras malformaciones cardíacas como doble salida de ventrículo derecho, defecto de cojinetes endocárdicos o lesiones obstructivas de corazón izquierdo.

2.6.3 Trisomía 13

Su incidencia fluctúa entre 1/5 000 a 1/12 000 recién nacidos vivos. Presentan malformaciones múltiples externas. La combinación de fisuras orofaciales, microftalmía o enoftalmia y polidactilia post-axial en una o todas las extremidades permite su reconocimiento. Sin embargo, a veces el diagnóstico clínico constituye un verdadero desafío. El 80% de los pacientes tiene una cardiopatía congénita, siendo las más comunes los defectos septales auriculares y ventriculares, tetralogía de Fallot y displasia nodular valvular. La doble salida de ventrículo derecho también se observa en estos pacientes, sin embargo, la mayoría de ellos no tiene cardiopatías letales. El pronóstico vital de esta condición es ominoso, 85 a 90% fallece durante el primer año de vida.

2.6.4 Síndrome de Turner

Es una de las monosomías más frecuentes en los seres humanos nacidos vivos. La prevalencia al nacimiento es de 1/2 000 a 1/5 000 RNV de sexo femenino. El hallazgo cromosómico es la pérdida de parte de uno de los cromosomas sexuales o de todo éste. Se caracteriza por estatura baja y disgenesia gonadal. Entre sus dismorfías destacan epicanto, pabellones auriculares rotados hacia atrás, cuello ancho, corto con pterigion, implantación baja del pelo, tórax ancho como en escudo, mamilas separadas, cubito valgo, manos y pies con linfedema, uñas angostas y cóncavas. De estas pacientes 35% tienen una malformación cardiovascular, siendo las más frecuentes las lesiones obstructivas del corazón izquierdo: válvula aórtica bicúspide (50%), coartación aórtica (15-20%), estenosis válvula aórtica e hipoplasia de ventrículo izquierdo.

2.7 ENFERMEDADES CARDÍACAS EN SÍNDROMES HEREDITARIOS

2.7.1 Síndrome de Marfan

Este síndrome consiste en un trastorno generalizado del tejido conjuntivo. Se hereda con carácter dominante autosómico de un grado relativamente elevado de penetrancia. El dolicomorfismo caracteriza la anormalidad del esqueleto, las extremidades son largas.

Con gran frecuencia se relaciona a enfermedades cardiovasculares como lo son la degeneración de la media y la dilatación aneurismática de la aorta, e hipertrofia cardiaca.

2.7.2 Síndrome De Ellis Van Creveld

También llamado displasia condroectodermica, se hereda con carácter recesivo. Es responsable del enanismo, y hay acortamiento periférico de los brazos, piernas, polidactilia, y genu valgum. Las cardiopatías congénitas asociadas se encuentran en un 50% de los casos, consisten en defectos o ausencias del tabique interarticular.

2.8 Síndromes y asociaciones no cromosómicos

2.8.1 Síndrome de Di George (SDG)

Se trata de una afección autosómico dominante caracterizada por dismorfías faciales, anomalías palatinas y malformaciones cardiovasculares. Se estima una incidencia de 12,000 RN, lo que significa que esta condición sería uno de los trastornos genéticos más común en los seres humanos. La facies es llamativa por nariz prominente con punta bulbosa, filtrum largo, boca pequeña con comisuras hacia abajo, retrognatia, pabellones auriculares protruyentes o micrótico, los ojos son pequeños y hundidos con fisuras palpebrales estrechas. Presentan anomalías del paladar sea éste arqueado, con fisura o incompetencia velofaríngea, como un hallazgo constantes en esta entidad. Los defectos cardíacos que se asocian más comúnmente a este síndrome que a otros, son las anomalías del arco aórtico, comunicación interventricular mal alineada, atresia o estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot y tronco arterioso. Las anomalías de los grandes vasos tales como anillos traqueales o arterias subclavias aberrantes ya sea izquierda o derecha, son potentes indicadores de este síndrome, especialmente si ocurren en ausencia de anomalías estructurales del corazón.

2.8.2 Síndrome de Goldenhar El desarrollo anormal del primer y segundo arco branquial da como resultado grados variables de hipoplasia facial, hipoplasia de pabellones auriculares (microtia) y de oído medio, compromiso auditivo, papilomas o fístulas preauriculares y macrostomía ipsilateral. Presentan además hemivértabras o hipoplasia de las vértebras, especialmente las cervicales y dermoides epibulbares. Este síndrome es usualmente esporádico, pero también se han reportado casos familiares con herencia

autosómica dominante. Las cardiopatías más comunes son defectos septales ventriculares, ductus arterioso persistente, tetralogía de Fallot y coartación aórtica.

2.8.3 Síndrome de Noonan

Es una afección autosómica dominante frecuente, que fue descrita por Noonan y Ehmke en 1963. La incidencia estimada es de 1/1 000 a 1/2 500 recién nacidos vivos. Es el síndrome no cromosómico más común en pacientes con cardiopatía congénita. Los rasgos cardinales son talla baja, dismorfías craneofaciales, pectum excavatum, cardiopatía congénita y criptorquidia. Su fasia se caracteriza por frontal alto, hipertelorismo, ptosis palpebral, ojos prominentes y disposición antimongoloide de éstos, pabellones auriculares rotados con hélix grueso y surco nasolabial profundo. El cuello es corto, a veces alado y tienen implantación baja del pelo; presentan pectum excavatum o carinatum y es común en los varones la criptorquidea. La apariencia facial se va tornando más sutil a medida que crecen, evolucionan con talla baja y aproximadamente un tercio tiene deficiencia mental leve. Las malformaciones cardiovasculares ocurren en 50 a 80% de los sujetos con síndrome de Noonan. La estenosis de la válvula pulmonar, asociada a una válvula plástica es la cardiopatía más común, se la encuentra en 20 a 50% de estos pacientes. Puede presentarse sola o asociada a otros defectos tales como comunicación interauricular y/o estenosis leve de las arterias pulmonares periféricas. Virtualmente todos los tipos de cardiopatías congénitas han sido descritos en ellos. La frecuencia de síndrome de Noonan en pacientes con estenosis pulmonar es de 7%, siendo la cardiopatía más frecuente.

2.8.4 Síndrome de Williams

Esta entidad fue delineada por Williams y Beuren, ambos cardiólogos en 1961 y 1962 respectivamente. Ellos observaron que algunos de sus pacientes con estenosis aórtica supravalvular, eran deficientes mentales y tenían rasgos faciales que les evocaban los de un duendecillo. En 1993, se descubrió que estos sujetos tienen una microdelección en el brazo largo del cromosoma 7 (7.q.11.23), que codifica un precursor de la elastina, situación que afecta a las grandes arterias, pudiendo ocasionar estrechamiento en cualquier arteria de la economía. Se puede documentar esta microdelección mediante una técnica de hibridación in situ con fluoresceína también conocida como FISH.

El diagnóstico de síndrome de Williams se basa en el reconocimiento de un patrón de dismorfías faciales, retraso en el desarrollo, talla baja, anomalías en el tejido conectivo (incluyendo la cardiopatía congénita), personalidad muy amigable y un perfil cognitivo especial. Estos pacientes presentan leve a moderada deficiencia de crecimiento prenatal, con regular incremento pondoestatural ulterior. Los rasgos faciales pueden ser evidentes desde el nacimiento, si bien se tornan más notorios con el tiempo. La frente es amplia, con estrechamiento bitemporal, cejas con tendencia a juntarse en la línea media, fisuras palpebrales cortas, hipotelorismo, puente nasal bajo, pliegue periorbital, estrabismo, patrón estrellado del iris, nariz antevertida, filtrum largo, mejillas y labios llenos. Otros hallazgos son microcefalia leve, mala oclusión dental con dientes pequeños y separados, uñas hipoplásicas y clinodactilia del 5° dedo. Las anomalías del tejido conectivo incluyen voz ronca, hernias, divertículos vesicales e intestinales, piel suelta y aterciopelada e hiperlaxitud articular. La malformación cardiovascular más frecuente es la estenosis supravalvular aórtica, con una prevalencia de 75%, en la mayoría de las series reportadas. Le sigue en frecuencia la estenosis de las arterias pulmonares periféricas. Por lo general, estos pacientes no son sintomáticos en el período de recién nacido, una vez sospechada esta entidad debe realizarse una evaluación cardiovascular basal y toma de la presión arterial, ya que pueden presentar hipertensión sistémica.

2.8.5 Síndrome de Alagille (Displasia Arteriohepática)

Este síndrome fue originalmente descrito por Alagille y colaboradores en 1970. Se ha observado que se transmite con un patrón de herencia autosómica dominante y recientemente se ha descubierto que esta condición se debe a la mutación del gen JAG1, gen que codifica para una proteína de la superficie celular. Los pacientes con este síndrome son por lo general pequeños para la edad gestacional, desarrollan precozmente ictericia y hepatomegalia, con hiperbilirrubinemia de predominio conjugado. La fascie típica puede no ser evidente en período de recién nacido, lo característico en ellos es una frente amplia y prominente, ojos profundos con leve hipertelorismo, nariz recta, aplanamiento malar y mentón puntiagudo. Si se sospecha esta afección se debe realizar una evaluación oftalmológica prolija ya que son frecuentes el embriotoxón posterior y cambios pigmentarios en la retina. Tienen además una variedad de anomalías esqueléticas y vertebrales, destacando las vértebras en mariposa. La lesión cardíaca más característica es la estenosis de las arterias pulmonares.

2.8.6 Asociación de CHARGE.

El conjunto de anomalías que configuran la asociación de CHARGE, que es un acrónimo, fueron descritas por Hall en 1979. La incidencia de esta entidad se desconoce, la mayoría de los casos reportados son esporádicos y no se ha dilucidado aún su etiología. El acrónimo da cuenta de la primera letra de las palabras en inglés de las malformaciones más comunes en esta condición: coloboma iris, retina y/o nervio óptico, defecto cardíaco, atresia de coanas, retardo del crecimiento y desarrollo, defectos genitales y anomalías de las orejas y/o sordera. Otros hallazgos son paresia facial, anomalías renales, fisuras orofaciales y fístula traqueoesofágica. Se ha propuesto que para hacer este diagnóstico se tengan al menos 4 de los rasgos cardinales del acrónimo, incluyendo siempre ya sea el coloboma y/o atresia de coanas. Alrededor de 60 a 85% de los pacientes con esta asociación tienen una cardiopatía congénita, la severidad y el espectro es muy variable. Existe una preponderancia de defectos conotruncales y de lesiones del lado derecho del corazón; la tetralogía de Fallot y las comunicaciones aurículo-ventriculares son los defectos cianóticos más comunes. Aproximadamente un 75% de los pacientes con cardiopatías congénitas requieren cirugía. Estos pacientes deben ser evaluados y controlados por un equipo multidisciplinario.

2.8.7 Asociación de VACTER

También VACTER es un acrónimo que se refiere a una constelación de malformaciones, que ocurren juntas mucho más frecuentemente que por el sólo azar. Esta asociación es relativamente frecuente con una incidencia estimada de 1,6/10 000. No se ha establecido su etiología y la mayoría de los casos son esporádicos. La asociación VATER /VACTERL presenta las siguientes anomalías: defectos vertebrales, atresia anal, anomalías cardíacas, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica, defectos renales y de extremidades (radiales). Son muy pocos los pacientes que tienen todas las anomalías, el promedio tiene tres malformaciones. Se debe sospechar esta condición cuando un neonato tiene ano imperforado, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica y/o anomalías radiales incluyendo hipoplasia de pulgares. En esta situación debe completarse la evaluación con ecocardiografía, ecografía renal y estudio radiológico de columna.

A diferencia de otros síndromes o asociaciones esta entidad es un ejemplo de diagnóstico por exclusión. No existe en ellos una facie sugerente y por la cantidad de malformaciones que pueden presentar se sugiere descartar siempre una cromosomopatía.

Las anomalías cardíacas son los defectos más frecuentes, presentes en aproximadamente un 80% de los afectados. Estas pueden ser de cualquier tipo y severidad, y suelen ser la causa de mal incremento pondoestatural. Sin embargo, estos pacientes muestran un crecimiento acelerado luego de la corrección quirúrgica de su cardiopatía.

2.8.8 Síndrome Cornelia de Lange

Su incidencia es de 1/20 000 recién nacidos vivos, entre sus rasgos cardinales se encuentra retardo de crecimiento de inicio prenatal, microcefalia con deficiencia mental severa, anomalías de las extremidades. La facie se caracteriza por cejas arqueadas que se juntan en la línea media (sinofris), pestañas largas, narinas antevertidas, filtrum largo, con comisuras labiales hacia abajo. Alrededor de un tercio de ellos presenta malformaciones cardíacas, siendo las más frecuentes las comunicaciones interventriculares. Si bien la mayoría de los casos son esporádicos, hay algunas familias en las que se ha reportado un patrón de herencia autosómico dominante.

2.9 DIAGNÓSTICO DE ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS

El laboratorio de citogenética juega un papel fundamental para la genética clínica. Con los avances científicos y tecnológicos desarrollados a partir de los años 70, no sólo hemos podido identificar los cromosomas, sino que hemos podido establecer que las anomalías cromosómicas contribuyen significativamente en la enfermedad genética.

Hoy en día, el análisis cromosómico puede realizarse con técnicas de:

1. Citogenética convencional: Cariotipo de resolución estándar y cariotipo de alta resolución (AR).
2. Citogenética molecular: Hibridación in situ fluorescente (FISH), hibridación in situ fluorescente multicolor (M-FISH o SKY) y la hibridación genómica comparada (CGH).

2.9.1 Cariotipo: Esta metodología de bajo costo, permite mediante el análisis detallado de todos los cromosomas, detectar la presencia de anomalías numéricas y estructurales

2.9.2 Cariotipo de alto bandeo: consiste en el análisis de los cromosomas en profase y prometafase, incrementando así el número de bandas visibles al microscopio. De esta manera, al producirse una elongación de los cromosomas es posible la detección de alteraciones estructurales más pequeñas como microdeleciones, duplicaciones y sutiles translocaciones. Se utiliza para la confirmación de resultados obtenidos en un cariotipo de resolución estándar, y para definir en forma precisa los puntos de ruptura de los cromosomas involucrados en alteraciones estructurales.

2.9.3. Técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH): es una técnica de marcaje de cromosomas mediante la cual los cromosomas son hibridados con sondas que emiten fluorescencia y que gracias a ello permiten la visualización, distinción y estudio de los cromosomas así como de las anomalías que puedan presentar. Esta técnica permite la rápida determinación de aneuploidías, microdeleciones, duplicaciones, inversiones, así como la adjudicación de un marcador genético a un cromosoma.

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

3.1.1 Establecer la relación existente entre alteraciones cromosómicas y cardiopatías congénitas en pacientes pediátricos.

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1 Establecer la edad y el sexo de los sujetos a estudio.

3.2.2 Determinar que alteraciones cromosómicas tienen mayor relación con cardiopatías congénitas.

3.2.3 Identificar las cardiopatías congénitas que son más frecuentes dentro de pacientes con alteraciones cromosómicas.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio: Descriptivo, longitudinal, cuantitativo. Analítico.

4.2 Duración del estudio: 3 años.

4.3 Unidad de análisis: Expedientes clínicos de los pacientes atendidos en la consulta externa de genética, con diagnóstico de cardiopatía congénita y anomalía cromosómica de la fecha de 1 de enero del año 2008 al 31 diciembre del 2012.

4.4 Población: Todos los niños(as) de 0 a 15 años atendidos en la consulta externa de genética del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social los cuales se documentó anomalías cromosómicas y cardiopatía congénita.

4.5 Tipo de muestra: Se tomaron todos los pacientes con diagnóstico de cardiopatía Congénita por ecocardiograma doppler, y en los cuales se documentó por medio de cariotipo una anomalía cromosómica. No se realizó muestra.

4.6. Criterios de Inclusión y Exclusión

4.6.1 Criterios de inclusión:

Pacientes con cardiopatía congénita y anomalía cromosómica concomitante, de ambos sexos, en edades comprendidas de 0 a 15 años. Que hayan sido atendidos en consulta externa del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, tanto en consulta externa de cardiología y genética. Con informe escrito del cariotipo, cariotipo de alto bandeado, o FISH. Y ecocardiograma transesofágico, doppler color.

4.6.2 Criterios de exclusión:

Pacientes los cuales no se encuentre expediente en archivo o expediente incompleto.

4.7 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual ^[47]	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Instrumento
Sexo	Determinación de la caracterización de expresión genética de carácter sexual,	masculino femenino	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Hoja de Recolección de datos
Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta el momento de la aplicación de la encuesta.	Intervalo de la edad en años anotado en la encuesta 0 a 15 años	Cuantitativa Discreta	Razón	Hoja de recolección de datos
Prevalencia	Proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un período de tiempo determinado	Frecuencia de los trastornos cromosómicos relacionados con las cardiopatías congénitas.	Cuantitativa	Razón	Hoja de recolección de datos
Anormalidad Cromosómica	Defecto se debe a un exceso o falta de genes contenidos en todo un cromosoma o en un segmento de un cromosoma.	Trastornos Cromosómicos, síndromes dismorfogenéticos, , dependiendo de cariotipo	Cualitativa Politómica	Nominal	Hoja de recolección de datos
Cardiopatía Congénita	Defecto estructural y/o funcional del corazón y grandes vasos presentes en el recién nacido, como consecuencia de un error en la embriogénesis	Cardiopatía Congénita diagnosticada por medio de Ecocardiograma	Cualitativa Politómica	Nominal	Hoja de recolección de datos

4.8 Técnicas:

Por medio de un listado de pacientes que se encuentra en la consulta externa de genética, se pudo obtener los nombres de los pacientes a los cuales se les realizó análisis citogenético durante la fecha del estudio. Se revisaron los expedientes clínicos de estos pacientes y se ingresó al estudio los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Posteriormente se realizó una revisión sistemática de los mismos.

4.9 Procedimientos:

Se realizó un protocolo, marco teórico y metodológico para establecer los alcances y límites del estudio así como los procedimientos a realizar.

Se consultó un listado de pacientes a los cuales se realizó cariotipo en las fechas mencionadas, de estos solo se tomó los expedientes que cumplían con los criterios de inclusión. Estos expedientes fueron proporcionados por el departamento de archivo del hospital. Se creó una base de datos en el programa EPI INFO, donde se realizó en base a porcentajes y frecuencia sobre las cardiopatías y anormalidades cromosómicas presentadas en los pacientes.

De acuerdo a los emparejamientos indicados se realizó un análisis cuantitativo, desarrollando o una estadística descriptiva para cada variable, así como una distribución de frecuencia de los mismos.

Una vez establecidos nuestros resultados y validados, se procedió a realizar un análisis descriptivo del proceso de la investigación y se elaboraron las conclusiones y recomendaciones sobre la relación existente entre cardiopatías congénitas y síndromes genéticos de los pacientes del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.10 Instrumento

El Instrumento de recolección de datos constó de 10 preguntas que establecieron la relación existente entre las cardiopatías congénitas y los trastornos cromosómicos.

4.11. Aspectos éticos de la Investigación:

El presente trabajo encajó en la valoración de riesgo Categoría I. Esto significa que no existe riesgo para el paciente pues se trabajó directamente con expedientes médicos de pacientes atendidos en la consulta externa de Cardiología Pediátrica. Nos comprometimos a respetar el derecho de confidencialidad y a la privacidad. Los resultados serán proporcionados al departamento de Pediatría del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social para la utilización adecuada de dicha información.

4.12. Alcances y Límites

4.12.1 Alcance: Determinar la relación existente entre cardiopatías congénitas y anomalías cromosómicas en pacientes del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

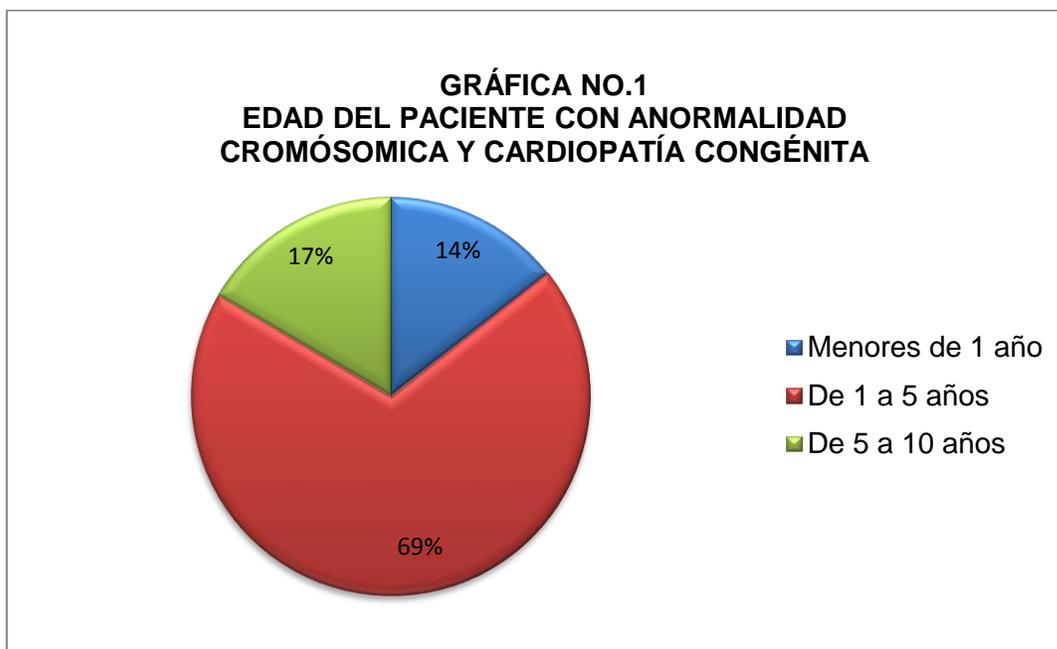
4.12.2 Límites: El estudio se limitó al departamento de pediatría del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y no puede reflejarse acerca de resultados en otros hospitales o a nivel nacional.

V. RESULTADOS

CUADRO NO.1
EDAD DE PACIENTES CON ANORMALIDAD CROMOSÓMICA Y CARDIOPATÍA
CONGÉNITA

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Menores de 1 año	14	14.4%
De 1 a 5 años	67	69.1%
De 5 a 10 años	16	16.5%
Total	97	100.0%

Fuente. Boleta de recolección de datos.



Fuente. Cuadro No.1

CUADRO NO.2
SEXO DE PACIENTES CON ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS Y CARDIOPATÍAS
CONGÉNITAS

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Femenino	49	50.5%
Masculino	48	49.5%
Total	97	100.0%

Fuente. Boleta de recolección de datos.

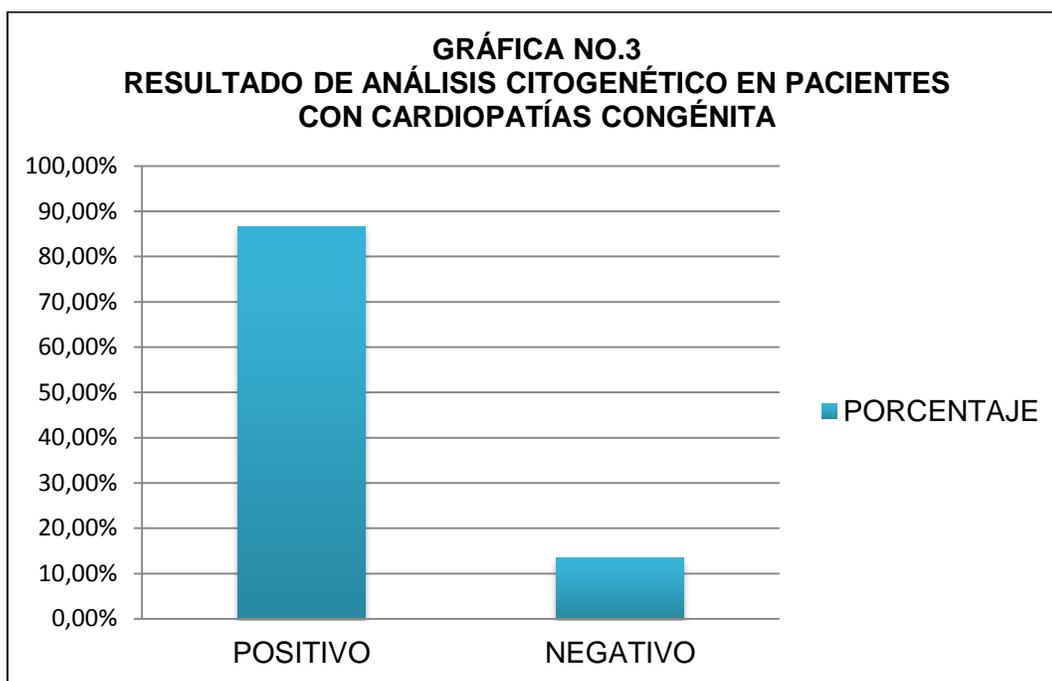


Fuente. Cuadro No.2

CUADRO. NO. 3
RESULTADO DE ANÁLISIS CITOGENÉTICO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍAS
CONGÉNITA.

ANÁLISIS CITOGENÉTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
POSITIVO	84	86.6%
NEGATIVO	13	13.4%
TOTAL	97	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos.

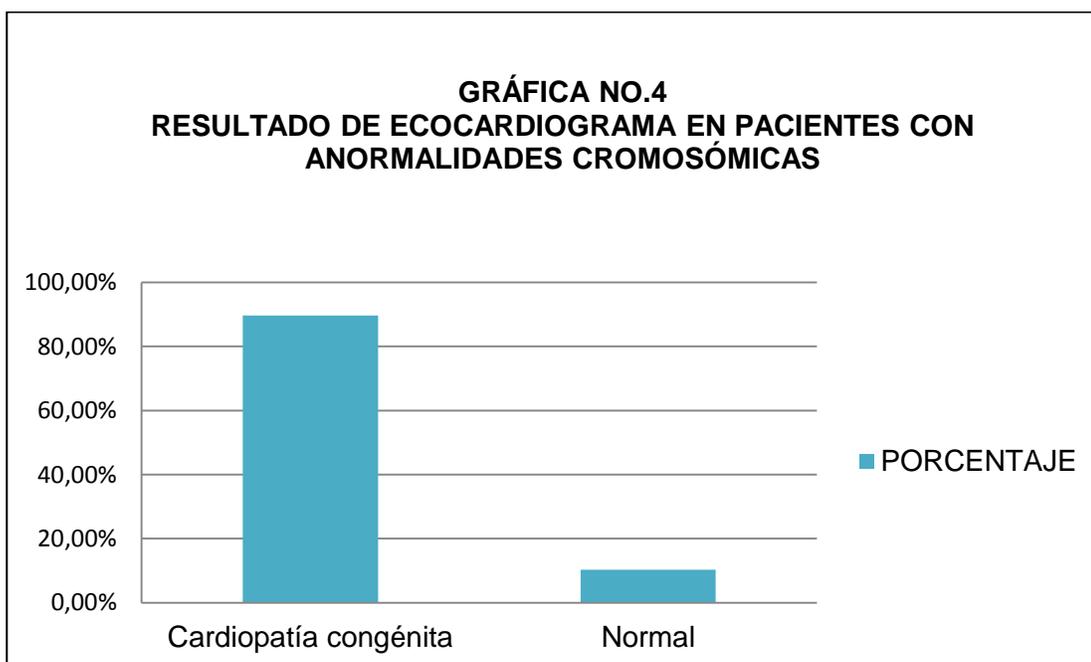


Fuente: Cuadro No. 3

CUADRO NO.4
RESULTADO DE ECOCARDIOGRAMA EN PACIENTES CON ANORMALIDADES
CROMOSÓMICAS

ECOCARDIOGRAMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cardiopatía congénita	87	89.7%
Corazón Normal	10	10.3%
Total	97	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos.



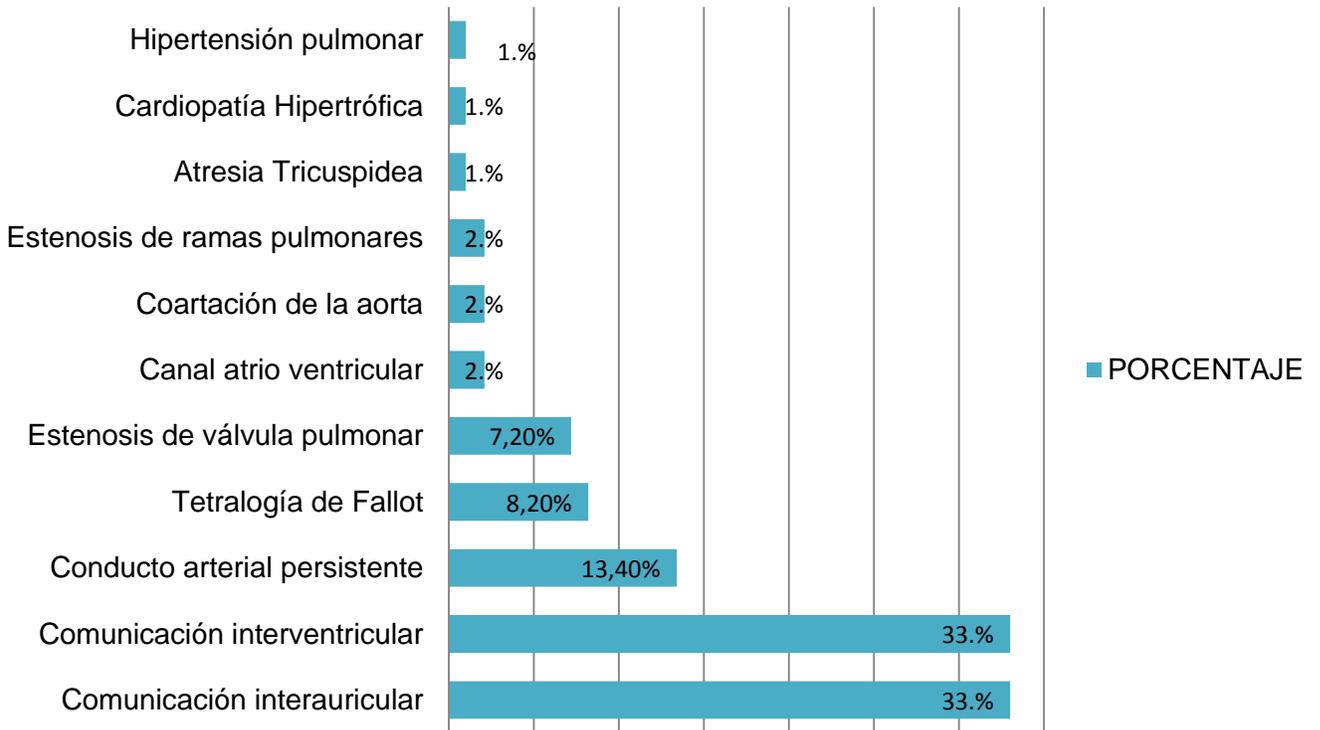
Fuente: Cuadro No. 4

CUADRO NO.5
 CARDIOPATÍAS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON ANORMALIDADES
 CROMOSÓMICAS*

CARDIOPATÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Comunicación interauricular	32	33.0%
Comunicación interventricular	32	33.0%
Conducto arterial persistente	13	13.4%
Tetralogía de Fallot	8	8.2%
Estenosis de válvula pulmonar	7	7.2%
Canal atrio ventricular	2	2.1%
Coartación de la aorta	2	2.1%
Estenosis de ramas pulmonares	2	2.1%
Atresia Tricuspidea	1	1.0%
Cardiopatía Hipertrófica	1	1.0%
Hipertensión pulmonar	1	1.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos
***varios pacientes presentaban más de un defecto cardiaco**

**GRÁFICA NO.5
CARDIOPATÍAS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON
ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS**



Fuente: Cuadro No.5

CUADRO NO.6
SÍNDROMES GENÉTICOS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON ANORMALIDAD
CROMOSÓMICA Y CARDIOPATÍA CONGÉNITA

SÍNDROME GENÉTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Síndrome de Down	46	47.4%
Síndrome no especificado	35	36 %
Pierre Robín	7	7.2%
Síndrome de Williams	3	3.1%
Síndrome de Vacter	2	2.1%
Síndrome de Jarcho Levin	1	1.0%
Síndrome de Goldenhar	1	1.0%
Síndrome de Halleman Streiff	1	1.0%
Síndrome de Turner	1	1.0%
Total	97	100.0%

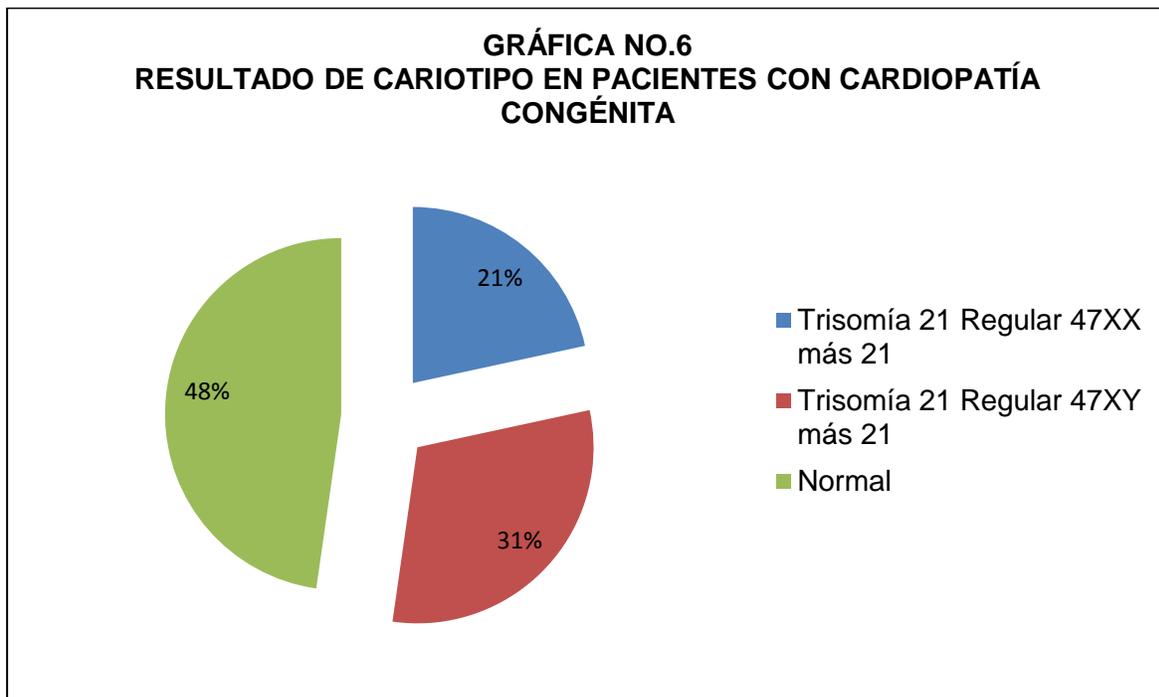
Fuente: Boleta de recolección de datos.

CUADRO NO.7

RESULTADO DE CARIOTIPO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍAS CONGENITAS

RESULTADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Trisomía 21 Regular 47XX más 21	19	21%
Trisomía 21 Regular 47XY más 21	27	31%
Normal	42	48%
Total	88	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos

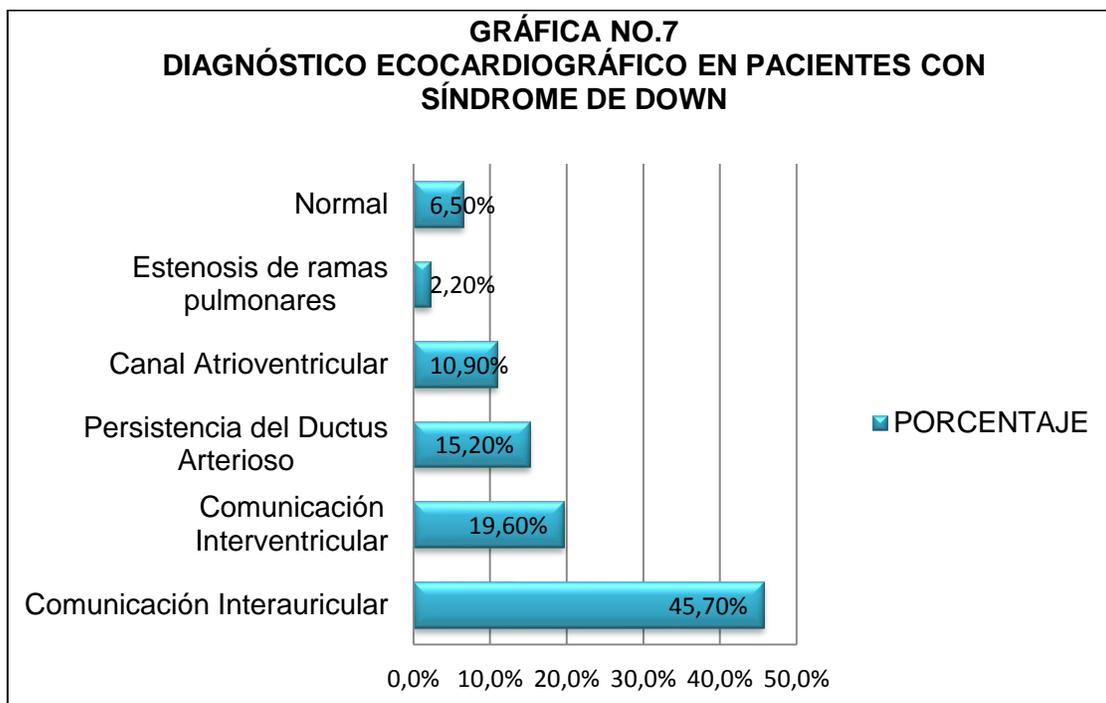


Fuente: Cuadro No.7

CUADRO NO.8
DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE DOWN

DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Comunicación Interauricular	21	45.7%
Comunicación Interventricular	9	19.6%
Persistencia del Ductus Arterioso	7	15.2%
Canal Atrioventricular	5	10.9%
Estenosis de ramas pulmonares	1	2.2%
Normal	3	6.5%
Total	46	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos.



Fuente: Cuadro No.8

CUADRO NO.9
RESULTADO DE PRUEBAS DE INMUNOFLORESCENCIA IN SITU (FISH) EN PACIENTES
CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS Y ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS

RESULTADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Positivo	24	77%
Negativo	7	23%
Total	31	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos

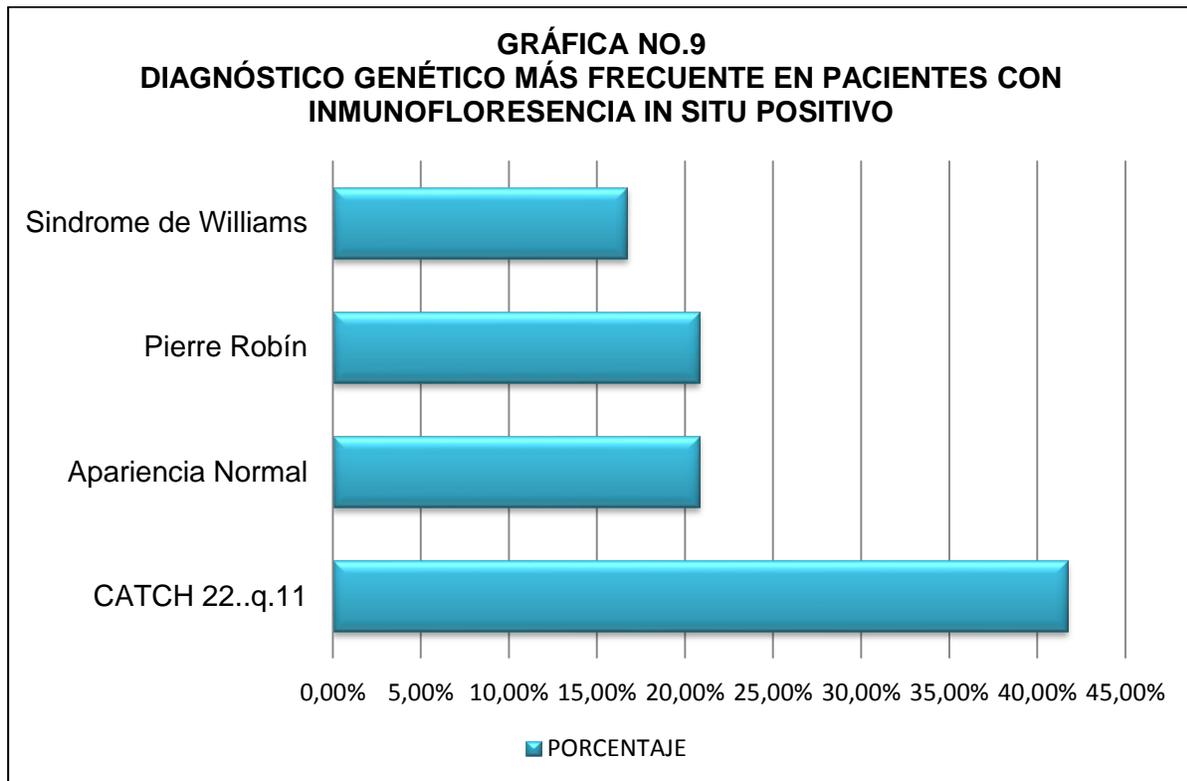


Fuente: Cuadro No.9

CUADRO NO.10
DIAGNÓSTICO GENÉTICO MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON
INMUNOFLORESENCIA IN SITU POSITIVO Y CARDIOPATÍA CONGENITA

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CATCH 22.q.11	10	41.7%
Apariencia Normal	5	20.8%
Pierre Robín	5	20.8%
Síndrome de Williams	4	16.7%
Total	24	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos.

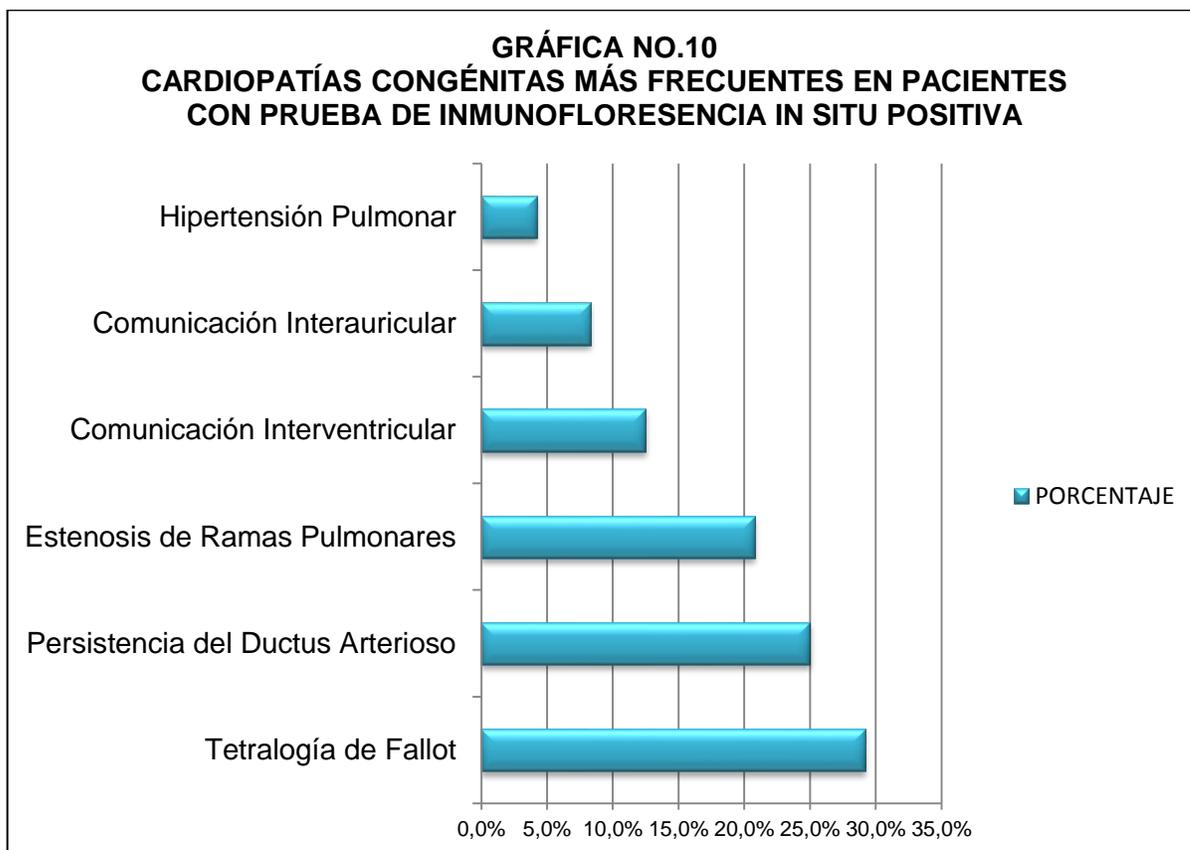


Fuente: Cuadro No.10

CUADRO NO.11
CARDIOPATÍAS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON PRUEBA DE
INMUNOFLORESENCIA IN SITU POSITIVA.

DIAGNOSTICO ECOCARDIOGRÁFICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Tetralogía de Fallot	7	29.2%
Persistencia del Ductus Arterioso	6	25%
Estenosis de Ramas Pulmonares	5	20.8%
Comunicación Interventricular	3	12.5%
Comunicación Interauricular	2	8.3%
Hipertensión Pulmonar	1	4.2%
Total	24	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos.



Fuente: Cuadro No.11

CUADRO No 12
RESULTADO DE CARIOTIPO DE ALTO BANDEO.

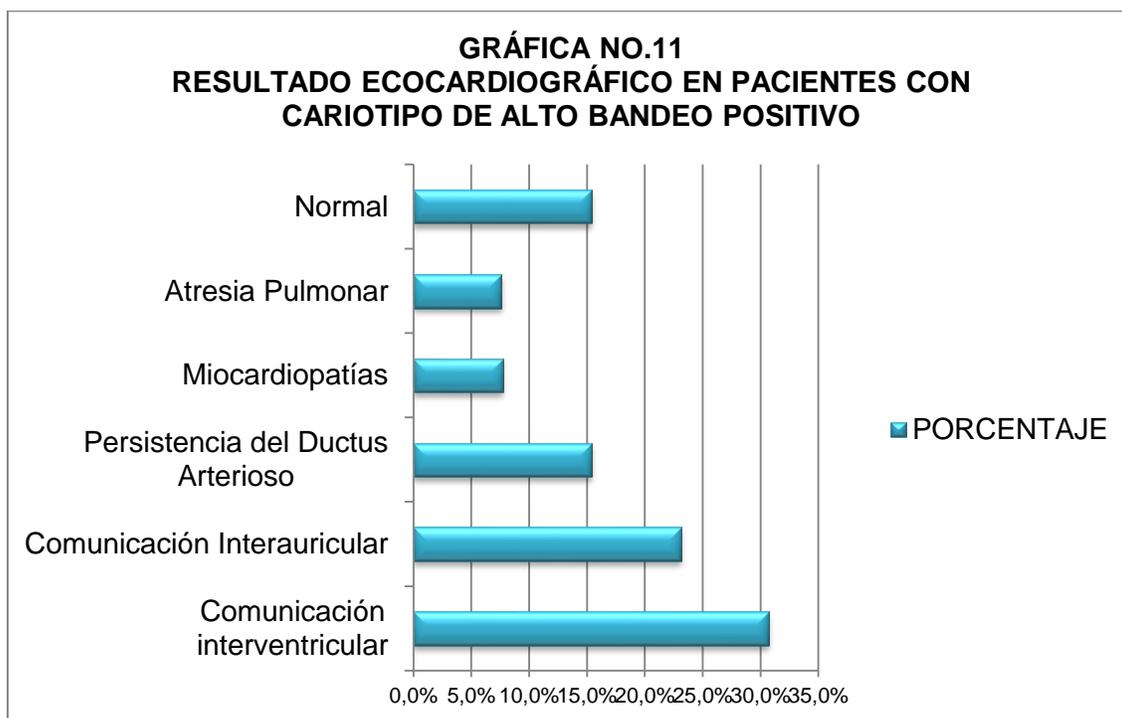
RESULTADO	FRECUENCIA
Delección del brazo largo del cromosoma 5 (Síndrome 5Q)	1
Sitius Fragilis 46 XX fra(6) p.21.33	1
46 XX Delección del cromosoma 6 P.21.	1
46XX Delección del cromosoma 1 p.32.2	1
46XY Constricción secundaria cromosoma 4 sct 4q.24.	1
46XY Constricción secundaria , cromosoma 4 sct.4q.26	1
46XY Delección 2q.14. brazo largo	1
Delección terminal en el brazo largo del cromosoma 6 p13.3	1
Delección del brazo corto del cromosoma 17 p13.1 q.25	1
2 del: delección del brazo largo del cromosoma 10 1.26.3 Delección del brazo largo del cromosoma 11 seg1 25	1
Delección del brazo corto del cromosoma 15. Pte15.3 qter 46.2	1
46XY 22pstk.ps. Ausencia de tallos y satélites en uno de los brazos del cromosoma 22.	1
44 cromosomas autosómicos. 5 sexuales. 49xxxxxy	1
TOTAL	13

Fuente: Boleta de recolección de datos.

CUADRO NO.13
RESULTADO ECOCARDIOGRÁFICO EN PACIENTES CON CARIOTIPO DE ALTO
BANDEO POSITIVO

DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Comunicación interventricular	4	30.7%
Comunicación Interauricular	3	23.1%
Persistencia del Ductus Arterioso	2	15.4%
Miocardopatías	1	7.7%
Atresia Pulmonar	1	7.6%
Normal	2	15.4%
Total	13	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos.



Fuente: Cuadro No. 13

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Se analizaron 97 casos de pacientes con cardiopatías congénitas y anomalías cromosómicas, de estos podemos observar como lo refleja el cuadro no. 1 que la mayoría de pacientes se encontraban dentro del rango de edad de 1 a 5 años en un 69.1%, esta cifra se puede ver reflejado que la mayoría de pacientes que se atienden en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social son menores de 5 años ya que hasta el 2011 se amplió la cobertura de edad hasta 7 años. Solamente un 14% de los pacientes era menor de un año, se considera que esta cifra es menor debido a que para realizar las pruebas de diagnóstico de anomalía cromosómica y ecocardiograma, deben ser referidos a las consultas externas de genética y cardiología respectivamente; el tiempo del trámite de dichos exámenes y el resultado de los mismos influye a que los diagnósticos se realicen después del año de edad. En el rango de 5 a 10 años se encontró el 16.5% de la población, de estos la mayoría de pacientes, ya se encontraban siendo vistos por ambas especialidades, y posteriormente al introducirse la realización de análisis cromosómicos se les fueron realizados.

En el cuadro no. 2 se puede observar que no se encontró mayor diferencia con respecto al sexo de los pacientes en 50.5% de pacientes del género femenino y 49.5% del género masculino.

A los 97 pacientes incluidos en este trabajo de investigación se les realizó tanto ecocardiograma como análisis citogenético; en el cuadro no. 3 podemos observar que de estos, 84 pacientes se les encontró alguna anomalía cromosómica, ya sea diagnosticada por cariotipo, análisis de Inmunofluorescencia o cariotipo de alto bandeo, cifra correspondiente al 86.6% de los pacientes. El 13.4% de los pacientes no se les encontró ninguna anomalía cromosómica, sin embargo es importante mencionar que existen síndromes genéticos, los cuales no se pueden diagnosticar por análisis cromosómicos, la mayoría de los pacientes con pruebas negativas, correspondían a pacientes con síndromes diagnosticados por sus características fenotípicas características, como el Síndrome de Vacter, y el síndrome del Goldenhar.

En el cuadro no.4 podemos establecer que de los 97 ecocardiogramas realizados solamente el 10% fueron reportados como normales. Estos fueron realizados ya que al examen físico se auscultaba un soplo cardiaco o se encontraba algún hallazgo sugestivo de cardiopatía. Esto nos establece que el 90% de los pacientes con anomalías cromosómicas, presento cardiopatía congénita, un porcentaje alto comparado con otros estudios, en donde se encontraron que un 50% de los pacientes con anomalía cromosómica presentaba cardiopatía congénita (6)

En el cuadro no. 5 se describen las cardiopatías más frecuentes, asociadas a anomalías cromosómicas, se encontró con igual frecuencia los defectos del septo, siendo en un 33% tanto, la comunicación interventricular, como la interauricular. Seguidas en un 13% por la persistencia del Ductus arterioso. De las cardiopatías complejas, la más frecuente fue la tetralogía de Fallot, con un 8% de frecuencia dentro de todas las cardiopatías en general. Estos datos concuerdan con literatura y estudios de otros países.

Según el cuadro no. 6 el síndrome de Down, fue la anomalía cromosómica más frecuente con un 47% de los pacientes, estudios realizados reportan que el síndrome de Down se encuentra presente en un 40 a 45% de los casos. . Posteriormente se encuentran en un 23% paciente los cuales tienen diagnóstico de anomalía cromosómica, pero con hallazgos fenotípicos inespecíficos. Se encontró el Síndrome de Pierre Robin en un 7.2%, seguido de un Síndrome de Williams el cual se encontró en un 3% de los casos.

En el cuadro no. 7 podemos determinar que de los 88 pacientes se les fue realizado cariotipo de los cuales 46% fueron positivos, el 100% de estos con diagnóstico de Trisomía 21 regular y el 43% fue reportado como normal. Los defectos de los cojinetes endocárdicos, como lo reporta la literatura, siendo la comunicación interauricular con el 45% de los casos, la más frecuente, seguido de la comunicación interventricular con 19% y el Ductus arterioso persistente con 15%. El canal atrioventricular como lo es reportado en la literatura como uno de los defectos más frecuentes se encontró en el 10.9% de los casos. Y solo 3 pacientes fue reportado el ecocardiograma normal, información que se puede observar en el cuadro no.8.

En el cuadro no.9 se observa a los pacientes que se les realizo pruebas de inmunofluorescencia in situ, los cuales fueron en total 31. De los cuales el 77% de estos fue resultado positivo. En el cuadro no. 10 se presenta que de estos el 39% presentaba síndrome genético no especificado, el 7% presentaba una apariencia normal y un 21% presentaba síndrome de Pierre robín y un 14%, síndrome de Williams. Es importante establecer que de estos el 16.7% eran positivos para delección del cromosoma 7 (7q11.23), específico para el diagnóstico de síndrome de Williams y el resto 84% son positivos para una delección del cromosoma 22.q.11. En el cuadro no.11 se observa las cardiopatías más frecuentes en pacientes con prueba de inmunofluorescencia positiva, de estos la cardiopatía más frecuente fue la tetralogía de Fallot con un 25.9% y estenosis de ramas pulmonares en un 22% y persistencia del Ductus arterioso en un 22 %. Datos los cuales concuerdan con la literatura establecida.

En el cuadro no. 12 se describe a los 13 pacientes se les realizo cariotipo de alto bandeo. De estos el 100% tuvo alguna anormalidad cromosómica, todas las anormalidades fueron diferentes, siendo más frecuentes las delecciones de diferentes cromosomas. En estos pacientes la comunicación interventricular fue la cardiopatía más frecuente con un 35% de los casos. Un paciente se relaciona con atresia pulmonar y miocardiopatía, información descrita en el cuadro 13 lo que nos indican que cardiopatías complejas pueden estar relacionadas con anormalidades cromosómicas específicas, que no se pueden diagnosticar con un análisis de cariotipo convencional, por lo cual es necesario realizarles un cariotipo de alto bandeo.

6.1. CONCLUSIONES

- 6.1 Existe una relación entre cardiopatías congénitas y anomalías cromosómicas. El 86% de los pacientes que presentaron cardiopatías congénitas, presentaron alguna anomalía cromosómica.
- 6.2 En el presente estudio no se presentó alguna diferencia significativa en relación al sexo del paciente ya que el 50.5% eran del sexo femenino y 49% de sexo masculino.
- 6.3 La anomalía cromosómica de mayor prevalencia. fue el síndrome de Down en un 47.7% de la población.
- 6.4 Las cardiopatías más frecuentes en el síndrome de Down fueron los defectos septales. La comunicación interauricular con un 45% de los casos y la comunicación interventricular en 19%
- 6.5 El 24.4% de la población presentó un análisis de Inmunofluorescencia in situ positivo. Con el diagnóstico de una delección del cromosoma 22q.11. De estos el 41% de los pacientes presentaba hallazgos fenotípicos de especificados en algún síndrome en específico. El 20% se diagnosticó con síndrome de Pierre Robin y a un 16.7% fue diagnosticado con síndrome de Williams
- 6.6 La cardiopatía más frecuente presentada en pacientes con delección del cromosoma 22q.11. Es la tetralogía de Fallot en un 29% de los casos. Seguimiento de la Persistencia del Ductus Arterioso en un 25% y estenosis de las ramas pulmonares en el 20.8% de los casos.
- 6.7 Al 13% de los pacientes se les realizó un análisis de cariotipo de alto bandeo, de estos el 100% presentó una anomalía cromosómica específica. En estos la cardiopatía más frecuente fue la comunicación interventricular.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Debido a la alta incidencia de cardiopatías congénitas, se debería realizar análisis cromosómicos a los pacientes con alta sospecha de los mismos, antes del año de edad. Preferiblemente al nacimiento, para la realización de un diagnóstico oportuno y el tratamiento específico.

- 6.2.2 Establecer la importancia de los análisis cito genéticos en pacientes con cardiopatías congénitas, en los estudiantes de medicina y de la residencia de pediatría para poder ser identificados apropiadamente y hacer diagnósticos certeros y establecer mejor pronóstico de los mismos.

- 6.2.3. Determinar la importancia del consejo genético en pacientes con anormalidades Cromosómicas y a sus familiares y para la posible prevención de las mismas en siguientes generaciones.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aase Morton, Jon. Diagnostic Dysmorphology. Plenum Medical Book Co.1990.[Biblioteca personal].
2. Aracena, Mariana. Cardiopatías Congénitas y Síndromes Malformativos Genéticos. Julio del 2003. [Revista en línea] (Accesado en 10 de febrero del 2010) Disponible en http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062003000400014&script=sci_arttext.
3. Artega M. Fernandez R. Cardiopatías Congénitas. Diagnostico Morfológico. Ediciones Norma. 1986. Madrid. [Biblioteca personal.]
4. Ehrman RE, Kliegman RM, Jenson HB 2000. From Congenital heart disease. In: RE Behrman, RM Kliegman, HB Jenson (Eds.): Nelson Textbook of Pediatrics. 16th Edición. Philadelphia: Harcourt. [Biblioteca personal.]
5. Blanco, María Elena, Almeida Campos, Santiago. Et al. Actualización sobre la cardiogénesis y epidemiología de las cardiopatías congénitas [Revista en línea] Mayo-Junio 2009. (Accesado 22 de febrero del 2010) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S168418242009000300017&script=sci_arttext.
6. Charlotte Ferencz, Catherine A. Neill, Joann A. Boughman, Judith D. Rubin, Joel I. Brenner, Lowell W. Perry Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: An epidemiologic study .The Journal of Pediatrics January 1989 (Vol. 114, Issue 1, Pages 79-86) . [Revista en línea] (Accesado el 31 de Julio del 2010) [http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(89\)80605-5/abstract](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(89)80605-5/abstract).
7. Cheng-Liang Lee a, Kai-ShengHsieh b, Yi-LingChen c, Yow-Ling Shiue. Identificación de genes candidatos en las comunicaciones interventriculares congénitas con pérdida de heterocigosis de HSA22q11. Revista Española de Cardiología. 2009; 62: 263 [Artículo en línea]. (Accesado 22 de febrero del 2010) Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/identificacion-genes-candidatos-las-comunicaciones/articulo/13133301>.

8. Edwards JE. Congenital Malformation of the heart and Great Vessels. En: Gould SE: Pathology of the Heart. Tomas 1993. Pp.266-504. [Biblioteca personal.]
9. Elizabeth A. Lindsay, Annalisa Botta¹, Vesna Jurecic¹ et al. Congenital heart disease in mice deficient for the DiGeorge syndrome region. *Nature* 401, 379-383 (23 September 1999). [En línea.] (Accesado el 22 de julio del 2010) Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v401/n6751/abs/401379a0.html>
10. Espino Vela Jorge. Cardiología Pediátrica. Editorial Méndez Oteo. México 1985. [Biblioteca personal.]
11. Espino Vela J. Alvarado, Toro a. Natural History of atrial septal defect. *Cardiovascular Clinics*, 1971, Internacional Cardiology. Philadelphia. [Biblioteca personal.]
12. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LW 1989. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: An epidemiologic study. *J Pediatr*, 114(1):79-86. *Heart Disease Circulation*. 1966; 34:517. [En línea.] (Accesado en 18 de julio del 2010.) Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/34/3/517>
13. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Boughman JA, Wilson PD, Brenner, JI, Neil CA, Perry, LW, Hepner SI, Downing JW. Cardiac and noncardiac malformations: observations in a population based study. *Teratology*, 1987;35:367-7. [En línea.] (Accesado en 19 de julio del 2010.) Disponible en: [En línea.] (Accesado en 18 de julio del 2010.) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3629517>
14. Flores, Marina, Jaramillo, Guillermo, et al. Cardiopatías Congénitas. [En línea.] (Accesado 10 de febrero del 2010). Disponible en: www.scc.org.co/libros/libro%20cardiologia/.../capitulo15.pdf
15. Mamis Watson. Cardiología Pediátrica. Salvat editores. España. 1980 [Biblioteca personal.]

16. James German M.D.; Kathryn h. ehlersm.d; Mary Allen Engle. Familial Congenital Heart Disease. *Circulation*. 1966;34:517-523 [En línea.] (Accesado 10 de febrero del 2010) Disponible en: <https://circ.ahajournals.org/content/34/3/517.full.pdf>
17. Leslie J. Ciarleglio¹ , Robin L. Bennett² , Jennifer Williamson³ , Jessica B. Mandell⁴ and Joan H. Marks⁵. Genetic counseling throughout the life cycle. *J Clin Invest*. 2003;112(9):1280–1286. doi:10.1172/JCI20170.
Copyright © 2003. American Society for Clinical Investigation (accesado en línea el 23 de julio del 2010) Disponible en: <http://translate.google.com.gt/translate?hl=es&sl=en&tl=es&u=http%3A%2F%2Fwww.jci.org%2Farticles%2Fview%2F20170&anno=2>
18. Lyons Kenneth Jones. Smith Características Reconocibles de las Malformaciones Humanas. Sexta edición. Elsevier España. 2006. [Libro en línea.] (accesado 2 de marzo del 2010) Disponible en: <http://books.google.com.gt/books?id=wWVVPTThnScEC&printsec=frontcover&dq=smit+h+malformaciones+humanas&cd=1#v=onepage&q=smith%20malformaciones%20humanas&f=false>
19. Moreno Granado, Felipe. Epidemiología de Las Cardiopatías Congénitas. [Revista en línea] (Accesado 2 de marzo del 2010) Disponible en: www.secardioped.org/protocolos/protocolos/Capitulo_2.pdf
20. Rodríguez Lanza, Manuel. Consejo Genético en Cardiopatías Congénitas. (En línea) (Accesado 27 de julio del 2010) Disponible en: www.cyberpediatria.com/consgenetcardio.pdf
21. Ronald D. Greenwood M.D.¹, Amnon Rosenthal M.D.¹, Lucy Parisi M.D. At. El. Extracardiac Abnormalities in Infants With Congenital Heart Disease. *PEDIATRICS* Vol. 55 No. 4 April 1975, pp. 485-492

22. Smith Rame Gowda¹, Harshavardhan M. Gawde², AbbasHyderi, Mysore R. Savitha, at el. Chromosomal Anomalies and Congenital Heart Disease in Mysore, South India. Int J HumGenet, 10(1-3): 131-139 (2010) (En Línea). (Accesado 5 de Agosto del 2010) Disponible en:<http://www.krepublishers.com/02-Journals/IJHG/IJHG-10-0-000-10-Web/IJHG-10-1-2-3-000-10-Abst-PDF/IJHG-10-1-2-3-131-10-414-Gowda-S-R/IJHG-10-1-2-3-131-10-414-Gowda-S-R-Tt.pdf>
23. Taboada Perianes, María. Síndromes en Cardiopatías Congénitas. Capítulo 11. [En línea])(Accesado 22 de febrero del 2010)Disponible en: www.fisterra.com/recursos_web/libros/cardiologia.../11-sindromes.pdf
24. Uchida, at el. Evaluation of dermatoglyphics in medical Genetics. Clínicas Americanas de Pediatría. No.10 409. [Biblioteca personal.]
25. Villatoro, Ana.A. Ortiz, M.Morbilidad del Paciente Hospitalizado con Síndrome de Down. Guatemala 2009. [En línea] (Accesado el 22 de julio del 2010) Disponible en: http://www.doyma.es/revistas/ctl_servlet?_f=7264&articuloid=13133301revista.

VII. ANEXOS

8.1 ANEXO NO.1

Instituto Guatemalteco De Seguridad Social

Departamento De Pediatría

Cardiología Pediátrica

Unidad De Investigación

Investigadora. Dra. Amanda del Valle

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Anormalidades Cromosómicas asociadas a cardiopatías congénitas en pacientes pediátricos en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

No. De Afiliación _____

Fecha De Recolección _____

Lugar de Residencia _____

Fecha de Inicio de caso _____ Sexo: M F

Edad Menores de 1 año _____ 1-5 años _____ 5a 10 años _____

10 a 15 años _____

CARDIOPATIA CONGENITA DIAGNOSTICADA

CIV				
CIA		FOP		OS
PDA				
Tetralogía de Fallot		Coartación de la aorta		Atresia Tricúspide
Estenosis Pulmonar		Enfermedad de Ebstein		Otras _____

Genética:

Diagnóstico _____

Análisis citogenético _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede el permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **“ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS ASOCIADAS A CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL. ”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.

