

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS ASOCIADAS A
CARDIOPATIAS CONGÉNITAS**

MARIA LUCIA SILVA POLANCO

Tesis

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

Febrero 2012

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: María Lucía Silva Polanco

Carné Universitario No.: 100016482

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

Que fue asesorado: Dr. Gabriel Silva

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2012.

Guatemala, 17 de enero de 2012

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

Guatemala, noviembre del 2011

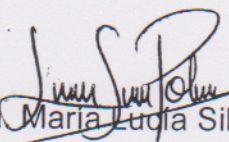
Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
Coordinador General
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

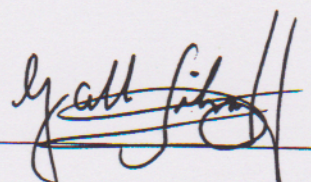
Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para solicitarle me sea aprobada la graduación de la maestría en Pediatría, como es de su conocimiento ya cumplí con los requisitos hasta ahora establecidos.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,


Dra. María Lucía Silva Polaco

Asesor de Trabajo de Tesis: Dr. Gabriel Silva


Dr. Gabriel de J. Silva A.
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado 4016



Oficio CPP.EEP/HR 145/2011
Guatemala, Noviembre de 2011

Doctor
Luís Alfredo Ruiz Cruz
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimada Doctor Ruiz:

Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he revisado el trabajo de tesis titulada: "ANORMALIDADES CROMOSOMICAS ASOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGENITAS". Realizada por la doctora MARIA LUCIA SILVA POLANCO, de la Maestría en Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval por esta coordinación pudiendo continuar con los tramites correspondientes para impresión de tesis y tramite de graduación.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,

Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas
Docente Programa Postgrado Pediatría
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt

Vo.Bo.

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti
Coordinador Específico Programa Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Roosevelt

c.c. Archivo
CESR-ERBB/evelyn



INDICE GENERAL

I.	RESUMEN.....	01
II.	INTRODUCCIÓN.....	02
III.	ANTECEDENTES.....	03
IV.	DEFINICION DEL PROBLEMA.....	06
V.	JUSTIFICACION.....	09
VI.	OBJETIVOS.....	12
VII.	REVISION BIBLIOGRAFICA.....	13
VIII.	METODOLOGIA.....	33
IX.	RESULTADOS.....	43
X.	CONCLUSIONES.....	51
XI.	RECOMENDACIONES.....	51
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	52
XIII.	ANEXOS.....	56

TITULO

Anormalidades Cromosómicas Asociadas A Cardiopatías Congénitas en menores de un año en el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, Enero 2008 a Diciembre 2009

SUBTITULO

Estudio descriptivo realizado en el Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, durante el período de enero 2008 a octubre 2010.

I. RESUMEN

Según la estadística mundial se ha reportado que las anomalías cromosómicas relacionadas a cardiopatías congénitas se observa en 0.3 a 1% de los nacidos vivos. En UNICAR se han reportado hasta el 6% de los casos relacionados a cardiopatías conotruncales.

El presente trabajo se realizó en pacientes del Hospital Roosevelt del área de Pediatría, en la unidad de Cardiología Pediátrica, los cuales fueron diagnosticados con Cardiopatía de tipo Congénita por medio de ecocardiograma y se relacionaron con los resultados de Cariotipo de alto bandeado entre Enero 2008 y Enero 2010.

Se tomaron en cuenta 40 pacientes diagnosticados con cardiopatía congénita dentro de este hospital de 0 a 12 meses de edad, de ambos sexos. Se documentó un total de 22 cariotipos anormales, representando un 55% de morbilidad, se detectó que la anomalía cromosómica más frecuente fue trisomía 21 asociada al síndrome de Down en un 86% del total de casos anormales. Se documentó además un paciente con un marcador cromosómico el cual tenía el diagnóstico de síndrome de velocardiofacial.

Por los resultados se determina correlación directa entre las cardiopatías congénitas y la anomalía cromosómica en un 55%, demostrándose que la trisomía 21 fue la más frecuente.

Deberá llevarse a cabo estudios específicos para investigar áreas de marcadores cromosómicos que se relacionen al desarrollo de anomalías cardíacas.

II. INTRODUCCION

Las anomalías Cromosómicas se definen como los defectos en la estructura de los cromosomas, estos defectos genéticos que generalmente se producen por desordenes y desbalances en el ciclo celular. Las anomalías cromosómicas están implicadas en la aparición de muchas enfermedades hereditarias, siendo también la principal causa de retraso mental y de pérdidas gestacionales. Dichas anomalías cromosómicas se observan en el 0.3% a 1% de todos los nacidos vivo, en el 50% de los abortos espontáneos de primer trimestre y en 20% del segundo trimestre (3, 6, 20).

Las doce primeras semanas de embarazo se reporta que entre el 78% al 80% de los abortos son secundarios a anomalías cromosómicas no balanceadas, encontrándose asociado que aproximadamente el 80% de estos casos presentan algún tipo de Cardiopatía Congénita (1,6). 8 de cada 1000 nacidos vivos presenta algún tipo de cardiopatía.

Dentro de las anomalías cromosómicas asociadas a cardiopatías congénitas encontramos las anomalías numéricas, como la trisomía 21, que se asocia en la mitad de los casos a malformaciones complejas, especialmente defecto de los cojinetes endocárdicos, canal atrio ventricular común y discordancias ventrículo arterial, pero en el caso de nuestro país el reporte es diferente como lo detallaremos en otro apartado de este protocolo. La trisomía 18 presenta un número elevado de casos de comunicaciones auriculares y ventriculares, y displasia valvular en el 100% de los casos. La trisomía 13 se asocia con un porcentaje elevado de dextrocardia y la tetrasomía del brazo corto del cromosoma 22 (síndrome del ojo de gato) se asocia con retorno venoso pulmonar anómalo. Lo mismo sucede en los casos en los que no se realiza la disyunción de los cromosomas sexuales, como en el síndrome de Turner (asociado a coartación aórtica y estenosis de la aorta, y recientemente en algunos estudios de cromosomas se asocia a retorno venoso anómalo pulmonar parcial o total) y en el de Klinefelter (asociado a tetralogía de Fallot y a la anomalía de Ebstein). (1,16,17,19)

El presente estudio hace un análisis descriptivo del estudio cromosómico de pacientes menores de un año con diagnóstico ecocardiográfico de cardiopatía congénita para evaluar la relación entre esta anomalía clínica y cromosómica para detectar áreas marcadoras que identifiquen genes responsables en las malformaciones cardiacas.

Conforme con la literatura, la cardiopatía mas frecuentemente encontrada en los pacientes es CIV, relacionada con la anomalía cromosómica mas frecuentemente encontrado la cual fue trisomía 21.

III. ANTECEDENTES

En Guatemala UNICAR reporta niños menores de un año presentan cardiopatía congénita en su mayoría asociados a rasgos sindrómicos, siendo la más frecuente la Persistencia del Ductus Arterioso, esta información es diferente a las series estadística presentada en la literatura médica de otros países, como se menciona al inicio de este protocolo (3,13).

En el Hospital Roosevelt se reportaron en el año 2006 54 casos de niños menores de un año con cardiopatías congénitas, y 60 casos en el año 2007, diagnosticados por ecocardiografías realizadas en el hospital.

En Guatemala se reporta como uno de las principales Defectos Congénitos del Corazón la persistencia del ductus arterioso, las comunicaciones inter auriculares y inter ventriculares y la Cardiopatía tipo Retorno Venoso Anómalo Total o Parcial en más del 6% de los casos, este dato es uno de los índices más altos que se reportan en el mundo, y dentro de las causas de este tipo de cardiopatía se reportan cada vez mas a las anormalidades cromosómicas del tipo de deleciones y traslocaciones, aisladas como las asociadas a síndromes específicos, ejemplo el síndrome de ojo de gato (3).

Por otro lado cada síndrome cromosómico o genético, tiene su propio riesgo estadístico de presentarse en asociación con Cardiopatía Congénita. Al considerar la estadística de cada uno de los síndromes cromosómicos y genéticos diagnosticados y su asociación con cardiopatías congénitas el resultado final podría ser un aumento en el total de las cardiopatías presentadas en niños nacidos vivos, pero esto dependerá de la certeza diagnóstica y tecnología de cada país. Estudios mas profundos fueron realizados en Asia, Europa y Africa encontrando en cada población miles de SNP's ("single nucleotide polymorfism" por sus siglas en Inglés, Nucleótidos simples de polimorfismos), los cuales son polimorfismos genéticos, de los cuales 300 fueron fuertemente regiones candidatas y de estas fueron analizadas las 22 mas consistentes; el examen de el árbol de puntos clave candidatos en los cuales existe un proceso biológico común tienen aparentemente variedades en una misma población. Por ejemplo los genes EDAR y EDA2R, ambos se encuentran ligados al desarrollo de folículos pilosos (30).

Las estadística refleja que de cada mil nacidos vivos se diagnóstica alrededor de 8 nuevos casos (el equivalente de 1 por cada 100) (16,17,18,19), es un dato estadístico y epidemiológico suficientemente importante como base del desarrollo de programas de investigación, diagnóstico y tratamiento, en los países desarrollados que apoyan iniciativas en salud preventiva y curativa, ya sea como política de estado o como iniciativa no

gubernamental, como los programas de investigación de la clínica de cardiogenética del Texas Children's hospital de Houston Texas, centro en donde su aporte científico es la investigación para el diagnóstico y tratamiento genético de las causas de estas malformaciones, facilitando así el consejo genético, que es la actividad que informa detalladamente a la familia y a la persona afectada sobre el origen de la enfermedad, la evolución y complicaciones a corto, mediano y largo plazo, las intervenciones necesarias para disminuir o anular dichas complicaciones, los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad, los tratamientos aprobados realmente por la comunidad científica en la actualidad, los riesgos de herencia tanto en nuevos embarazos, como los riesgos de herencia del paciente afectado hacia su prole, las guías de llevar una vida con dignidad, etc.

Según un estudio publicado en "Journal of Human Genetics" en el 2008, se estudiaron 13,321 pacientes con anomalías cardíacas encontrando anomalías cromosómicas características para cada síndrome (8). Existen estudios que han reportado hasta un 50% de los análisis de cariotipos realizados a los pacientes estudiados con cardiopatías congénitas evidencian anomalías cromosómicas, como el estudio de la Clínica de Cardiología del Hospital Broussais en Paris, donde identificaron 275 pacientes con cardiopatías congénitas, de los cuales 119 presentaban ya un síndrome clínicamente conocido que presentaban aberraciones cromosómicas como trisomía 21, aneuploidia de los cromosomas sexuales como Turner, XXX, XXY, XYY(6). Entre 100 pacientes sin malformaciones estudiados, 10 presentaron anomalías en la estructura cromosómica, como rearrreglos estructurales complejos, fragmentos, variaciones de tamaño o de los satélites, presencia de satélites inusuales en el cromosoma 17, deleciones en el cromosoma 16 y rupturas de cromosomas (6).

Conocer el diagnóstico citogenético de la asociación cardiopatía anomalía cromosómica es importante, como en el siguiente ejemplo se ilustra: La deleción de un segmento del cromosoma 12 brazo grande (q) se conoce como síndrome de Noonan y un alto porcentaje de estos pacientes cursa con Estenosis de la Válvula Pulmonar como la principal cardiopatía, el diagnóstico citogenético con técnica de alto bandeo más los hallazgos clínicos establecen el diagnóstico correcto y se debe alertar al cirujano cardiovascular y al médico anestesiólogo que un 25% a 30% de estos pacientes presentan defectos de coagulación por déficit de factor 8, 9 por lo que se deberá evaluar previo a alguna intervención quirúrgica(2,6,7).

La identificación de anomalías cromosómicas en pacientes con malformaciones congénitas ha permitido acortar las regiones del genoma en donde buscar los genes responsables de

dichos desórdenes. La aplicación de estas técnicas citogenéticas permite la posterior profundización en el papel que juegan determinadas alteraciones cromosómicas en la aparición de malformaciones congénitas específicas.

En la tesis doctoral de Cristina Davillo, Se identificaron un total de 77 puntos candidatos (de ruptura) implicados en translocaciones (33), deleciones (23), y duplicaciones (21) en patrones de banda G, tamaño, número los cuales fueron correlacionados posteriormente con lugares frágiles con FS bands detallando anomalías en las muestras de pacientes que mostraron cariotipos normales. Los cromosomas mas afectados fueron Y (10 veces), X (9 veces), 15 (8 veces, según la literatura se han publicado 55 estudios que sugieren una alta frecuencia de aberraciones cromosómicas para este cromosoma), 18 (6 veces, 2,7,8,16 (5 veces cada uno).

En la investigación "Chromosomal Abnormalities and Congenital heart Disease" presentada por Ingrid Emerit y col, de los 275 pacientes estudiados, se encontró que el 43% de los cariotipos anormales eran de pacientes que presentaban síndromes conocidos (siendo trisomía 21 el más frecuente, seguido por cromosomas sexuales aneuploides como XO, XXY, XYY, XXX, y mosaicos mas complejos en 39 de los casos)(11). El 36% de los casos no sindrómicos (pacientes con malformaciones no asociadas a entidades sindrómicas), se documentaron 10 pacientes con cariotipos anormales. Concluyendo que las anomalías cromosómicas estuvieron presentes en un 47% de las muestras obtenidas de pacientes con cardiopatías congénitas; estimando que las anomalías cromosómicas son causa de cardiopatías congénitas en un 3 a 5%, haciendo la salvedad que aún se desconoce áreas genéticamente específicas que requieren de estudios más profundos para ser detectadas y no se niega que exista un componente genético mayor, como son el caso del seguimiento de las investigaciones de patrones cromosómicos que luego han profundizado en las áreas de defectos para realizar estudios mas complejos como Fish(6,7,11,27).

Sin el diagnóstico correcto de citogenética de estas anomalías cromosómicas, el consejo genético y el programa de prevención no serian posible. Con la tecnología disponible y al alcance en el país, es de vital importancia que el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt implemente investigaciones actualizadas para la población colaborando para la ciencia y medicina y así poder obtener colaboraciones internacionales en mejoras de la investigación no solo en el hospital sino también para el país, así como también reconocimiento para la incursión científica del departamento.

IV. DEFINICION DEL PROBLEMA

Las anomalías Cromosómicas se definen como los defectos en la estructura de los cromosomas, estos defectos genéticos que generalmente se producen por desordenes y desbalances en el ciclo celular. Las anomalías cromosómicas están implicadas en la aparición de muchas enfermedades hereditarias, siendo también la principal causa de retraso mental y de pérdidas gestacionales. Dichas anomalías cromosómicas se observan en el 0.3% a 1% de todos los nacidos vivo, en el 50% de los abortos espontáneos de primer trimestre y en 20% del segundo trimestre (3,6,20).

La prevalencia al nacimiento de aberraciones cromosómicas es muy parecida la proporción entre las anomalías estructurales y numéricas. De ellas, las trisomías de los autosomas son las más frecuentes. Alrededor de 70% de las trisomías son trisomía 21 con una frecuencia en la literatura de 1 en 660 RNV, la trisomía 18, 1 en 8.000 RNV y la trisomía 13, 1 en 20.000 RNV (21).

Algunas de estas anomalías son menos serias pero otras incluso pueden producir la muerte del niño antes de que nazca. Aproximadamente uno de cada 200 bebés nace con una anomalía cromosómica. Bastantes de los niños con estas anomalías (aunque no todos) se caracterizan por presentar problemas de conducta, retraso mental, incapacidades de aprendizaje (18,20).

Generalmente, las anomalías cromosómicas se dan por un error durante el desarrollo de una célula espermática u óvulo. Las células reproductoras (óvulo y célula espermática) tienen solamente 23 cromosomas individuales. Cuando estas células se unen y empieza el embarazo forman un óvulo fertilizado con 46 cromosomas. En el proceso de división celular, se produce un error que hace que una célula espermática u óvulo termine con un número de cromosomas mayor o menor que lo normal (6,20).

En el momento en el que esta célula (con una cantidad incorrecta de cromosomas) se une con un óvulo o célula espermática normales, el embrión sufre una anomalía cromosómica. Además a pesar de que una persona tenga la cantidad normal de cromosomas, puede ocurrir que pequeños segmentos de uno o más cromosomas se eliminen, inviertan, dupliquen, se intercambien con parte de otro cromosoma o alteren su ubicación normal (6,18).

Como se ha mencionado anteriormente en el periodo de gestación, en las dos primeras semanas de embarazo se reporta que entre el 78% al 80% de los abortos son secundarios a

anormalidades cromosómicas no balanceadas, encontrándose asociado que aproximadamente el 80% de estos casos presentan algún tipo de Cardiopatía Congénita (1,6). En si las Cardiopatías congénitas de etiología cromosómica en Recién Nacido se establece que es el 12%, mientras que los defectos de uno solo gen son denominados Mendelianos, representan 3% a 5% (1,10,17). En cuanto que las teratógenas por fármacos o procesos infecciosos y las secundarias a la influencia de medio ambiente, (tal como lo ilustra la tragedia de Chernovyl, antigua República Soviética, en donde la fuga de radiación causo muerte y mayor incidencia de anomalías congénitas en todas las madres gestantes en su primer trimestre de embarazo) las encontramos que representan el 76% de los casos llamados aislados o de componente Multifactorial (1,3,6,18).

Con frecuencia los embriones que tienen una cantidad incorrecta de cromosomas no sobreviven. En estos casos, la mujer embarazada tiene un aborto espontáneo. Hasta el 70 % de los abortos espontáneos producidos durante el primer trimestre del embarazo se dan por anomalías cromosómicas (3,17).

Se estima que 8 de cada 1000 nacidos vivos presenta algún tipo de cardiopatía, considerándose a estas como uno de los dos principales grupos del total de los llamados defectos del nacimiento y la principal causa de muerte infantil dentro de estos defectos. Aunque nuestro conocimiento real sobre el origen de la mayor parte de las malformaciones cardíacas es bastante impreciso, en la actualidad iniciamos a conocer que en un buen número de casos se ha establecido de manera clara un origen genético (1,10,12,17,19). Estas anomalías cromosómicas pueden ser numéricas, por falta de disyunción de los cromosomas, o estructurales, por ruptura del cromosoma y pérdida del fragmento roto o su traslocación a otro cromosoma. Dentro de las numéricas, la trisomía 21, se asocia en la mitad de los casos a malformaciones complejas, especialmente defecto de los cojinetes endocárdicos, canal atrio ventricular común y discordancias ventrículo arterial, pero en el caso de nuestro país el reporte es diferente como lo detallaremos en otro apartado de este protocolo. La trisomía 18 presenta un número elevado de casos de comunicaciones auriculares y ventriculares, y displasia valvular en el 100% de los casos. La trisomía 13 se asocia con un porcentaje elevado de dextrocardia y la tetrasomía del brazo corto del cromosoma 22 (síndrome del ojo de gato) se asocia con retorno venoso pulmonar anómalo. Lo mismo sucede en los casos en los que no se realiza la disyunción de los cromosomas sexuales, como en el síndrome de Turner (asociado a coartación aórtica y estenosis de la aorta, y recientemente en algunos estudios de cromosomas se asocia a retorno venoso

anómalo pulmonar parcial o total) y en el de Klinefelter (asociado a tetralogía de Fallot y a la anomalía de Ebstein), (1,16,17,19).

En el presente estudio no consideraremos las microdelecciones o delecciones crípticas en donde en la actualidad se utiliza como técnica molecular de elección el Microarray o Microarreglo, o bien la técnica de PCR, siendo las dos últimas técnicas de biología molecular.

El presente estudio de investigación citogenética representa un importante avance en la investigación nacional, ya que además del diagnóstico de las anomalías cromosómicas, se dejara establecido los posibles cromosomas y áreas de estas que puedan estar involucradas en la etiología de las cardiopatías, y serán denominadas como áreas **Candidatas de estudio o áreas de Marcadores**, y que en un siguiente paso nos permite abrir el campo a la biología molecular al usar técnicas de alta resolución como PCR de tiempo real y Microarray en la investigación de los genes y los síndromes genéticos (UNIGENICOS o Mendelianos) involucrados en la etiología de las cardiopatías congénitas. Se llevará a cabo en pacientes menores de un año, que presenten diagnóstico de cardiopatía congénita documentado por ecocardiograma en el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, durante el período Enero 2008 a Octubre 2010.

V. JUSTIFICACION

En Guatemala UNICAR reporta que el 70% de los niños menores de un año presentan cardiopatía congénita asociadas a síndromes genéticos, siendo la más frecuente la Persistencia del Ductus Arterioso, esta información es diferente a las series estadística presentada en la literatura médica de otros países, como se menciona al inicio de este protocolo (3,13).

En el Hospital Roosevelt se reportaron en el año 2006 54 casos de niños menores de un año con cardiopatías congénitas, y 60 casos en el año 2007, diagnosticados por ecocardiografías realizadas en el hospital.

En Guatemala se reporta como uno de las principales Defectos Congénitos del Corazón la persistencia del ductus arterioso, las comunicaciones inter auriculares y inter ventriculares y la Cardiopatía tipo Retorno Venoso Anómalo Total o Parcial en más del 6% de los casos, este dato es uno de los índices más altos que se reportan en el mundo, y dentro de las causas de este tipo de cardiopatía se reportan cada vez mas a las anomalías cromosómicas del tipo de deleciones y traslocaciones, aisladas como las asociadas a síndromes específicos, ejemplo el síndrome de ojo de gato (3).

Por otro lado cada síndrome cromosómico o genético, tiene su propio riesgo estadístico de presentar en asociación con Cardiopatía Congénita. Al considerar la estadística de cada uno de los síndromes cromosómicos y genéticos diagnosticados y su asociación con cardiopatías congénitas el resultado final podría ser un aumento en el total de las cardiopatías presentadas en niños nacidos vivos, pero esto dependerá de la certeza diagnóstica y tecnología de cada país. Estudios similares fueron realizados en Asia, Europa y Africa encontrando en cada población miles de SNP's ("single nucleotide polymorfism" por sus siglas en Inglés, Nucleótidos simples de polimorfismos), los cuales son polimorfismos genéticos, de los cuales 300 fueron fuertemente regiones candidatas y de estas fueron analizadas las 22 mas consistentes; el examen de el árbol de puntos clave candidatos en los cuales los existe un proceso biológico común tienen aparentemente variedades en una misma población. Por ejemplo los genes EDAR y EDA2R, ambos se encuentran ligados al desarrollo de folículos pilosos (30).

Las estadística de 8 niños afectados en mil nacidos vivos (el equivalente de 1 por cada 100) (16,17,18,19), es un dato estadístico y epidemiológico suficientemente importante como base del desarrollo de programas de investigación, diagnóstico y tratamiento, en los países desarrollados que apoyan iniciativas en salud preventiva y curativa, ya sea como política de

estado o como iniciativa no gubernamental, como los programas de investigación de la clínica de cardiogenética del Texas Children's hospital de Houston Texas, centro en donde su aporte científico es la investigación para el diagnóstico y tratamiento genético de las causas de estas malformaciones, facilitando así el consejo genético, que es la actividad que informa detalladamente a la familia y a la persona afectada sobre el origen de la enfermedad, la evolución y complicaciones a corto, mediano y largo plazo, las intervenciones necesarias para disminuir o anular dichas complicaciones, los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad, los tratamientos aprobados realmente por la comunidad científica en la actualidad, los riesgos de herencia tanto en nuevos embarazos, como los riesgos de herencia del paciente afectado hacia su prole, las guías de llevar una vida con dignidad, etc.

Según un estudio publicado en "Journal of Human Genetics" en el 2008, se estudiaron 13,321 pacientes con anomalías cardíacas encontrando anomalías cromosómicas características para cada síndrome (8). Existen estudios que han reportado hasta un 50% de los análisis de cariotipos realizados a los pacientes estudiados con cardiopatías congénitas evidencian anomalías cromosómicas, como el estudio de la Clínica de Cardiología del Hospital Broussais en Paris, donde identificaron 275 pacientes con cardiopatías congénitas, de los cuales 119 presentaban ya un síndrome clínicamente conocido que presentaban aberraciones cromosómicas como trisomía 21, aneuploidia de los cromosomas sexuales como Turner, XXX, XXY, XYY(6). Entre 100 pacientes sin malformaciones estudiados, 10 presentaron anomalías en la estructura cromosómica, como rearrreglos estructurales complejos, fragmentos, variaciones de tamaño o de los satélites, presencia de satélites inusuales en el cromosoma 17, deleciones en el cromosoma 16 y rupturas de cromosomas (6).

Conocer el diagnóstico citogenético de la asociación cardiopatía anomalía cromosómica es importante, como en el siguiente ejemplo se ilustra: La deleción de un segmento del cromosoma 12 brazo grande (q) se conoce como síndrome de Noonan y un alto porcentaje de estos pacientes cursa con Estenosis de la Válvula Pulmonar como la principal cardiopatía, el diagnóstico citogenético con técnica de alto bandeo más los hallazgos clínicos establecen el diagnóstico correcto y se debe alertar al cirujano cardiovascular y al médico anestesiólogo que un 25% a 30% de estos pacientes presentan defectos de coagulación por déficit de factor 8, 9 por lo que se deberá evaluar previo a alguna intervención quirúrgica (2,6,7).

La identificación de anomalías cromosómicas en pacientes con malformaciones congénitas ha permitido acortar las regiones del genoma en donde buscar los genes responsables de

dichos desórdenes. La aplicación de estas técnicas citogenéticas permite la posterior profundización en el papel que juegan determinadas alteraciones cromosómicas en la aparición de malformaciones congénitas específicas.

En la tesis doctoral de Cristina Davillo, Se identificaron un total de 77 puntos candidatos (de ruptura) implicados en translocaciones (33), deleciones (23), y duplicaciones (21) en patrones de banda G, tamaño, número los cuales fueron correlacionados posteriormente con lugares frágiles con FS bands detallando anomalías en las muestras de pacientes que mostraron cariotipos normales. Los cromosomas mas afectados fueron Y (10 veces), X (9 veces), 15 (8 veces, según la literatura se han publicado 55 estudios que sugieren una alta frecuencia de aberraciones cromosómicas para este cromosoma), 18 (6 veces, 2,7,8,16 (5 veces cada uno).

En la investigación "Chromosomal Abnormalities and Congenital heart Disease" presentada por Ingrid Emerit y col, de los 275 pacientes estudiados, se encontró que el 43% de los cariotipos anormales eran de pacientes que presentaban síndromes conocidos (siendo trisomía 21 el más frecuente, seguido por cromosomas sexuales aneuploides como XO, XXY, XYY, XXX, y mosaicos mas complejos en 39 de los casos) (11). El 36% de los casos (pacientes con malformaciones no asociadas a entidades sindrómicas), se documentaron 10 pacientes con cariotipos anormales. Concluyendo que las anomalías cromosómicas estuvieron presentes en un 47% de las muestras obtenidas de pacientes con cardiopatías congénitas; estimando que las anomalías cromosómicas son causa de cardiopatías congénitas en un 3 a 5%, haciendo la salvedad que aún se desconoce áreas genéticamente específicas que requieren de estudios más profundos para ser detectadas y no se niega que exista un componente genético mayor, como son el caso del seguimiento de las investigaciones de patrones cromosómicos que luego han profundizado en las áreas de defectos para realizar estudios más complejos como Fish (6,7,11,27).

Sin el diagnóstico correcto de citogenética de estas anormalidades cromosómicas, el consejo genético y el programa de prevención no sería posible. Con la tecnología disponible y al alcance en el país, es de vital importancia que el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt implemente investigaciones actualizadas para la población colaborando para la ciencia y medicina y así poder obtener colaboraciones internacionales en mejoras de la investigación no solo en el hospital sino también para el país, así como también reconocimiento para la incursión científica del departamento.

VI. OBJETIVOS

Generales:

1. Analizar el tipo de Organización o Rearreglos cromosómicos asociadas a Cardiopatías Congénitas.
2. Determinar los puntos candidatos para estudios genéticos profundos.

Específicos

1. Determinar la anomalía cromosómica relacionada con Cardiopatías Congénitas más frecuente.

VII. REVISION BIBLIOGRAFICA

En Guatemala las Cardiopatías congénitas se presentan entre 10 a 12 afectados por cada 1000 nacidos vivos, a nivel internacional se reporta que 8 de cada 1000 pueden presentar la enfermedad.

En UNICAR - Fundación Aldo Castañeda se atienden a nivel de consulta externa aproximadamente 6500 casos por año de niños con algún tipo de cardiopatía congénita, siendo síndrome de Down una de las anormalidades cromosómicas que clínicamente se encuentra con más frecuencia en asociación a Persistencia de Ductus Arterioso.

En este mismo centro funciona desde febrero del año 2003 la clínica de cardiogenética, El Dr. Jeff Tobbin director del departamento de cardiología pediátrica y Co-director de La Clínica de Cardiogenética del Texas Childrens hospital en Houston Texas considero que “la clínica de cardiogenética de la fundación Aldo Castañeda” ha sido la tercera en América en ser formada para el diagnostico genético y consejo genético de las Cardiopatías Congénitas.

Esta clínica ha sido fundada con el principal objetivo de apoyar el esfuerzo de la Fundación Aldo Castañeda y sus programas de prevención y de investigación en esta área de la cardiología pediátrica, aportando información en lo que se refiere al diagnostico genético y hacer la base epidemiológica para la prevención de estas anormalidades.

El Dr. G. Silva de la clínica de cardiogenética de UNICAR - Fundación Aldo Castañeda, reporta en su estadística el hallazgo de raras traslocaciones cromosómicas como la 18/21 o síndrome de monosomía 18 y su asociación con cardiopatía congénita.

También la asociación de delección parcial del brazo pequeño del cromosoma 18 y su asociación con cardiopatía y otras anomalías congénitas que son descritas en el síndrome URORECTAL, descrito por el Dr. Escobar, haciendo a este cromosoma candidato de ser estudiado en el área del brazo pequeño, los genes que se encuentran allí posiblemente como los causantes de este síndrome actualmente en estudio.

- **Anomalías Cardiacas Congénitas:**

Las anomalías cardiacas congénitas, como se menciona anteriormente, están descritas en la literatura con una incidencia de 8 a 10 casos por cada 1000 nacidos vivos, con una incidencia mayor en los mortinados y abortos (10-25%), regularmente son diagnosticadas al nacer o en niños menores de un año, por el compromiso sistémico que estas puedan tener (12,15).

Estas pueden ser clasificadas en dos grandes grupos basados en la presencia o no de cianosis en el paciente, o así también pueden diferenciarse radiográficamente si hay aumento o disminución del flujo pulmonar o flujo pulmonar normal.

Entre las cardiopatías congénitas acianógenas podemos encontrar las comunicaciones interauriculares, interventriculares, defectos del tabique aurículo-ventricular (conducto AV) y conducto arterioso persistente, así como también las regurgitaciones valvulares y miocardiopatías, estenosis valvular pulmonar, estenosis valvular aórtica y coartación de la aorta, estenosis mitral o tricúspidea y cor triatriatum. Las cardiopatías cianógenas son la atresia tricúspidea, tetralogía de Fallot, ventrículo único, atresia pulmonar, transposición de grandes vasos, retorno pulmonar venoso anómalo total, insuficiencia tricúspidea, prolapso de válvula mitral, anomalía de Ebstein (22).

- **CARDIOPATIAS CONGENITAS**

Cardiopatía congénita se define como una anomalía en la estructura y/o función del corazón en el recién nacido, establecida durante la gestación. En general, las cardiopatías congénitas corresponden a malformaciones del corazón resultantes de un desarrollo embrionario alterado (15,17,20).

Las cardiopatías congénitas se presentan en el 1% de los recién nacidos vivos. Esta cifra no incluye la comunicación interventricular muscular pequeña del recién nacido, la válvulas aórticas bicúspide sin alteración funcional, el prolapso de la válvula mitral, el ductus persistente del recién nacido de pretérmino, ni los trastornos del ritmo cardíaco secundarios a haces eléctricos anómalos como el síndrome de Wolff Parkinson White, diagnósticos que en algunas series superan la incidencia mencionada para las cardiopatías congénitas en general. Estas cardiopatías son algo más frecuentes en hombres, aunque existen algunas malformaciones específicas como la comunicación interauricular o el ductus arterioso persistente que son más frecuentes en mujeres. Del total de niños que presentan una

cardiopatía congénita, cerca de la mitad van a ser sintomáticos durante el primer año de vida, y la mayor parte de estos van a requerir de un procedimiento quirúrgico corrector o paliativo durante éste período (3,7,9).

CARDIOPATIA	FRECUENCIA APROXIMADA
Comunicación interventricular (CIV)	25-30 %
Comunicación interauricular (CIA)	10 %
Ductus persistente	10 %
Tetralogía de Fallot	6-7%
Estenosis pulmonar	6-7%
Coartación aórtica	6 %
Transposición grandes arterias (TGA)	5 %
Estenosis aórtica	5 %
Canal aurículo-ventricular	4-5%

Tabla 1: Cardiopatías congénitas más frecuentes(10).

La mayor parte de las cardiopatías congénitas tienen una etiología multifactorial, con una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. Aproximadamente el 5% de los niños que presentan cardiopatía congénita, son portadores de una anomalía cromosómica, existiendo también numerosos síndromes genéticos, con herencia autosómica recesiva o dominante, que se asocian a cardiopatías congénitas. El 25% de los portadores de cardiopatía congénita presentan alguna otra malformación en algún otro sistema. Un

matrimonio que tiene un primer hijo con cardiopatía congénita, tiene una probabilidad aproximada de un 3% que un segundo hijo nazca con cardiopatía; un padre o madre portador de una cardiopatía congénita tiene una probabilidad entre un 2 y 10% que su hijo nazca con una cardiopatía (4,7).

Por otra parte existen noxas ambientales conocidas que se asocian a una mayor incidencia de cardiopatías congénitas. Es así como fetos expuestos al alcohol y otras drogas, como talidomida, difenilhidantoína, litio, tienen una mayor incidencia de cardiopatías congénitas. La exposición fetal a algunas infecciones virales, particularmente durante el primer trimestre de la gestación, también se asocia a una mayor incidencia de cardiopatías congénitas, como está claramente demostrado para el virus Rubéola. Finalmente, la exposición fetal a algunas enfermedades maternas como Diabetes, Lupus eritematoso, también se asocia a una mayor incidencia de cardiopatías (11,8).

Existen numerosas cardiopatías congénitas y también diversas formas de clasificarlas tanto de acuerdo a su fisiopatología como a su presentación clínica. La clasificación más básica es dividir las en cianóticas y en acianóticas. Las cardiopatías cianóticas corresponden a todas aquellas en que su condición fisiopatológica dominante es la presencia de cortocircuito intracardíaco de derecha a izquierda, y por lo tanto su característica clínica más importante es la presencia de cianosis. Las cardiopatías acianóticas son las más frecuentes, y también las más diversas, ya que su única característica común es la que las define: la ausencia de cianosis en su presentación clínica. Dentro de las cardiopatías acianóticas están las cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha, que constituyen algo más del 50% del total de las cardiopatías congénitas, las cardiopatías obstructivas del corazón izquierdo, y otras menos frecuentes como las insuficiencias valvulares y las cardiopatías obstructivas derechas no cianóticas(9,15).

- **CARDIOPATIAS CONGENITAS ACIANOTICAS**

- **Cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha**

Constituye el grupo más numeroso de cardiopatías congénitas, alcanzando a alrededor del 50% de ellas. El cortocircuito de izquierda a derecha puede ocurrir: a nivel auricular, como en la comunicación interauricular (CIA) y en el drenaje venoso anómalo parcial; a nivel ventricular, como en la comunicación interventricular (CIV); a nivel auricular y ventricular, como en el defecto septal aurículo ventricular o canal aurículo-ventricular (A-V); o a nivel de

grandes arterias, como en el ductus arterioso persistente (DAP) y en la ventana aortopulmonar (5,19).

La alteración fisiopatológica que define a este grupo de cardiopatías es el paso de sangre oxigenada desde el lado izquierdo del corazón (aurícula izquierda, ventrículo izquierdo, o aorta) hacia el lado derecho de éste (aurícula derecha, ventrículo derecho, o arteria pulmonar), sangre que recircula por los pulmones sin entrar a la circulación arterial sistémica periférica. Las consecuencias fisiopatológicas y clínicas del cortocircuito van a depender de la magnitud de este y del nivel anatómico en que ocurre (17,22).

La magnitud de un cortocircuito de I-D a nivel ventricular o de grandes arterias depende fundamentalmente del tamaño del defecto que comunica las dos circulaciones y de la relación entre las resistencias vasculares pulmonar y sistémica. A menor resistencia pulmonar y a mayor resistencia sistémica, mayor el cortocircuito de izquierda a derecha. Dado que la resistencia vascular sistémica es normalmente alta y varía poco, la resistencia vascular pulmonar es generalmente el regulador más importante de un cortocircuito a nivel ventricular o arterial. Si el defecto que comunica ambas circulaciones es amplio no sólo se transmite flujo, sino que también presión sistólica; es así como en una CIV amplia la presión sistólica ventricular izquierda se transmite totalmente al ventrículo derecho (CIV "no restrictiva"); por el contrario en una CIV pequeña se transmite muy poca o nada de la presión sistólica ventricular izquierda al ventrículo derecho, por lo que existe un importante gradiente sistólico de presión interventricular (CIV "restrictiva"). Dado que la resistencia pulmonar se encuentra elevada en las primeras semanas de vida, esto impide que ocurra un cortocircuito de izquierda a derecha masivo en ese período. Por otra parte la viscosidad sanguínea, determinada fundamentalmente por los glóbulos rojos, y su efecto en la resistencia vascular, puede también influir en la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha: mayor cortocircuito a menor concentración de hemoglobina (6).

En la situación de un cortocircuito de I-D a nivel auricular, la magnitud de este va a depender del tamaño del defecto y de la relación entre la distensibilidad ventricular izquierda y derecha. A mayor distensibilidad ventricular derecha y a menor distensibilidad ventricular izquierda, mayor es el cortocircuito de izquierda a derecha. Al nacer la diferencia de distensibilidad entre los ventrículos son mínimas, por lo que el cortocircuito es mínimo independientemente del tamaño del defecto. En la medida que el paciente crece los ventrículos adquieren sus características propias (distensible, complaciente, y de paredes delgadas el derecho; rígido y de paredes gruesas el izquierdo), el cortocircuito de I-D va

umentando. Es por esto que los cortocircuitos a nivel auricular son poco manifiestos en los primeros meses de vida (1).

La principal y primera consecuencia fisiopatológica del cortocircuito de I-D es el hiperflujo pulmonar, cuya cuantía va a ser directamente proporcional a la magnitud del cortocircuito. La segunda consecuencia del cortocircuito de izquierda a derecha es la sobrecarga de volumen y dilatación de cavidades cardíacas: es así como en los cortocircuitos a nivel auricular se dilatan las cavidades derechas y la arteria pulmonar; y en los cortocircuitos a nivel ventricular y de grandes arterias se dilatan la arteria pulmonar y las cavidades auricular y ventricular izquierdas. Cuando el cortocircuito se produce a través de un defecto amplio a nivel ventricular o de grandes arterias, se transmite también la presión sistólica ventricular izquierda o aórtica al ventrículo derecho y arteria pulmonar, por lo que el hiperflujo pulmonar se asocia a hipertensión sistólica arterial pulmonar. La sobrecarga de volumen ventricular lleva a un aumento de la contractilidad y del volumen eyectivo ventricular de acuerdo al mecanismo de Frank-Starling, por lo que en estas cardiopatías habitualmente la contractilidad ventricular está normal o aumentada (1,8).

La sobrecarga de volumen cardíaca resulta en un aumento de las presiones diastólicas y transmisión retrógrada de estas presiones a venas pulmonares y capilar pulmonar. El aumento de presión hidrostática capilar pulmonar resulta en extravasación de líquido al intersticio y consecuentemente en edema alveolar y bronquiolar pulmonar, y consiguientemente una disminución de la "compliance" pulmonar, un aumento de la gradiente alvéolo-arterial de oxígeno, y un aumento de la resistencia de la vía aérea fina, alteraciones que desde el punto de vista clínico se manifiestan como cuadros bronquiales obstructivos y de edema pulmonar. Por otra parte, pacientes con cortocircuito de I-D pueden tener también compromiso de la vía aérea gruesa por compresión extrínseca bronquial; por ejemplo el bronquio fuente izquierdo y lobar inferior izquierdo pueden ser comprimidos por la aurícula izquierda por abajo y la arteria pulmonar izquierda por arriba, ambas dilatadas e hipertensas, compresión que resulta en colapso bronquial en lactantes que no tienen completo el desarrollo cartilaginoso de su vía aérea, produciéndose atelectasias lobares o segmentarias, y más raramente puede resultar en enfisema lobar. Todas estas consecuencias a nivel pulmonar de las cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha, que se asocian también a una mayor hipersecreción bronquial, le dan una mayor propensión a estos pacientes a presentar infecciones respiratorias (5).

La hipertensión pulmonar que acompaña a estas cardiopatías lleva indirectamente a aumentar las presiones diastólicas derechas, lo que resulta en congestión venosa sistémica y hepatomegalia, signos de insuficiencia cardíaca derecha que generalmente se asocian a los signos de insuficiencia cardíaca izquierda descritos anteriormente (6).

En general las cardiopatías con cortocircuito I-D son sintomáticas cuando el 50% o más del flujo que llega al lado izquierdo del corazón se desvía hacia el lado derecho, es decir cuando el flujo pulmonar es 2 o más veces el flujo sistémico (Q_p/Q_s igual o mayor a 2/1) (15).

El hiperflujo pulmonar, y en particular cuando se asocia a hipertensión sistólica pulmonar transmitida, llevan a un engrosamiento de la túnica media arteriolar y de la íntima arteriolar que provoca un aumento de la resistencia vascular pulmonar afectando también a la presión diastólica pulmonar. Este proceso intimal puede progresar a hialinización y fibrosis y eventualmente trombosis arteriolar llegando a constituir un daño irreversible y progresivo denominado enfermedad vascular pulmonar obstructiva, situación en que la resistencia vascular pulmonar alcanza a valores tan elevados que minimiza el cortocircuito de izquierda a derecha, para posteriormente revertirlo a de derecha a izquierda produciendo cianosis, lo que constituye el síndrome de Eisenmenger. Cuando el hiperflujo pulmonar se asocia a hipertensión, el compromiso arteriolar puede alcanzar la irreversibilidad tan precozmente como a los seis meses de edad (Canal A-V); cuando el hiperflujo no se asocia a hipertensión (CIA) el daño vascular se hace irreversible a partir de la tercera década (13).

La CIV es el defecto cardíaco congénito más frecuente: corresponde al 25 a 30% de las cardiopatías congénitas como defecto aislado. Estos defectos pueden ser de diferentes tamaños y ubicarse en cualquier área del septum, siendo más frecuentes las perimembranasas. Sus manifestaciones clínicas dependen de la magnitud del cortocircuito; cuando este es importante los pacientes presentan cuadros respiratorios a repetición, trastornos de alimentación, y mal incremento ponderal. El manejo de los pacientes sintomáticos incluye fármacos como digital, diuréticos, y vasodilatadores, y en aquellos que no se compensan adecuadamente o con defectos muy amplios cierre quirúrgico (13).

El ductus arterioso debe cerrarse funcionalmente por constricción de su túnica media dentro de las primeras 24 horas de vida; produciéndose el cierre anatómico y definitivo del ductus dentro de las primeras tres semanas de vida. El DAP corresponde también a cerca del 10% de las cardiopatías congénitas, siendo particularmente frecuente en los recién nacidos de pretérmino; el 30 a 40% de aquellos de menos de 1750 gramos de peso presentan clínicamente ductus. En el pretérmino el tratamiento es farmacológico con indometacina en

las primeras semanas; si este fracasa se indica ligadura quirúrgica. En el lactante y el niño mayor el tratamiento es quirúrgico.

La CIA corresponde a cerca del 10% de las cardiopatías congénitas, con mayor frecuencia en niñas. La más común es la tipo ostium secundum, menos frecuente son la tipo ostium primum o canal AV parcial, secundaria al desarrollo anormal de los cojinetes endocárdicos, y la tipo seno venoso. En general son muy poco sintomáticas en la edad pediátrica. El tratamiento es el cierre, generalmente quirúrgico, entre los 2 y 4 años de edad (12).

- **Cardiopatías obstructivas izquierdas**

Cardiopatías obstructivas izquierdas son todas aquellas que impiden o dificultan el normal flujo sanguíneo a través del lado izquierdo del corazón, desde las venas pulmonares hasta la aorta torácica. La obstrucción al flujo sanguíneo en el lado izquierdo del corazón ocurre más frecuentemente a nivel de la salida ventricular, obstrucción que puede ser total, como en la atresia aórtica, o parcial, lo que se denomina estenosis (23).

En aquellas cardiopatías con estenosis, las cavidades que anteceden a la obstrucción elevan sus presiones para lograr mantener el débito cardíaco; así en una estenosis aórtica se eleva la presión sistólica de ventrículo izquierdo, lo que lleva a hipertrofia y a una disminución de la distensibilidad ventricular, lo que causa un aumento de la presión diastólica ventricular, presión que se transmite en forma retrógrada a la aurícula izquierda, venas y capilares pulmonares, y finalmente arteria pulmonar y ventrículo derecho. El aumento de la presión capilar pulmonar favorece la transudación de líquido al intersticio bronquiolar y alvéolos, líquido que interfiere con el intercambio gaseoso y con la ventilación, y clínicamente lleva a taquipnea y compromiso respiratorio progresivo, incluyendo edema pulmonar y derrame pleural, compromiso pulmonar que puede llevar a hipertensión arterial pulmonar y sobrecarga ventricular derecha(9).

Cuando la obstrucción es total o muy severa, el flujo sanguíneo es desviado con el fin de lograr mantener el débito sistémico y pulmonar, por lo que la mayoría de estas cardiopatías tienen cortocircuito obligado de izquierda a derecha. En estas obstrucciones severas la permeabilidad del ductus arterioso y/o de un foramen ovale amplio (CIA) es absolutamente necesaria para mantener el débito cardíaco y la vida del paciente, constituyéndose en cardiopatías ductus dependientes y/o CIA dependientes. Así en una atresia aórtica el ductus es fundamental para que la arteria pulmonar desvíe parte de su flujo a la aorta y permita un

débito cardíaco aceptable, y en una atresia mitral la presencia de una CIA es absolutamente necesaria para que exista débito cardíaco. El progresivo cierre del ductus en estos pacientes lleva a signos de hipodébito, como palidez, pulsos débiles y llene capilar lento, signos que muchas veces sugieren un cuadro séptico (9,12).

- **Cardiopatías con Insuficiencia Valvular**

Corresponden a lesiones cardíacas en que la sangre eyectada por alguna de las cuatro cavidades del corazón, retorna parcialmente a esa cavidad a través de una válvula aurículo-ventricular o sigmoídea incompetente. La regurgitación puede ocurrir en más de una válvula. Aunque la regurgitación valvular ocurre en válvulas congénitamente anómalas, más frecuentemente ocurre en lesiones valvulares adquiridas como la enfermedad reumática (23).

El efecto de una regurgitación valvular es el de una sobrecarga de volumen de las cavidades cardíacas involucradas: aurícula y ventrículo izquierdos en la insuficiencia o regurgitación mitral; aurícula y ventrículo derechos en la insuficiencia tricuspídea; ventrículo izquierdo en la insuficiencia aórtica, y; ventrículo derecho en la insuficiencia pulmonar. Esta sobrecarga de volumen se asocia a una hiperdinamia cardíaca y a contractilidad normal o aumentada, salvo en etapas tardías de la enfermedad. La regurgitación valvular puede asociarse a una estenosis relativa de esa válvula, dado al aumento del flujo anterógrado que significa la suma del volumen regurgitado más el volumen de eyección habitual (6,12).

La insuficiencia o regurgitación mitral aunque puede ser congénita, es más frecuentemente una lesión adquirida, particularmente en relación a fiebre reumática. Se observa también en miocardiopatías de diversas etiologías, por dilatación del anillo valvular; en estenosis aórtica severa, en origen anómalo de arteria coronaria izquierda, o en anomalías coronarias por enfermedad de Kawasaki. También en enfermedades como síndromes de Marfan y Hurler con válvula mitral mixomatosa. La fisura o "cleft" de la mitral generalmente es parte de un defecto septal aurículo-ventricular o defecto de cojinetes endocárdicos.

Insuficiencia valvular aórtica de magnitud diversa se observa en pacientes con aorta bicúspide, con estenosis subaórtica, con CIV subpulmonar, o en pacientes postvalvuloplastía por estenosis aórtica. En todas estas situaciones la insuficiencia valvular tiende a ser progresiva salvo que se corrija la causa subyacente, como CIV o estenosis subaórtica (12).

La regurgitación tricuspídea transitoria se observa frecuentemente en el recién nacido, generalmente en relación con asfixia perinatal. También se observa regurgitación tricuspídea en relación a dilatación ventricular derecha, o a malformaciones como la enfermedad de Ebstein y la atresia pulmonar con septum intacto.

- **Cardiopatías obstructivas derechas no cianóticas**

Este grupo de cardiopatías generalmente se diagnostica por hallazgo de soplo cardíaco en paciente asintomático. La más frecuente corresponde a la estenosis valvular pulmonar. Generalmente son válvulas bicúspides con velos gruesos que forman domo, algunas con anillo hipoplásico, que en las formas moderadas y severas se asocia a hipertrofia ventricular derecha. En algunas formas de estenosis valvular pulmonar, como en la asociada al síndrome de Noonan, los velos son gruesos y mixomatosos (13,23).

La estenosis "fisiológica" de ramas pulmonares es de frecuente presentación a partir de la segunda a tercera semana de vida y hasta los 6 a 8 meses de edad, siendo una de las causas más importantes de soplo inocente a esa edad; es más frecuente en recién nacidos de pretérmino y de bajo peso en general.

- **CARDIOPATIAS CONGENITAS CIANOTICAS**

Estas cardiopatías constituyen un grupo heterogéneo, siendo su característica común la presencia de cortocircuito de derecha a izquierda a nivel cardíaco, con la consiguiente hipoxemia, manifestada clínicamente por cianosis marcada de piel y mucosas. Cianosis es la coloración azul de piel y mucosas como resultado de la desaturación de más de 3 g/dL de hemoglobina en la sangre arterial, por lo tanto la intensidad de este signo depende no solo de la oxemia sino también de la concentración de hemoglobina; a mayor anemia menor cianosis para un mismo nivel de oxigenación. La cianosis puede ser central o periférica, dependiendo si la desaturación ocurre por cortocircuito a nivel cardíaco o pulmonar como ocurre en la cianosis central, o si esta ocurre por un aumento de la extracción de oxígeno tisular en relación a flujos lentos en circulación periférica como en la cianosis periférica producida por vasoconstricción secundaria al frío (12).

Desde el punto de vista fisiopatológico las cardiopatías con cortocircuito de derecha a izquierda se pueden dividir en tres grupos cardiopatías obstructivas del lado derecho con comunicación al lado izquierdo del corazón, como ocurre con estenosis pulmonar severa

asociada a CIV; 2) cardiopatías con mezcla total, en que retornos venosos sistémico y pulmonar se mezclan en una cavidad común como ocurre en un ventrículo único, y ; 3) cardiopatías por falta de mezcla, con circuitos pulmonar y sistémico en paralelo, como ocurre en la transposición de grandes arterias (6,9).

En el primer grupo, el más numeroso, se encuentran todos los defectos cardíacos simples o complejos asociados a obstrucción al flujo pulmonar y con un defecto septal que permite el cortocircuito de derecha a izquierda que lleva a hipoxemia. Esta obstrucción al flujo pulmonar no ocurre necesariamente a nivel valvular pulmonar, pudiendo ocurrir a nivel de una CIV en un paciente con atresia tricuspídea, o a nivel subpulmonar por tejido conal en un ventrículo único o doble salida de ventrículo derecho. Así esta fisiopatología es común para un defecto simple como una CIA con estenosis valvular pulmonar severa, como para un complejo ventrículo único con mal posición de grandes arterias y atresia pulmonar, constituyendo la tetralogía de Fallot el ejemplo más clásico. Estas cardiopatías tienen generalmente flujo pulmonar disminuido, y en sus formas más severas requieren de la permeabilidad del ductus con cortocircuito de izquierda a derecha para mantener un flujo pulmonar compatible con la vida (ductus dependiente). Ocasionalmente el ductus al permanecer ampliamente permeable permite un buen flujo pulmonar, y cianosis leve en el recién nacido; en la medida que el ductus tiende a cerrarse el flujo pulmonar disminuye y la cianosis aumenta (6,9).

En el segundo grupo se encuentran todas las cardiopatías complejas sin obstrucción al flujo pulmonar como atresia tricuspídea, ventrículo único, doble salida de ventrículo derecho, truncus arterioso, aurícula única, drenaje venoso anómalo pulmonar total no obstructivo. En este grupo al existir mezcla total entre retornos venosos pulmonar y sistémico sin obstrucción al flujo pulmonar, existe hiperflujo pulmonar marcado el que resulta en mayor retorno pulmonar que sistémico, por lo que la mezcla entre los retornos venosos resulta en saturaciones sistémicas sobre 80% e incluso en torno a 90%. Así las manifestaciones clínicas, además de la cianosis leve, son similares a las de las cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha (5).

El tercer grupo corresponde a fisiología de transposición de grandes arterias, en que la falta de mezcla entre las circulaciones pulmonar y sistémica se produce porque la sangre desaturada que retorna por las venas cavas a la aurícula derecha vuelve a la aorta y circulación sistémica sin haber pasado por la circulación pulmonar, y la sangre oxigenada que retorna por las venas pulmonares a la aurícula izquierda, vuelve a dirigirse a los pulmones a través de la arteria pulmonar sin alcanzar la circulación sistémica. Así se

producen dos circuitos independientes; uno sistémico con sangre desaturada que lleva a hipoxemia severa, y uno pulmonar con sangre oxigenada que no es utilizada. Obviamente esta situación es incompatible con la vida, salvo que exista algún nivel de mezcla entre las dos circulaciones, como el foramen oval y el ductus arterioso, donde se produzca cortocircuito bidireccional que permite mezcla entre las dos circulaciones y la supervivencia del neonato por al menos algunas horas. Desafortunadamente, la mezcla a estos niveles es frecuentemente insuficiente, y transitoria, ya que el ductus tiende a cerrarse en las primeras horas de vida y el foramen oval hace lo mismo en el curso de días a semanas. En estas cardiopatías el flujo pulmonar está normal o aumentado, pudiendo desarrollarse congestión pulmonar e incluso edema pulmonar (9).

La característica clínica principal de la cianosis por cardiopatía congénita a diferencia de la de origen respiratorio, es que no se asocia a dificultad respiratoria, sino que sólo a una respiración profunda (hiperpnea). Clásicamente se ha preconizado el uso de la prueba de hiperoxia para diferenciar cianosis pulmonar de cardíaca; esta consiste en medir saturación de oxígeno de la hemoglobina respirando aire y luego respirando oxígeno a una concentración cercana al 100%. Por existir un cortocircuito fijo en las cardiopatías la saturación no se eleva más de un 10%, ocurriendo alzas mayores de 15% cuando el cortocircuito es intrapulmonar. En su examen físico estos pacientes pueden no presentar otra alteración evidente fuera de la cianosis, pudiendo encontrarse en la auscultación cardíaca un segundo ruido único y soplos cardíacos. Los pacientes con cianosis de larga data presentan dedos en palillo de tambor (hipocratismo) y alteraciones cutáneas como "chapas" eritematosas en los pómulos y lóbulos de las orejas (12).

El manejo general de estos pacientes va a depender del grado de cianosis; si ésta es marcada y se trata de un neonato con cardiopatía ductus dependiente, debe iniciarse infusión continua de Prostaglandinas E1. Si la cianosis es leve a moderada, solo se debe monitorizar estrictamente, hasta que se decida la necesidad de un procedimiento quirúrgico corrector o paliativo. La cirugía paliativa generalmente consiste en conectar una rama arterial sistémica a una de las ramas arteriales pulmonares para asegurar un flujo sanguíneo pulmonar adecuado, generalmente a través de un tubo de Goretex (shunt de Blalock Taussig modificado).

La tetralogía de Fallot es la cardiopatía cianótica más frecuente, correspondiendo a una cardiopatía obstructiva derecha. Consiste en una malformación cardíaca secundaria a una hipoplasia de la porción infundibular (tracto de salida) del septum interventricular, resultando

en una CIV amplia, una aorta dextropuesta que cabalga sobre la CIV, y una obstrucción subvalvular y/o valvular pulmonar de grado variable, además de hipertrofia ventricular derecha (9).

La transposición de grandes arterias es una de las dos más frecuentes del grupo, la arteria pulmonar emerge del ventrículo izquierdo y la arteria aorta del ventrículo derecho, en un corazón cuya anatomía interna es habitualmente normal. Puede asociarse a otros defectos, siendo la CIV el más frecuente (30%). Es más frecuente en varones (2:1).

Como se mencionó anteriormente, en esta cardiopatía las circulaciones pulmonar y sistémica se encuentran en paralelo y no en serie; de tal forma que la sangre desaturada se mantiene en la circulación sistémica y la oxigenada se mantiene en la circulación pulmonar (falta de mezcla). La sobrevida de estos pacientes depende de la posibilidad de mezcla entre las dos circulaciones a través del foramen oval, del ductus arterioso, o de otro defecto.

- **Anormalidades Cromosómicas o Rearreglos:**

Las cardiopatías muy frecuentemente se asocian a anomalías genéticas. Grandes series de estudios genéticos de cardiopatías han identificado genes específicos responsables de los defectos cardíacos en su mayoría de componente estructural, los cuales vemos asociados síndromes. Dentro de estas tenemos, CATCH22 (Síndrome de DiGeorge, o velocardiofacial) el cromosoma 22q11, Comunicación Inter auricular familiar con bloqueo cardíaco 5q35, Síndrome de Alagille (hipoplasia de las vías biliares, lesiones cardíacas del lado derecho) 20p12, Síndrome de Holt-Oram (malformaciones de los miembros, CIA) 12q2, Trisomía 21 (defectos del tabique av) 21q22, Retorno venoso pulmonar anómalo total familiar 4p13-q12, Síndrome de Noonan (EP, CIA, miocardiopatía hipertrófica) 12q24, Síndrome de Ellis-van Creveld (polidactilia, CIA) 4p16, Síndrome de Char (malformaciones craneofaciales y de los miembros, CAP) 6p12-21.1, Síndrome de Williams (EA supra valvular, EP de las ramas, hipercalcemia) 7q11, Síndrome de Marfan (debilidad del tejido conjuntivo, dilatación de la raíz de la aorta) 15q21, Anomalías familiares de la lateralidad (situs inverso, cardiopatías congénitas complejas) Xq24-2q7, 1q42 y 9p13-21.

Aunque la base molecular de estas patologías aun es desconocida y se considera multifactorial, se ha comprobado en estos defectos cromosómicos áreas específicas donde se detectan los genes implicados. Estos están relacionados no solo con el desarrollo

estructural, sino también a componentes metabólicos que estén o no ligados directa o indirectamente con el desarrollo fenotípico del sistema cardíaco (5,7,11,13,23).

El método diagnóstico más utilizado es el ecocardiograma que tiene un valor importante y se debe de realizar por un cardiólogo pediatra experto.

El consejo genético de estas enfermedades debe ser a los padres sobre la probabilidad de nuevas malformaciones cardíacas en los próximos hijos, este riesgo de recurrencia depende en gran parte del tipo de cardiopatía del primer hijo. Cuando dos familiares de primer grado tienen cardiopatías congénitas, el riesgo para un siguiente hijo asciende hasta un 20 a 30%.

El intercambio de material genético entre cromátides hermanas y/o cromosomas homólogos es un fenómeno que ocurre normalmente en las células somáticas y germinales. Estos intercambios aseguran la mezcla del *pool* genético, pero cuando se dan de forma errónea son la causa de la aparición de anomalías cromosómicas estructurales (7,8,9).

Teniendo en cuenta, que teóricamente las roturas cromosómicas pueden ocurrir en cualquier punto del genoma humano y que los cromosomas afectados pueden recombinar de infinitas maneras, el número potencial de reorganizaciones resultantes es inmenso, no obstante en la práctica, se ha observado que existen ciertas regiones genómicas (ej.: secuencias de ADN repetitivo o puntos frágiles) con mayor propensión a sufrir reorganizaciones que otras (Warburton D, 1991; Cohen y col. 1996; Glover 1998; Arit y col., 2003; Matsuyama y col., 2004) (7).

Cuando la anomalía cromosómica estructural presente en un individuo se debe a un error meiótico (producido en la gametogénesis de uno de sus progenitores) todas sus células presentan dicha alteración y el individuo es portador de una anomalía cromosómica "homogénea", mientras que si la anomalía es debida a un error mitótico post concepción, el individuo presenta células normales y células con la anomalía cromosómica, siendo portador de una anomalía cromosómica o "mosaico" (7).

Las anomalías estructurales se clasifican en dos grupos principales: equilibradas y desequilibradas. Están presentes en el 4.3% y el 4% de los nacidos vivos respectivamente (Gardner y Sutherland, 1996).

Las anomalías cromosómicas equilibradas no conllevan una ganancia o pérdida de material genético apreciable y en general los portadores presentan un fenotipo normal (90-95% de los casos). Por el contrario, las anomalías cromosómicas desequilibradas tienen como

consecuencia la ganancia o pérdida de material genético y los portadores presentan con frecuencia un fenotipo anormal (7).

Anomalía Cromosómica	Frecuencia %	Riesgo Propio %	Riesgo de descendencia con fenotipo anómalo %
Anillo	0.03-0.016	-----	-----
Cromosoma Marcador	0.14-0.72	13	-----
Delección	0.14	-----	-----
Inserción	0.02	-----	10-50
Inversión			
Peri céntrica	0.12-0.7	9.4	5-10
Paracéntrica	0.1-0.5		0.1-0.5
Reorganización cromosómica compleja			
De novo	Muy baja	90	20
Translocación			
Desequilibrada			
Equilibrada	Recíproca		
	0.2	6-9	1-10
	Robertsoniana		
	0.1	3.7	1-10

Tabla 2: Clasificación de anomalías cromosómicas * Riesgo estimado según Warburton 1991, Gardner y Sutherland, 1996 (7).

Las anomalías cromosómicas pueden ser como se ha mencionado anteriormente, del orden numérico o sea menor o mayor de 46 cromosomas, menor como en el caso de las monosomías en la que destaca la única compatible con la vida, como lo es el Síndrome de Turner o 45 X, o mayor como los casos de las trisomías, tetrasomías, etc.(1,3).

Estudios previos han descrito anomalías cromosómicas aisladas o individuales asociadas a diferentes síndromes dismórficos. Otros estudios han logrado identificar marcadores cromosómicos en una cardiopatía específica y prolongado el estudio hacia la diferenciación de los genes anómalos del cromosoma identificado, como el cromosoma 1q21.1 en donde se realizó un estudio de 505 pacientes con delección o duplicaciones del gen de la conexina 40 (GJA5).(9) La mayoría de estudios ha descrito las asociaciones entre el fenotipo y el genotipo de las poblaciones afectadas con cardiopatías congénitas, hasta la fecha los cromosomas electos como marcadores son el cromosoma 1, 5, 18, 21, 22, X, entre otros, en el caso de nuestra población no existe ningún estudio previo sobre las anomalías cromosómicas asociadas a retorno venoso anómalo por ejemplo, que como ya se ha mencionado es una de las cardiopatías congénitas mas frecuentes en el país(10,11,19).

Son anormalidades estructurales en los casos de perdida de algún segmento de cromosomas denominado delección, o bien traslado de un segmento de cromosoma a otro cromosoma diferente denominado Tras locaciones, rotación de un segmento de cromosoma sobre su propio eje denominado inversiones, aumento de segmento de cromosoma de ningún otro origen cromosómico adiciones o duplicaciones las cuales pueden se parciales o totales, perdida de un segmento de cromosoma con la subsecuente formación de un anillo cromosómico. Estas ultimas anormalidades son las que podemos clasificar como balanceadas y no balanceadas, a saber: Traslocación balanceada es cuando parte de un segmento de un cromosoma se traslada a otro cromosoma y en el examen de citogenética encontramos tanto el cromosoma con el segmento perdido como el cromosoma en donde el segmento se ha trasladado o traslocado, por lo que se considera que la persona no presenta signos de enfermedad derivada de esta anormalidad cromosomica ya que conserva su material genético (4,10,13).

En el caso de la anormalidades no balanceadas es cuando solo encontramos el cromosoma con el segmento agregado o traslocado y se identifica como un cromosoma extraño o nuevo y no se encuentra el resto del cromosoma de donde proviene el segmento agregado en el extraño cromosoma, por lo tanto en este ejemplo si hay perdida de material genético que se expresa en enfermedad, también se encuentra dentro de esta anormalidades cuando existe la presencia de tres cromosomas, y el extra cromosoma se encuentra traslocado en un cromosoma diferente. En los dos ejemplos anteriores generalmente uno de los padres es el portador de esta anormalidad por lo que el estudio citogenética de los padres en necesario (6).

- Delección

Dentro de las mutaciones que pueden ocasionar enfermedades genéticas encontramos a la delección, que consiste en la pérdida de un fragmento del genoma, bien sea por exposición a mutágenos químicos o radioactivos o simplemente por un error durante la división celular y como resultado un cromosoma pierde un fragmento de ADN (7,11).

A menudo, si la delección incluye un gen o algún fragmento del ADN requerido para el funcionamiento normal de la célula va a carecer de la función de ese gen y se presenta una situación anormal. Básicamente así es como una delección produce una enfermedad (10).

Como se ha mencionado, esta anormalidad cromosómica consiste en la pérdida de un área o segmento de un cromosoma, en donde se encuentra ubicado ya sea la totalidad de un gen o una secuencia de ADN de un gen, la pérdida puede ser desde una sola base nitrogenada, decenas, centenas y miles de bases que estructuran una secuencia de ADN, hasta un gen específico, la longitud se mide en Kb (Kilobases) pérdidas de 100 pares de bases a mil pares de bases, y pérdidas de más de mil pares de bases a un millón (Mb)(7).

Un grupo importante de síndromes clínicos que incluyen malformaciones cardíacas se ha asociado con delecciones específicas en diferentes cromosomas. La delección del brazo corto del cromosoma 5 (síndrome del maullido de gato), o del cromosoma 4 (síndrome de Wolf-Hirschhorn), se acompañan igualmente de malformaciones cardíacas. El desarrollo de nuevas técnicas como el bandeo cromosómico de alta resolución (que será la técnica empleada en nuestro estudio) y la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) permite establecer la presencia de delecciones mínimas de genes contiguos, y ha llevado a reconocer nuevos síndromes como la delección del cromosoma 22q11 (CATCH 22, síndrome velo-cardio-facial) y los síndromes de Miller-Dieker (17p13.3) y síndrome Williams (17q11.23), entre otros (7,11).

- Traslocación

Anormalidad cromosómica donde un cromosoma o una área o segmento de un cromosoma se traslada hacia otro cromosoma, ya sea hacia su parte proximal, distal o intracromosomal, en los casos de traslocación de un cromosoma en otro se hace generalmente en las partes proximales de los brazos cortos, existiendo un tipo frecuente este tipo de anormalidad denominada Traslocaciones Robertsianas y se encuentran involucrados cualquier cromosoma pero con alguno de los brazos q de los cromosomas del grupo D como lo son los cromosomas números 13, 14 y 15 (7).

Uno de los ejemplos frecuentes en este tipo de anomalía cromosómica la encontramos en la trisomía 21 secundaria a traslocación 13/21 o 14/21, en donde el cromosoma extra 21 se encuentra unido a cualesquiera de los brazos q de los cromosomas del grupo D, esta anomalía representan en datos estadísticos de la literatura extranjera que es aproximadamente un 3 a 5 % de la presentación de Síndrome de trisomía 21 o síndrome de Down con su consecuente 50 a 70% de probabilidad de coexistir con cardiopatía congénita, en nuestro país se desconoce el dato exacto de porcentaje de presentación de esta variedad citogenética de Síndrome de Down, ya que la única forma de saberlo es a través del cariotipo (2,4,8).

Generalmente las traslocaciones balanceadas o equilibradas suelen cursar con fenotipo normal y el portador "sano" puede transmitirlo a sus descendientes y originar traslocaciones no balanceadas o desequilibradas con alteración fenotípica, todo individuo con esta segunda presentación se deberá investigar en sus progenitores la posibilidad de que alguno de los dos sean portadores de traslocación equilibrada (5,17,20).

- **Otros tipos de anomalías**

Adición: Requieren de un mínimo de tres roturas, que provocan la escisión de una porción de un cromosoma y su inserción en otro, sin pérdida de material genético, son poco frecuentes. Los individuos con cariotipos "aparentemente" equilibrados portadores e inserciones suelen tener un fenotipo normal. No obstante, en algunos casos (como ocurre en el caso de las inversiones y translocaciones) pueden ser la causa de un fenotipo anómalo debido a la disrupción de genes o cambios por efectos de posición (1,7,21).

Anillos: anomalía estructural en la cual se encuentre el cromosoma en forma de anillo. Suelen formarse como resultado de la rotura de ambos brazos de un mismo cromosoma con la consiguiente fusión de los extremos y pérdida de los segmentos distales. Una de las características principales de los cromosomas en anillo es la inestabilidad mitótica que presentan. Como consecuencia de ésta se genera un mosaico formado por células normales, células que presentan nuevas estructuras en anillo (más grandes o más pequeños) y células en las cuales el anillo se ha perdido. Este proceso se denomina mosaicismo dinámico. Cuando el cromosoma en anillo reemplaza a uno de los cromosomas homólogos representa una monosomía para los genes distales de ese cromosoma, mientras que si el cromosoma en anillo es supernumerario el individuo presentará una trisomía

parcial. Se han descrito cromosomas en anillo para todos los cromosomas. El fenotipo de individuos portadores de cromosomas en anillo puede verse condicionado por el mosaicismo y por la potencial aparición de células con disomía uniparental. Sin embargo, en aquellos individuos portadores de un cromosoma en anillo se observa un fenotipo recurrente conocido como Síndrome del cromosoma en anillo, caracterizado por un retraso severo del crecimiento y malformaciones menores (7,18,19).

Duplicación: Está formado por dos copias del mismo cromosoma, no idénticos, no homólogos, sugiriendo por tanto un mecanismo de formación predominante, basado en el intercambio de cromátidas hermanas. Los individuos portadores de un Isocromosoma son monosómicos para los genes localizados en el brazo cromosómico ausente, y trisómicos para los genes presentes en el isocromosoma. Los más frecuentes observados son los del cromosoma X; en especial presente en individuos con rasgos de Síndrome de Turner (en muchas ocasiones en mosaico con una línea celular 45,X)(21,22,24).

Inversión: Reorganizaciones intracromosómicas equilibradas, no numéricas. No obstante, en algunos casos, pueden ser la causa de un fenotipo anómalo debido a la interrupción de genes o cambios de la actividad genética por efectos de posición. El efecto fenotípico de una inversión depende de la longitud del segmento invertido, el número de quiasmas producidos (lo cual influye en el modelo de recombinación que tendrá lugar) y del contenido génico de los segmentos flanqueantes. Algunas inversiones pericéntricas recurrentes observadas en los cromosomas 1,9 y 16 se consideran polimorfismos. También son frecuentes otras inversiones (inv(2)(p11q13), inv(3)(p11-13-q11-12), inv(5)(p13q13), inv(10)(p11.2q21.2), inV(Y)(P11Q13)), e inversiones en los brazos cortos de los cromosomas 3 y 6 y los brazos largos de los cromosomas 7,11 y 14, todas ellas sin efecto fenotípico. Sin embargo, un grupo de investigadores describieron un riesgo aumentado de abortos en portadoras de la inv(2)(p11q13). Esta inversión, es la más frecuente en humanos, que no involucra región heterocromática centromérica, según Gardner y Sutherland (1996) (7,14,15,16)

Mutación

Tipos de mutación

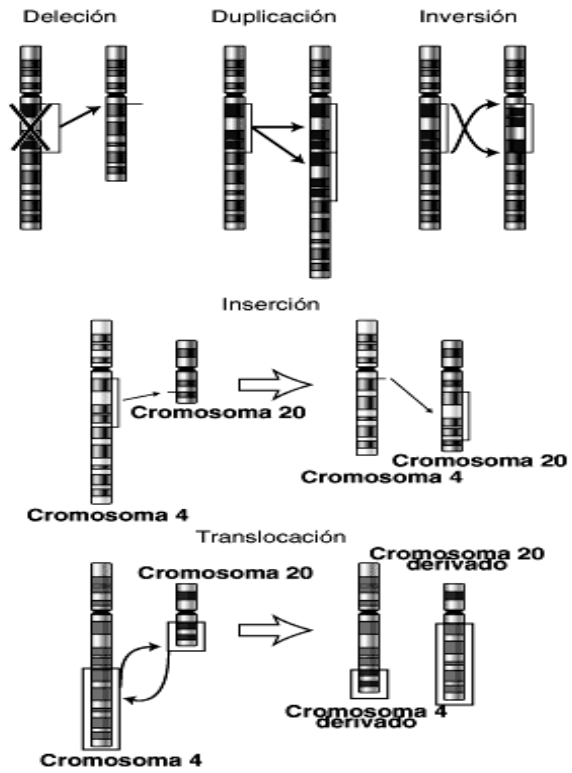


Figura 1: Tipos de anomalías cromosómicas (18)

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Tipo de estudio

Descriptivo, longitudinal, porque se llevará a cabo la descripción de anomalías cromosómicas de pacientes con cardiopatías congénitas en menores de un año de edad en el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt Enero 2009 a Octubre 2009.

b. Población

Total de Pacientes menores de un año, que padezcan alguna cardiopatía congénita cianógenas y acianógenas, diagnosticados por ecocardiograma, ingresados en el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt durante el periodo Enero 2009 a Octubre 2009.

c. Sujeto de Estudio

Pacientes menores de un año, que padezcan cardiopatía congénita que presenten anomalías cromosómicas diagnosticados por cariotipo, ingresados en el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt durante el periodo Enero 2009 a Octubre 2009.

d. Cálculo de la Muestra

Debido a que la totalidad de casos documentados en años anteriores es menor a 200, se tomará la totalidad de casos que se encuentren durante el período de estudio.

e. Criterios de inclusión

- i. Niños de 0 a 12 meses.
- ii. Niños con cardiopatías congénitas diagnosticados por medio de ecocardiograma.
- iii. Niños con cardiopatías congénitas que presentes otro tipo de malformaciones congénitas asociadas a síndromes conocidos o no.
- iv. Cariotipos que presenten de 10 a 20 metafases.
- v. Se podrán incluir pacientes que hayan cursado con cuadros febriles o hayan requerido de tratamiento antibiótico por lo menos hasta una semana después del cuadro.

f. Criterios de exclusión

- i. Pacientes que presenten fiebre al momento de la toma de muestras para cariotipo, ya que la fiebre inhibe el crecimiento del cultivo celular.
- ii. Pacientes que hayan recibido antibiótico terapia los últimos 15 días, los antibióticos inhiben el crecimiento de linfocitos.
- iii. Pacientes que hayan recibido transfusiones sanguíneas los últimos 15 días, ya que se pueden obtener células del donador y ocasionar resultados erróneos.
- iv. Fallecidos durante la recolección de la o las muestras.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Sexo	Diferencia física y constitutiva entre hombre y mujer	Hombre Mujer	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el año	Meses Años	Cuantitativa	Razón	0 - 1 1 - 6 6 meses a 1 año
Cardiopatía Congénita	Anomalía estructural anatómica del corazón, se diagnostica por medio de ecocardiografías	<ul style="list-style-type: none"> • CIA, CIV, PDA, Tetralogía de Fallot, Estenosis Pulmonar, Retorno venoso pulmonar anómalo total, Retorno venoso, pulmonar anómalo parcial, Coartación de la aorta, Transposición de grandes vasos • Estenosis Aortica • Canal Aurículo ventricular • Atresia Tricuspídea 	Cualitativa Dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

		<ul style="list-style-type: none"> • Anomalía de Ebstein • Otras patológica 			
<p>Anomalías Cromosómicas o Rearreglos (posibles puntos candidatos)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Delecciones: Pérdida de material genético de un cromosoma que puede ir desde la pérdida de un solo nucleótido (delección puntual) hasta la pérdida de grandes regiones visibles citogenéticamente. • Translocaciones: Anormalidad cromosómica donde un cromosoma o una área o segmento de un cromosoma se traslada hacia otro cromosoma, ya sea hacia su parte proximal distal o intracromosomal. 	<ul style="list-style-type: none"> • • Delección • Traslocación • Inversión • Duplicación • Adición • Anillos 	<p>Cualitativa</p> <p>Dicotómica</p>	<p>Nominal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

	<ul style="list-style-type: none"> • Duplicación: Está formado por dos copias del mismo cromosoma. • Inversión: Reorganizaciones intracromosómicas equilibradas , no numéricas • Adición: Requieren de un mínimo de tres roturas, que provocan la escisión de una porción de un cromosoma y su inserción en otro, sin pérdida de material genético. • Anillos: anomalía estructural en la cual se encuentre el cromosoma en forma de anillo. 				
--	--	--	--	--	--

g. Técnica de Cariotipo

El método de bandeo más usado es conocido como bandeo G, donde se obtiene mediante una digestión enzimática, seguida de una tinción con Giemsa. Con este método, se obtiene un patrón de 400 bandas para cada genoma haploide si se ha realizado un cultivo estándar y entorno a 850 bandas en el caso de un cultivo de alta resolución. Cada una de estas bandas corresponde aproximadamente a 8000 Kb de ADN. Las bandas oscuras son regiones ricas en A-T (adenina-timidina) de replicación tardía, mientras las bandas claras son regiones ricas en C-G (citosina-guanina) de replicación temprana. Las bandas claras tienen un mayor significado biológico ya que se consideran regiones genéticamente muy activas mientras las bandas oscuras poseen muy pocos genes activos. El patrón de bandas claras y oscuras es específico de cada cromosoma. Con una resolución de 400-550 bandas, es posible detectar deleciones o duplicaciones de un tamaño superior a 5-8 Mb. Para estas técnicas de bandeo se requieren células que estén en división y detectan anomalías a nivel de una única célula, permitiendo identificar la existencia de heterogeneidad celular (mosaicismo cromosómico). Los métodos clásicos de bandeo cromosómico han sido durante muchos años la única herramienta para la detección de anomalías cromosómicas tanto numéricas como estructurales. Gracias a estas técnicas se han podido identificar muchas anomalías cromosómicas asociadas a diferentes malformaciones congénitas o síndromes, colaborando eficazmente en la comprensión de la etiología de dichas patologías, así como posteriormente han sido base para estudios más específicos citogenéticos identificando regiones o puntos candidatos, que detecten polimorfismos de ADN en progenitores y su descendencia.

En Genética Clínica es fundamental la caracterización precisa de las anomalías cromosómicas para conocer su implicación en la etiología de las diferentes patologías hereditarias. La aplicación combinada de todas estas metodologías de citogenética clásica y molecular se muestra sumamente eficaz en la obtención de un diagnóstico más preciso de las alteraciones genéticas tanto prenatales como postnatales.

h. Cultivo de Sangre Periférica

La muestra fresca de sangre periférica debe sembrarse para la obtención de un cultivo óptimo, dentro de las primeras 24 horas tras la extracción. La muestra debe mantenerse a temperatura ambiente o a 4°C hasta su procesamiento, evitando en cualquier caso temperaturas extremas. Las células se hacen crecer en un medio de cultivo acuoso. Se siembran 0.6ml de muestra en un tubo cónico que contiene 5ml de medio de cultivo RPMI. En el caso de tratarse de sangre periférica de un neonato se siembra la misma cantidad de

muestra en un falcon que contiene 10ml de medio. El medio de cultivo contiene una solución salina consistente en un sistema taponado encargado de mantener el pH y se suplementa con:

1. 20% de suero fetal bovino, que contiene factores esenciales para un buen crecimiento celular.
2. 2% L-glutamina, aminoácido esencial para el crecimiento celular.
3. 2% penicilina/estreptomicina, antibióticos que retrasan el crecimiento de microorganismos evitando contaminaciones del cultivo.
4. 4% fitohemaglutinina, mitógeno que estimula la proliferación de linfocitos T.

Tras la siembra, el cultivo se mantiene en una incubadora 37°C y con una atmósfera del 5% de CO₂, el cual asegura el mantenimiento del pH del medio de cultivo (7.2-7.4). El cultivo se mantiene en el incubador con el tubo inclinado y el tapón medio abierto hasta alcanzar el pico máximo de crecimiento exponencial celular, lo cual tiene lugar a las 72 horas de cultivo. En este momento, se inicia la extracción del cultivo añadiendo 0.1 ml de Colcemid, se incuba a 37°C durante 30 min. Este se une a la proteína conocida como tubulina, impidiendo la despolimerización del huso mitótico. De este modo, al impedir la separación de las cromátidas hermanas en anafase, las células quedan bloqueadas en estado de estafase. Una exposición demasiado prolongada al antimitótico, si bien aumenta el número de células en metafase, también aumenta la condensación cromosómica lo cual dificultará posteriormente la detección de anomalías cromosómicas.

Se centrifuga por 8 minutos, y se descarta el sobrenadante y se somete la suspensión celular a un choque hipotónico añadiendo 7ml de una solución de KCl, dejando actuar por 20 min. En baño de maría a 37°C. Esta solución hipotónica, al contener una menor concentración de sales que el citoplasma de la célula, provoca a la entrada de agua en la célula por un fenómeno de ósmosis haciendo que esta se hinche, no lise. Se centrifuga nuevamente por 8 minutos, se descarta el sobrenadante y se añade solución fijadora, recién preparada, mezclando metanol y ácido acético en proporción de 3:1. Esta solución se añade en un principio gota a gota, por la pared del tubo y posteriormente en la agitación haciendo uso de un rotor hasta alcanzar los 8ml/tubo, de este modo se consigue detener la acción de la solución hipotónica y fijar las células. El metanol precipita la cromatina y el ácido acético lisa las distintas estructuras membranosas de la célula sin precipitarlas. Posteriormente, se realizan lavados adicionales para eliminar los restos celulares, siendo necesarios unos 3 a 4

lavados para obtener un material limpio. En estos lavados, se disminuye el tiempo y la velocidad de centrifugación a 6min. Es importante añadir fijador fresco, ya que éste absorbe rápidamente agua de la atmósfera, lo cual afecta posteriormente de forma negativa a la calidad de los cromosomas que se obtienen. En el último lavado, se descarta y se resuspende añadiendo 2 a 3ml de fijador.

Finalmente, la suspensión celular fijada se extiende sobre un portaobjetos previamente desengrasado con metanol absoluto a menos 20°C durante 20 minutos y secado manualmente con papel de celulosa, para su posterior tinción y análisis. La concentración de suspensión celular se debe ajustar añadiendo más o menos fijador hasta obtener un resultado satisfactorio. Una buena preparación debe tener un número suficiente de metafases bien extendidas, con el menor número de solapamientos posibles y libres de citoplasma. Existen numerosas variantes que afectan a la obtención de buenas extensiones, entre ellas: temperatura ambiente, humedad y el propio tratamiento hipotónico. La alta temperatura y la humedad favorecen la obtención de buenas preparaciones. Otras variables son la altura desde la que se realiza la extensión y el uso de portaobjetos humedecidos con agua destilada. El material fijado sobrante puede ser conservado a menos 20°C, durante 5 a 6 años.

i. Procedimientos Descripción del instrumento para recolectar la información

Se explica a madre o encargado del paciente el procedimiento iniciando con la lectura del consentimiento informado al padre o madre informado en donde se explica el proceso de investigación.

Ya obtenido el permiso se extraerán 4 centímetros de sangre de cualquier vena periférica del paciente la cual será depositada en un tubo vacuttainer con heparina sódica, para poder ser almacenado y enviado al laboratorio de genética.

Se llenará la ficha clínica del paciente incluyendo el número correlativo que incluye la fecha de toma muestra, edad, sexo, tipo de cardiopatía y anomalías congénitas asociadas.

En el laboratorio de genética se iniciará el cultivo celular como previamente fue descrito, a la brevedad posible (las primeras 24 horas).

Completando todo el proceso se hará el análisis del cariotipo de alto bandeado en el microscopio y se determinarán anomalías en el mismo para luego tabular la información

de todos los pacientes incluidos en el estudio y así determinar arreglos o rearreglos variantes.

Se dará información sobre el resultado a la persona que ha permitido la participación del paciente firmando el consentimiento informado, y será referida a consejo genético.

j. Recurso Físico y Humanos

Médico Investigador

Médico Genetista

Licda. En Bioquímica

Paciente

Instituciones:

Hospital Roosevelt

Laboratorio de Genética GENLAB

Químicos:

Metanol ACS 2.5L

Acetic Acid

Hank's Balanced salt solution 1X

FBS (Suero Bovino Fetal)USA

Penicillin Streptomycin Sol 100ml

L-Glutamine 100X Sol. 100ml

HBSS 10X(Hanks' Balanced Salt sol)

Heparin Sodium Salt Grade I-A

Thymidine min. 99% 1G

RPMI 1640 Medium Liquid Cell

with L-glutamine 500ml

Demecolcine 10 ml c-u Solution

Phytohemagglutining HA 15 5ML

5-Fluoro-2-deoxyuridine 100mg

Giemsa Satín

Equipo:

Tubos de heparina sódica vacuttainer

Toallitas con alcohol

Jeringas de 5ml

Guantes descartables

Horno de envejecimiento

Incubadora pH controlado por CO2

Microscopio invertido

Centrifugadora

Cristalería de laboratorio

Campana

Computadora

Impresora y tinta para impresión

k. Recurso Económico

Ingresos miles de Q		Egresos miles de Q	
Aportes institución de apoyo	20,000.00	Toallitas con alcohol	100.00
Recursos propios	3,000.00	Tubos de Heparina Sódica	300.00
		Cariotipo	20,000.00
		Tinta de Impresora	1,000.00
		Material didáctico	1,500.00
		Guantes descartables	100.00
Total ingresos	23,000.00	Total egresos	23,000.00

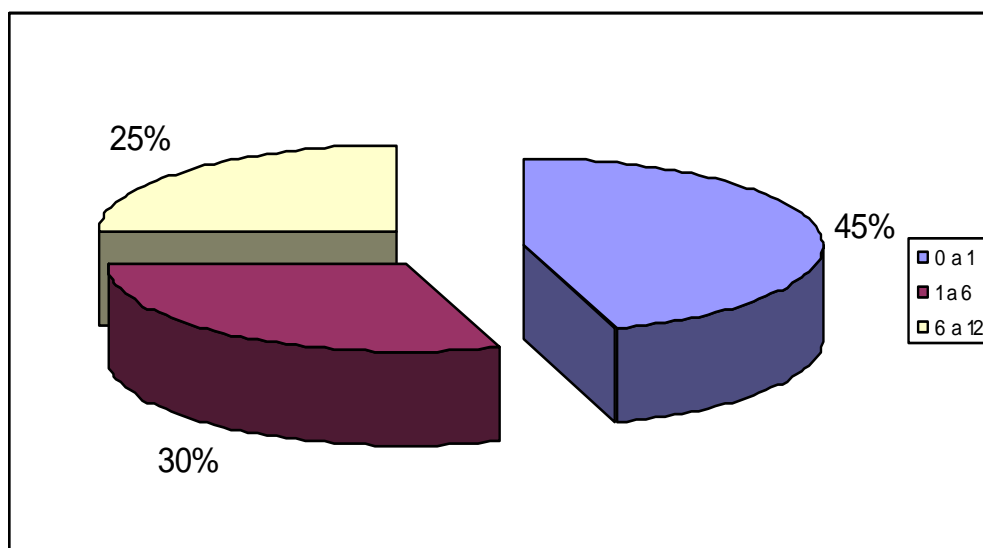
X. RESULTADOS Y ANALISIS

Tabla 1. Numero de Pacientes con Cardiopatía congénita por edad en meses

Edad meses	Total
0-1	18
1-6	12
6-12	10
Total	40

Fuente: Boleta de recopilación de datos.

Gráfica 1. Numero de Pacientes con Cardiopatía congénita por edad en meses



Fuente: Boleta de recopilación de datos.

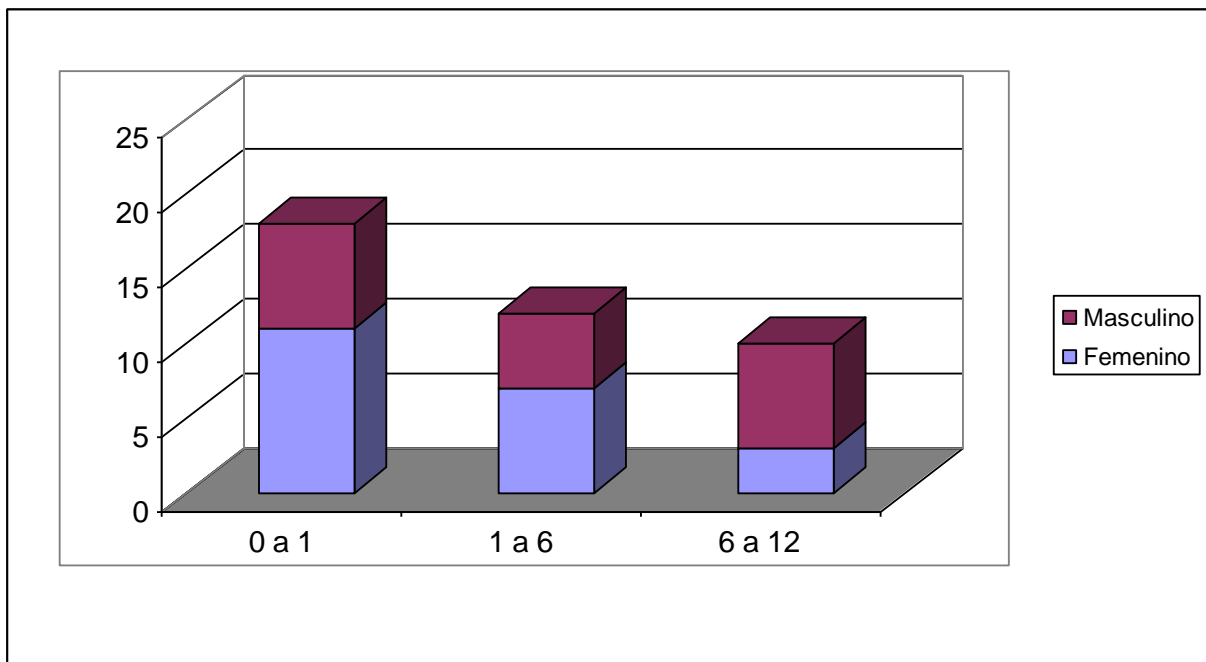
Análisis: Se identificó que los pacientes con cardiopatías congénitas mayores de seis meses fueron en su mayoría pacientes referidos de centros asistenciales de otros departamentos y pacientes diagnosticados con seguimiento en consulta externa. Los pacientes diagnosticados al nacer menores de un mes son detectados debido a la acuciosidad de los médicos de la Unidad de Neonatología y la ayuda de un Cardiólogo Pediatra, representando un 45% del total de la población.

Tabla 2. Numero de Pacientes con Cardiopatía congénita por edad y sexo

Edad meses	Femenino	Masculino	Total
0-1	11	7	18
1-6	7	5	12
6-12	3	7	10
Total	21	19	40

Fuente: Boleta de recopilación de datos.

Gráfica 2. Numero de Pacientes con Cardiopatía congénita por edad y sexo



Fuente: Boleta de recopilación de datos.

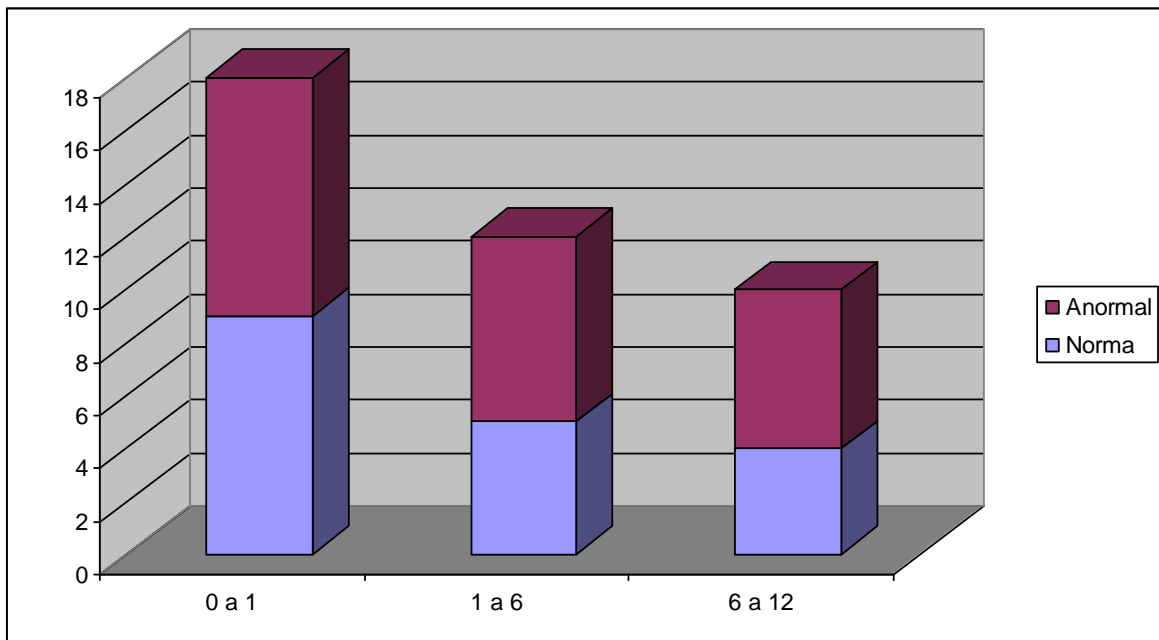
Análisis: Se encontró un mayor número (52%) de pacientes femeninas que presentan cardiopatías congénitas, de las cuales un 27% se encuentran en el rango de edad de cero a un mes. Sin embargo en el rango de 6 a 12 meses se invierte la relación encontrando una relación de 0.3 mujeres por cada hombre.

Tabla 3. Pacientes con Cardiopatía congénita con Cariotipo Normal versus Anormal por edad

Edad meses	Norma	Anormal	Total
0-1	9	9	18
1-6	5	7	12
6-12	4	6	10
Total	18	22	40

Fuente: Boleta de recopilación de datos.

Gráfica 3. Cardiopatía congénita con Cariotipo Normal versus Anormal por edad



Fuente: Boleta de recopilación de datos.

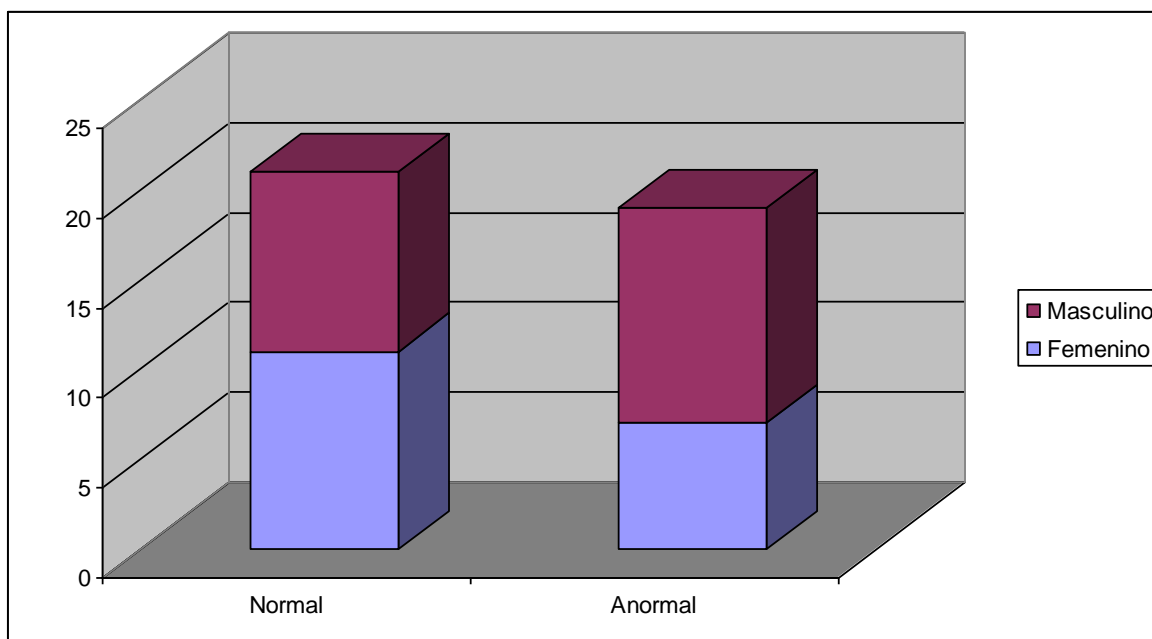
Análisis: Se obtuvieron un total de 22 cariotipos con anomalías cromosómicas, esto representa el 55% de la población, siendo mayor el número con relación a los resultados reportados como normales. En su mayoría, los pacientes tomados en este estudio presentaban rasgos sindrómicos, lo que puede ser de importancia en este resultado. 45% de los pacientes tomados en el estudio pertenecen al rango de cero a un mes de edad.

Tabla 4. Cardiopatía congénita con Cariotipo Normal versus Anormal según sexo

Sexo	Normal	Anormal	Total
Femenino	11	10	21
Masculino	7	12	19
Total	18	22	40

Fuente: Boleta de recopilación de datos.

Gráfica 4. Cardiopatía congénita con Cariotipo Normal versus Anormal según sexo



Fuente: Boleta de recopilación de datos.

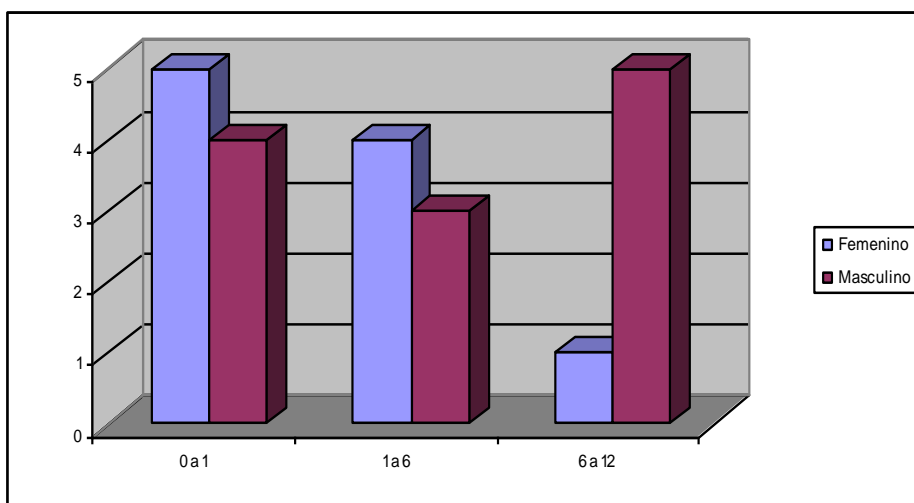
Análisis: 27% de pacientes documentados como normales fueron mujeres con relación al total de la población; y los pacientes que presentaron algún tipo de anomalía cromosómica fueron del sexo masculino representando 54% del total de pacientes con cariotipos anormales, contraste con la proporción de pacientes femeninas con cardiopatías.

Tabla 5. Numero de Pacientes con Cardiopatía congénita con Cariotipo Anormal según edad y sexo

Edad	Femenino	Masculino	Total
0-1	5	4	9
1-6	4	3	7
6-12	1	5	6
Total	10	12	22

Fuente: Boleta de recopilación de datos.

Gráfica 5. Numero de Pacientes con Cardiopatía congénita con Cariotipo Anormal según edad y sexo



Fuente: Boleta de recopilación de datos.

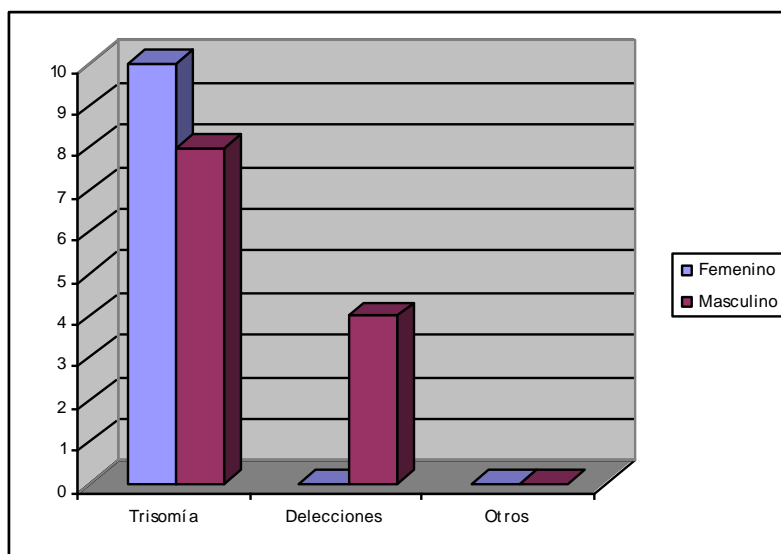
Análisis: De los pacientes que presentaron un cariotipo anormal en su mayoría masculino en un 55%, de los cuales el mayor numero de pacientes se documento en el rango de edad de seis a doce meses. Los pacientes femeninos con cariotipo anormal predominaron el rango de cero a un mes.

Tabla 6. Pacientes con Cariotipo anormal según sexo y tipo de anomalía cromosómica

Anomalía	Femenino	Masculino	Total
Trisomía	10	9	19
Delecciones	0	3	3
Otros	0	0	0
Total	10	12	22

Fuente: Boleta de recopilación de datos.

Gráfica 6. Pacientes con Cariotipo anormal según sexo y tipo de anomalía cromosómica



Fuente: Boleta de recopilación de datos.

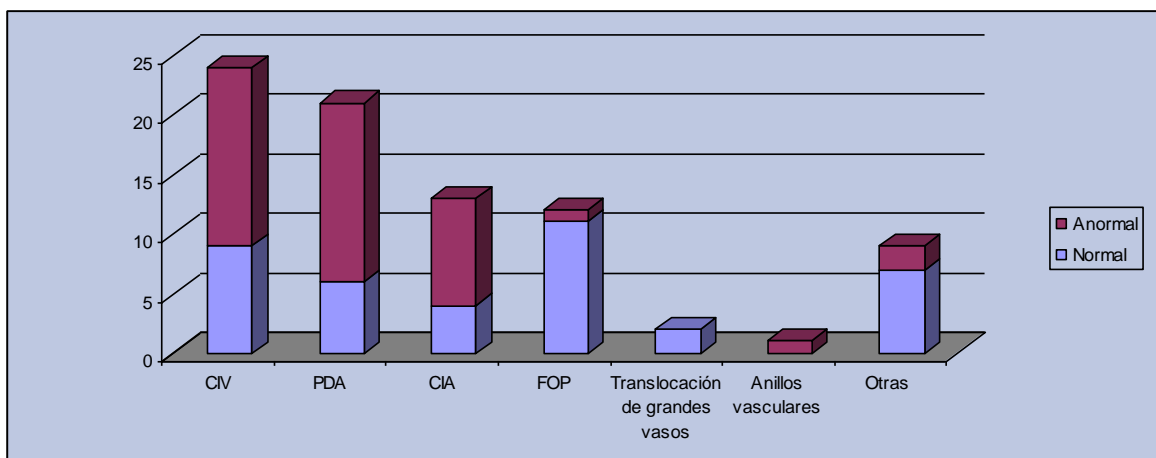
Análisis: Se documentó en un 100% del total de casos de pacientes femeninas con cardiopatías congénitas y cariotipos anormales presentaron trisomías; en el caso de los pacientes femeninos se documentaron 4 casos con delecciones, siendo estas anomalías las únicas encontradas en los cariotipos.

Tabla 7. Cardiopatía congénita más comúnmente encontrada en los pacientes con anomalía cromosómica

	Normal	Anormal	Total
CIV	9	15	24
PDA	6	15	21
CIA	4	9	13
FOP	11	1	12
Translocación de grandes vasos	2		2
Anillos vasculares		1	1
Otras	7	2	9

Fuente: Boleta de recopilación de datos.

Gráfica 7. Cardiopatía congénita más comúnmente encontrada en los pacientes con anomalía cromosómica



Fuente: Boleta de recopilación de datos.

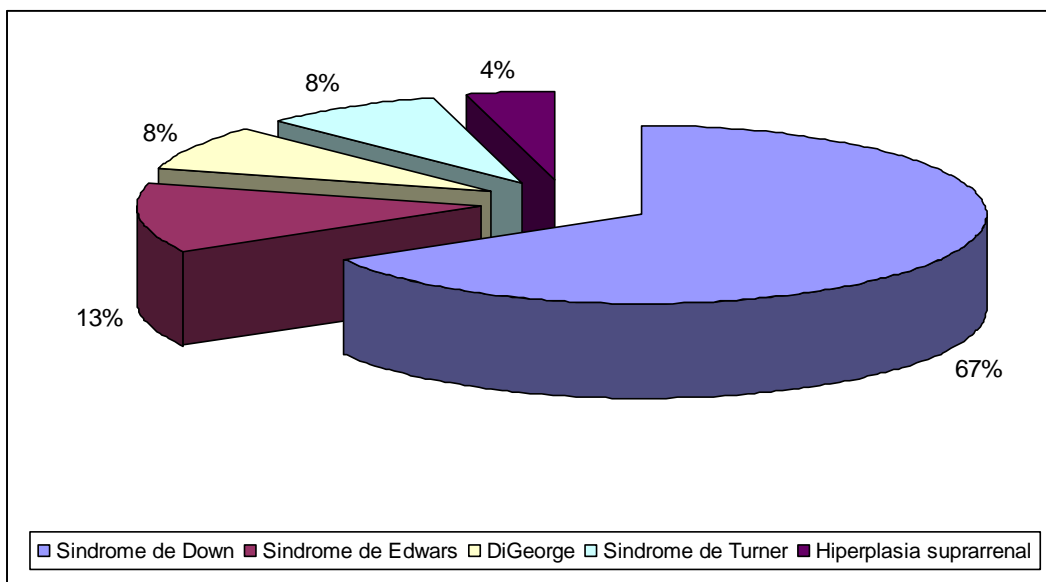
Análisis: Las cardiopatías más frecuentemente diagnosticadas en los pacientes incluidos en este estudio se deben a defectos del tabique (Comunicación interauricular e interventricular, foramen oval permeable) representando 60% del total de pacientes, similar a lo reportado en la bibliografía. Llama la atención el alto número de casos de cariotipos anormales relacionados con PDA.

Tabla 8. Diagnósticos clínicos asociadas a Cardiopatía congénita más comúnmente encontrada en los pacientes

Patología	Total
Síndrome de Down	16
Síndrome de Edwards	3
DiGeorge	2
Síndrome de Turner	2
Hiperplasia suprarrenal	1
	24

Fuente: Boleta de recopilación de datos.

Gráfica 8. Diagnósticos clínicos asociadas a Cardiopatía congénita más comúnmente encontrada en los pacientes



Fuente: Boleta de recopilación de datos.

Análisis: Un 47% de la población total con cardiopatías congénitas presentaban rasgos sindrómicos, de los cuales se documentaron 16 casos de Síndrome de Down que correlaciona con los hallazgos documentados en los análisis de cariotipo representando las trisomías el 86% de las anomalías cromosómicas encontradas.

XI. CONCLUSIONES

1. Existe una relación entre cardiopatías congénitas y cromosomopatías, 55% de la población obtuvo un resultado de cariotipo anormal.
2. La anomalía cromosómica más frecuente fue las trisomías.
3. CIV y PDA se relacionan en un 37% cada una a anomalías cromosómicas.
4. El síndrome de Down es la trisomía mas frecuentemente encontrada en los pacientes con cardiopatías congénitas que presentaron cariotipo anormal.
5. 45% de los pacientes fueron diagnosticados antes del mes de vida.
6. Existe mayor número de pacientes femeninas que presentan cardiopatías congénitas.
7. La mayoría de pacientes que presentaron cromosomopatias fueron del sexo masculino, representando el 55% de los resultados anormales.
8. Los defectos de tabique representan el 86% de las cardiopatías congénitas.
9. El análisis cromosómico puede identificar sitios marcadores en un 4.5 % de la población de pacientes que presentan cardiopatías congénitas.

XII. RECOMENDACIONES

1. Se debe incluir el análisis de cariotipo dentro del protocolo de manejo de cardiopatías congénitas.
2. Se debe de extender la muestra para obtener resultados significativos.
3. Los pacientes que presenten cardiopatías congénitas asociadas a rasgos sindrómicos deben de ser prioridad para realizar análisis cromosómicos.
4. Los pacientes en los cuales se documenten sitios marcadores se debe de realizar estudios moleculares para identificar el gen específico.
5. Los pacientes que presenten anomalías cardíacas congénitas deben de ser referidos a la consulta genética.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. A CHURCH, S W DUBREY, "A common cause of congenital heart disease", *Postgraduate Medical Journal* 2007;83:e6; Uxbridge, Middlesex 2007.
2. A HIDEOMI , T HIDESHI, "Tewelve cases of chromosomal abnormality with the congenital heart disease", *Rev. Pediat Cardiol and Card Sur* vol.9 No.3 (392-398) Sapporo 1993.
3. A LEON GOMEZ, "Incidencia de enfermedad cardíaca en Honduras", *Rev Med Hond* Vol34-4-1996-5;242-249, Honduras, 1996.
4. B THIENPONT, L MERTENS, T DE RAVEL, B EYSKENS, D BOSHOFF, N MAAS, J FRYNS, M GEWILLIG, J R VERMEESCH AND K DEVRIENDT, "Submicroscopic chromosomal imbalances detected by array-CGH are a frequent cause of congenital heart defects in selected patients", *Eur Hear Jour, Advance Access* doi:10.1093, Belgica 2007.
5. C A. MORRIS, T M. SUTTON AND T M. OLSON, "Congenital heart defects in siblings with partial aneuploidy of chromosome 2p", *Cardiovascular Pathology* , Volume 15, Issue 1, January-February 2006, Pages 33-35, doi:10.1016/j.carpath.2005.08.004
6. C HERNANDO, "Caracterización de anomalías cromosómicas en diagnóstico prenatal y postnatal mediante técnicas de citogenética molecular". *Tesis doctoral*, 2005
7. C HONG XIE, JB YANG, FQ GONG, " Patent Ductus Arteriosus and Pulmonary Valve Stenosis in a patient with 18p deletion Síndrome" *Yonsei Med J* 49(3):500 - 502, 2008 DOI 10.3349/ymj.2008.49.3.500, China 2008
8. C TENNSTENDT, R CAQUI, H CORNER, AND M DINTEL, "Spectrum of congenital Herat defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study", *Rev. Heart* 82(1):34-39. Berlin jul. 1999.
9. E GREEN, M PRIESTLEY, J WATERS, C MALISZEWSKA, F LATIF, AND E MAHER, "Detailed mapping of a congenital heart disease gene in chromosome 3p25" *J Med Genet.* 2000 August; 37(8): 581–587. doi: 10.1136/jmg.37.8.581, Edgbaston, 2000.

10. F HEUSSER, "Problemas frecuentes en cardiología pediátrica", *Rev Car Ped*, <http://www.uslos.articulos/Manual%2520de%2520Pediatr%EDa2.mht>, [12/08/08].
11. I EMERIT, J DE GROUNCHY, "Chromosomal abnormalities and congenital heart disease", *Rev Circ* 1976;36:886-905, Paris 1967.
12. J BELMONT, S R LALANI, J V THAKURIA, "20p12.3 microdeletion predisposes to Wolff-Parkinson-White with variable neurocognitive deficits". *J Med Genet* 2008 Sep 23; : 18812404 (P, S, G, E, B, D,), 2008
13. J BELMONT, M LEWIN, K MCBRIDE, " Echocardiographic evaluation of asymptomatic parental an sibling cardiovascular anomalies associated with congenital left ventricular outflow tract lesions" *Pediatrics*. 2004 Sep; 114 (3):691-6 15342840 (P,S,G,E,B,D) 2004.
14. J BELMONT, S M WARE, J PENG, "Identification an Funtional analysis of ZIC3 Mutation in Heterotaxy and Related Congenital Heart Defect" *Am J Hum Genet*. 2004 Jan; 74 (1):93-105 14681828 (P,S,G,E,B). 2004
15. JESSE C, JOHN D, "Chromosome 1q21.1 contiguous gene deletion is associated with congenital heart disease", *Circ. Res.*2004;94;1429-1435; Abril 2004. American Hear Association, U.S.A. 2004.
16. J I HOFFMAN, R CHRISTIANSON, "Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long term follow up", PMID:696646 [PubMed – indexed for MEDLINE] *Rev Am J Cardiol*. San Francisco, 1978 Oct;42(4):641-7.
17. J I HOFFMAN, "Congenital heart disease: incidence and inheritance", *Rev. Pediatr Clin North Am San Francisco*, 1990 Feb;37(1):25-43.
18. J M ICARDO, "Anomalías cromosómicas: defectos de un solo gen", Universidad de Cantabria, Cantabria, 2002.
19. J E HOFFMAN, S KAPLAN, "The incidence of congenital heart disease". *Rev. J Am Coll Cardiol*, 2002;39:1890-1900, American Heart Association, San Francisco, 2002.
20. J NAZER H, M ANTOLINI, "Prevalencia de aberraciones cromosómicas" en el hospital clínico de la universidad de Chile. Período 1990-2001, *Rev. Méd. Chile* v.131 n.6 Santiago jun. 2003

21. J R WAX, ANGELINA C, MICHAEL P, "Are intracardiac echogenic foci markers of congenital Heart disease in the fetus with chromosomal abnormalities?", *Rev J Ultrasound Med Portland*, 23:895-898 0278-4297, USA, 2004.
22. K KOSAKI, MT BASSI, R KOSAKI, M LEWIN, J BELMONT, G SCHAUER, B CASEY (1999). "Characterization and mutation analysis of human LEFTY-A and LEFTY-B, homologues of murine genes implicated in left-right axis development". *Am. J. Hum. Genet.* 64: 712-721.
23. K L MCBRIDE, R PIGNATELLI, M LEWIN, HO T, S FERNBACH, A MENESSES, W LAM, S M LEAL, N KAPLAN, P SCHLIEKELMAN, J TOWBIN, JW BELMONT (2005). "Inheritance analysis of congenital left ventricular outflow tract obstruction malformations: Segregation, multiplex relative risk, and heritability". *Am. J. Med. Genet. A* 134: 180-186.
24. LD ALLAN, GK SHARLAND, ET AL, "Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in fetus", *Rev. J Am Coll Cardiol*, 1994;23:1452-1458, London 1994.
25. L PACKARD, "Factors contributing to congenital heart disease", 2007, [en línea] disponible en: [<http://www.LucilePackardChildrenHospital.mht>] Standfor 2007.
26. M C JOHNSON, A HING, M K WOOD, "Chromosome abnormalities in congenital heart disease", *Rev. Am J Med Genet* vol. 70, Issue 3, Pages 292-298, USA, jun-dec, 1998.
27. M E PIERPONT, C BASSON, ET AL, "Genetic Basis for congenital Heart defects: current knowledge", *Rev. Circ* 2007;115:3015-3038, American Heart Association, 2007
28. S C MITCHEL, S B KORONES, H W BERENDES, "Congenital Heart Disease in 56,109 Births Incidence and natural history", *Rev Circ. Maryland*, Jun-jul 1971;43:323-332. American Heart Association 1971.
29. R J SHPRINTZEN, "Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study", *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):3-10, USA, 2008.
30. R LALANI, A M SAFIULLAH, S D FERNBACH, M PHILLIPS, C A BACINO, L M MOLINARI, N L GLASS, J A TOWBIN, W J CRAIGEN, AND J W BELMONT, "SNP

genotyping to screen for a common deletion in CHARGE Syndrome”, *BMC Med Genet.* 2005; 6: 8. Published online 2005 February 14. doi: 10.1186/1471-2350-6-8, USA, 2005.

31. WARE SM, PENG J, ZHU L, FERNBACH S, COLICOS S, CASEY B, TOWBIN J, BELMONT JW (2004).”Identification and functional analysis of ZIC3 mutations in heterotaxy and related congenital heart defects”. *Am. J. Med. Genet.* 74: 93-105.

XIV. ANEXOS

Anexo No. 1 Consentimiento Informado

Título: Anormalidades Cromosómicas Asociadas A Cardiopatías Congénitas en menores de un año en el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, Enero 2008 a Octubre 2010

Introducción y Propósito: Se le informa por este medio que estará participando voluntariamente en la investigación: “Anormalidades Cromosómicas Asociadas A Cardiopatías Congénitas”, que tiene como propósito identificar en su hijo(a), la existencia de anomalías cromosómicas que puedan asociarse a la enfermedad del corazón.

Diseño de Estudio: Estudio Descriptivo, longitudinal, que se llevará a cabo en pacientes que presenten cardiopatías congénitas que consulten al Hospital Roosevelt durante el período Enero 2008 a Octubre 2010.

Procedimiento: Se extraerán de 3 a 4ml de sangre de cualquiera de sus brazos o manos, la cual será depositada en un tubo de vidrio identificado con el número de registro que se asignará en el laboratorio, el tubo contiene un anticoagulante para que la muestra pueda ser transportada y almacenada, esta será procesada en el laboratorio de Citogenética de GenLab en UNICAR, con la finalidad de determinar si su hijo(a) tiene alguna anomalía cromosómica por medio del análisis de cariotipo, y posteriormente será informado(a) de los resultados del estudio por medio de la consulta de consejo genético en la clínica de cardiogenética, consulta externa de Pediatría de UNICAR.

Criterios de Inclusión: Para que el paciente esté definitivamente incluido(a) en esta investigación, el responsable tendrá que dar su aprobación por medio de su firma o huella digital. Hasta entonces se entrevistará con el Residente de Pediatría para realizar una ficha clínica. El paciente debe de estar comprendido ente la edades de 0 a 12 meses, que presente una cardiopatía congénita diagnosticada por medio de ecocardiograma. Deberá cumplir con no tener fiebre, no haber tenido transfusiones sanguíneas ni haber recibido antibióticos durante los últimos 15 días previos a la toma de la muestra. Las muestras que serán incluidas deberán de presentar de 10 a 20 metafases. Se solicitará una nueva muestra en caso de que la primera no cumpla con los criterios previamente descritos.

Riesgos y Beneficios: La extracción de la muestra de sangre periférica puede causar pequeños “moretes” y leve dolor localizado en el área de punción. Usted tendrá la oportunidad de conocer si su hijo(a) presenta anomalías cromosómicas que expliquen el

origen de la actual enfermedad del corazón de su hijo(a). A su vez la identificación de estas anomalías puede identificar posibles áreas en el material genético que originen problemas del corazón y así colaborar con el conocimiento, prevención, tratamiento y pronóstico de las mismas. Los pacientes que se incluyan en el estudio se verán beneficiados con el consejo genético gratuito.

Nombre del Investigador: Dra. María Lucía Silva Polanco

1/2

Investigación: Anomalías Cromosómicas Asociadas a Cardiopatías Congénitas en menores de

Un año en el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, Enero 2008 a Octubre 2010.

Dudas: Cualquier duda o información será dada al encargado del paciente que firma el consentimiento informado y se deberá comunicar con la Dra. Lucía Silva al teléfono no. 5342 6102, de lunes a viernes en hora hábiles.

Participación Voluntaria: La participación en este estudio será voluntaria y en ningún momento recibirá remuneración económica por la misma. Se documentara la aceptación de la participación con la firma, nombre completo, número de identificación de la persona responsable, así como de un testigo y de la persona que obtiene el permiso. Así también puede negarse a participar o a responder cualquier pregunta o a la extracción de la muestra quedando fuera del estudio, en cualquier momento.

Consentimiento Informado:

Yo (Responsable) _____, como (parentesco) _____ del Paciente (nombre del paciente) _____, autorizo al médico residente que me ha entrevistado y leído el contenido de este documento, para que el paciente mencionado participe en el estudio de “Anormalidades Cromosómicas Asociadas a Cardiopatías Congénitas”, habiéndoseme explicado previamente el procedimiento a realizar, las condiciones bajo las cuales será realizada la investigación, conociendo los riesgos y beneficios de los mismos, accedo a participar en el presente estudio, para lo que firmo de acuerdo a continuación.

Nombre y apellido (Responsable)

Firma

Identificación

Fecha

Nombre y apellido (Responsable)

Firma

Identificación

Fecha

Nombre del que obtiene el consentimiento informado

Fecha

Nombre del Investigador: Dra. María Lucía Silva Polanco

2/2

Investigación: Anomalías Cromosómicas Asociadas a Cardiopatías Congénitas en menores de

Un año en el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, Enero 2008 a Octubre 2010.

Anexo No. 2 Boleta de Recolección de Datos

Título: Anormalidades Cromosómicas Asociadas A Cardiopatías Congénitas en menores de un año en el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, Enero 2008 a Octubre 2010

Paciente No.: Fecha toma muestra:

Edad: Sexo:

Cardiopatía Congénita:

Anomalías Asociadas:

Anomalías Cromosómicas (Hallazgos en Cariotipo):

Estructurales:

Numéricos:

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada **"NORMALIDADES CROMOSOMICAS ASOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGENITAS EN MENORES DE UN AÑO"** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo deferente al que se señala, lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.