

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Dr. Felipe Moreno Granado
Servicio de Cardiología Pediátrica
Hospital Universitario LA PAZ

PREVALENCIA

Los defectos cardiacos son las malformaciones congénitas más frecuentes, con una incidencia que se ha estimado entre 4 y 12 por 1000 recién nacidos vivos, según distintos autores (1-7), siendo mucho más alta en los nacidos muertos (8). Las diferencias en la tasa de los distintos estudios se deben, en parte, a los diferentes criterios de registro y de diagnóstico, así como a la época de estudio (6,8,9). Se ha observado un aumento aparente de la incidencia de las cardiopatías congénitas en los trabajos más recientes, especialmente de las cardiopatías más leves, como la comunicación interauricular y, sobre todo, la comunicación interventricular (CIV), permaneciendo constante la prevalencia de las más severas, como la transposición de las grandes arterias (TGA) o el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SVIH)(6,10,11). Esto induce a pensar que el incremento se deba, al menos en parte, a una mejora en las técnicas de diagnóstico, fundamentalmente el Eco-Doppler, capaz de detectar comunicaciones interventriculares de muy pequeño tamaño(6,10,12,13), que con frecuencia se cierran espontáneamente en los primeros meses. En el trabajo de Cloarec y cols (6), la prevalencia de las cardiopatías congénitas disminuía de 9.8 a 5.3 por 1000 si se excluían las CIVs musculares de diámetro inferior a los 3 mm., que representaban el 70,2 % de todas las CIVs. La prevalencia de las cardiopatías también varía con la edad

de la población estudiada, habiéndose estimado en un 8 por 1000 antes del primer año de vida y en un 12 por 1000 antes de los 16 años (14). Hay un ligero predominio por el sexo masculino, más acusado en las obstrucciones al tracto de salida del ventrículo izquierdo (5,15).

Alrededor del 25-30 % de los niños con cardiopatía congénita se presentan en el contexto de síndromes malformativos (tabla 1) o cromosomopatías. A su vez, la tasa de cardiopatías congénitas en algunas cromosomopatías, como las trisomías 21, 18, 13 o el síndrome de Turner (45X) es muy elevada (16) (tabla 2).

La mortalidad por cardiopatía congénita en niños menores de 1 año supone algo más de 1/3 de las muertes por anomalías congénitas y alrededor de 1/10 de todas las muertes en ese periodo de la vida (17). La mortalidad por esta causa ha caído considerablemente en los últimos años, debido a los avances en el diagnóstico, tratamiento quirúrgico y cuidados postoperatorios (un descenso del 40 % en EEUU entre 1979 y 1997) (18), aunque sigue siendo substancial, sobre todo en las anomalías más severas, como el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico. Al mismo tiempo la edad de muerte de fallecimiento ha aumentado, lo que supone un incremento de la supervivencia.

Si se tiene en cuenta que en el año 2003 se produjeron en España 438000 nacimientos, cabe suponer que alrededor de 4000 niños nacieron con una malformación cardíaca. El incremento de la edad

materna en los últimos años, junto con el mencionado aumento en la supervivencia de los pacientes con cardiopatía congénita, muchos de los cuales llegarán a la edad adulta y tendrán descendencia (con el consiguiente aumento del riesgo de recurrencia), puede suponer un aumento de la prevalencia de las cardiopatías congénitas. El impacto socioeconómico y el devastador efecto en los familiares que supondría este incremento, requieren un mayor esfuerzo en las medidas de prevención

La distribución porcentual de las distintas malformaciones cardíacas también varía según las distintas series y época de estudio, sobre todo en el caso de la CIV, que es la más común, habiéndose encontrado menos variaciones en las más severas (en algunos trabajos recientes la prevalencia de las cardiopatías severas ha disminuido como consecuencia del gran incremento en el diagnóstico fetal, que a su vez ha abocado a un aumento en el número de interrupciones del embarazo) (19,20). En general, la más frecuente es la CIV, que en algunas series supera el 60 % (6), seguida por la CIA, EP, ductus, coartación de aorta, defectos del septo atrioventricular, tetralogía de Fallot, estenosis aórtica, TGA y SHVI (Tabla 3)

ETIOLOGÍA

Las CC se producen como resultado de alteraciones en el desarrollo embrionario del corazón, sobre todo entre la 3ª y 10ª semanas de gestación.

La etiología se desconoce en la mayoría de las ocasiones. Alrededor de un 10 % de los casos se asocian a anomalías cromosómicas visibles con técnicas convencionales (21), aunque si se incluyen las microdelecciones (como la 22q11), la proporción aumenta hasta casi un 25 % (22). Alrededor del 2-3 % pueden ser causadas por factores ambientales, bien sean enfermedades maternas o causadas por teratógenos

(10,23). La mayor parte (80-85 %), tiene un origen genético, mendeliano o multifactorial.

Tradicionalmente se ha venido admitiendo que más del 90 % se debían a herencia poligénica multifactorial. Según este modelo, la causa de las malformaciones cardíacas se debe a la concurrencia de factores genéticos y ambientales (16, 24). La malformación se expresaría cuando el efecto aditivo de varios genes predisponentes (herencia poligénica) excediera un umbral; a su vez, el umbral podría modificarse por el efecto de teratógenos ambientales. Este modelo explicaría la existencia de riesgos menores que los de la herencia mendeliana, como ocurre en gran parte de las cardiopatías congénitas. Sin embargo, trabajos recientes sobre las bases moleculares de las cardiopatías congénitas, en los que se ha observado que algunas malformaciones específicas presentaban un riesgo de recurrencia superior al esperado según el modelo poligénico (25), aportan cada día más casos debidos a mutación de un solo gen o una pareja de genes, bien asociadas a síndromes malformativos, como el Noonan, el Holt-Oram, el Marfan, el Ellis van Creveld o el Alagille (Tabla 4), o bien aislados, como la miocardiopatía hipertrófica o la forma familiar de la dilatada, el QT largo, la estenosis aórtica supra valvular o los trastornos de lateralidad (22,25-33). En algunos casos hay heterogeneidad genética ya que, la malformación puede ser causada por la mutación de un gen, pero también por microdelecciones en distintos *locus*. En la herencia mendeliana clásica el fenotipo se expresa como consecuencia de mutaciones en uno (dominante) o ambos (recesiva) alelos de un gen. Aunque la lista de síndromes con afectación cardíaca debidos a herencia mendeliana por mutación de un solo gen es muy larga, la proporción de casos debidos a este tipo de herencia se estima en 5-10 %.

Algunas miocardiopatías se deben a mutaciones en el ADN mitocondrial, heredándose exclusivamente de la madre (34)

Es muy difícil determinar con seguridad la relación causa-efecto entre los factores ambientales y las malformaciones. La identificación de teratógenos cardiacos es complicada, debido a la variabilidad del riesgo (que depende del momento y dosis de la exposición), así como a la certeza de la exposición, a las limitaciones en el diseño del estudio y a la heterogeneidad etiológica de anomalías fenotípicamente similares (10). En el momento actual hay evidencia o sospecha importante respecto a la asociación causal de algunos factores ambientales, entre los que se encuentran: 1) algunas enfermedades maternas, como la diabetes, el lupus eritematoso o la fenilcetonuria; 2) agentes físicos, como las radiaciones y la hipoxia, o químicos, como el litio o los disolventes, colorantes y lacas para el cabello; 3) fármacos o drogas, como el ácido retinoico, la talidomida, las hidantoínas, trimetadiona, hormonas sexuales, anfetaminas o alcohol; 4) agentes infecciosos, como la rubeola y probablemente otros virus (Tabla 5).

FACTORES DE RIESGO DE RECURRENCIA

El riesgo de recurrencia en cardiopatías con herencia de tipo monogénico es del 50 % en los casos de herencia autosómica dominante con penetrancia completa. Si la herencia es autosómica recesiva, cuando existe un hermano afectado, el riesgo de recurrencia para otro hermano es del 25 %, mientras que si el afectado es uno de los progenitores el riesgo es considerablemente inferior. Cuando se trata de herencia recesiva ligada al sexo, el riesgo para la descendencia masculina de una portadora femenina sería del 50 %; si es dominante pueden padecer la enfermedad ambos

sexos, con un riesgo del 50 % de hijos afectados. Cuando dos progenitores sanos tienen un hijo con una enfermedad autosómica dominante la causa puede ser: 1) una mutación “de novo”, siendo entonces el riesgo de transmisión a un hijo del afectado muy bajo, pero más alto que el de la población general, o 2) la existencia del trastorno con penetración incompleta, que no se manifiesta en el progenitor, como puede ocurrir en algunos casos de síndrome de QT largo (35), en los que solo se podría determinar mediante estudios moleculares. Otro problema que puede presentarse en la determinación del riesgo de recurrencia consiste en que alguna de las enfermedades autosómicas dominantes tienen una expresividad fenotípica variable, que cuando es muy pequeña dificulta su reconocimiento, como ocurre en el síndrome de Marfan o de Alagille. En estas situaciones es necesario estudiar con gran atención a los familiares. Para complicar más las cosas, las mutaciones de un mismo gen pueden causar cardiopatías diferentes y, por el contrario, la misma cardiopatía puede tener su origen en diferentes genes (25). El riesgo de recurrencia en las cardiopatías asociadas a cromosomopatías varía en dependencia del tipo de anomalía cromosómica. En las parejas con un hijo con una cromosomopatía por no disyunción, el riesgo de recurrencia es del 1 %, riesgo que aumenta cuando alguno de los progenitores presenta traslocación, sobre todo si se trata de la madre (hasta el 10 % en el S. de Down)(8). En los raros casos en los que la madre con S. de Down es fértil, el riesgo de recurrencia es del 30-40 % (8). Muchos de los síndromes por microdelección son esporádicos, pero en algunos, como el síndrome de DiGeorge y el velocardiofacial puede haber transmisión familiar. Si alguno de los progenitores presenta la delección el riesgo de recurrencia en sus descendientes se incrementa hasta el 50 % (33).

Cuando no se conoce el tipo de herencia, el riesgo se establece empíricamente en base al modelo aditivo multifactorial, cuantificándose en el 2-4 % para los hermanos de un hijo afectado, valor que se triplica cuando los afectados son 2 hijos. El riesgo es mayor cuando los afectados son los progenitores que cuando hay un hermano afectado, admitiéndose por la mayoría de los autores que el riesgo de transmisión es superior cuando la afectada es la madre. El riesgo de recurrencia varía según la cardiopatía (tabla 6). A pesar de la elevada tasa de concordancia exacta o de grupo en las recurrencias encontrada en algunos estudios, el hallazgo de una cardiopatía leve, no excluye una más severa en las recurrencias y, por el contrario, la existencia de una cardiopatía severa no implica necesariamente otra cardiopatía severa en caso de recurrencia (36)

PREVENCIÓN

Aunque todavía no es mucho lo que se puede conseguir respecto a la prevención primaria, pueden tomarse una serie de medidas, como el control de la diabetes materna, la vacuna de la rubeola y evitar la exposición a teratógenos durante el embarazo. Un buen control de la glucemia antes de la concepción y durante el embarazo reduce el riesgo de anomalías congénitas (37); estudios recientes en ratas con diabetes inducida han mostrado una reducción del riesgo de embriopatía diabética con la administración de antioxidantes (vitamina E) a las madres gestantes (38). Otros trabajos han sugerido un efecto protector de los suplementos vitamínicos conteniendo ácido fólico (39,40). Si en ulteriores investigaciones se confirmaran estos resultados, se abriría un panorama más esperanzador en la prevención primaria. Las medidas de prevención secundaria, mediante el consejo genético y el diagnóstico prenatal, son importantes en las parejas con factores de riesgo cono-

cidos. Cuando la causa de la malformación se debe a una alteración monogénica conocida o a una anomalía cromosómica el riesgo de recurrencia es variable en función del tipo de herencia o de la alteración cromosómica. Cuando la causa es desconocida es aún más difícil establecer con precisión el riesgo de recurrencia, como ya hemos mencionado en el apartado anterior. En estos casos se debe hacer una historia familiar detallada y un examen minucioso de los familiares del paciente (33). Es probable que en un futuro no muy lejano, una vez hayan sido reconocidos los genes causantes de algunas CC, sea posible desarrollar tests diagnósticos para identificar familias de riesgo y desarrollar la terapia génica adecuada.

En los casos con riesgo aumentado se puede recurrir al diagnóstico prenatal. La amniocentesis, la biopsia de las vellosidades coriónicas y las muestras de sangre del cordón umbilical permiten el estudio citogenético en madres con riesgo para anomalías cromosómicas, aunque son procedimientos invasivos con riesgo de aborto (41). El “screening” de sangre materna al final del primer trimestre o durante el segundo trimestre de la gestación, para el estudio de la alfa-fetoproteína (AFP), la gonadotropina coriónica (beta-hCG) y el estriol no conjugado (uE3) también constituyen un procedimiento eficiente, sobre todo si se combina con la ultrasonografía, con la ventaja adicional de que no son invasivos (42,43).

Actualmente las indicaciones para la práctica de la Ecocardiografía fetal están bien establecidas, de acuerdo con los factores de riesgo familiares, maternos o fetales (6,19,20,44,45) (tabla 7). El diagnóstico prenatal permite el tratamiento precoz de la malformación, con el consiguiente beneficio para el paciente.

Una somera aproximación respecto a la conducta a seguir en la prevención se

esquematiza en el diagrama:
PREVENCIÓN.

Una vez establecido el diagnóstico fetal, es responsabilidad del médico informar de forma fidedigna, comprensible y exhaustiva acerca del pronóstico de la malformación; la decisión de continuar o interrumpir el embarazo en las malformaciones severas les corresponde a los progenitores.

Por último, en los pacientes con cardiopatía congénita se pueden evitar complicaciones y secuelas, como el síndrome de Eisenmenger o algunas complicaciones neurológicas gracias al diagnóstico y tratamiento precoces.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferenz C, Rubin JD, McCarter RJ, Boughman JA, Wilson PD, Brenner, JI, Neil CA, Perry, LW, Hepner SI, Downing JW. Cardiac and noncardiac malformations: observations in a population-based study. *Teratology*, 1987;35:367-78
2. Hoffman JIE. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol*, 1995;16:103-13
3. Manetti A, Pollini I, Cecchi F, De Simone L, Cianciulli D, Carbone C, Romanelli A, Bianchi F, Dolaro A. Epidemiologia delle malformazioni cardiovascolari. III. Prevalenza e decorso in 46895 nati vivi alla maternità di Careggi, Firenze nel periodo 1975-1984. *G Ital Cardiol* 1993;23:145-52
4. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics*, 2001;107(3):E2.
5. Samánek M, Voriskova F. Congenital heart disease among 815569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia study. *Pediatr Cardiol*, 1990;20:411-7
6. Cloarec S, Magontier N, Vailant MC, Paillet C, Chantepie A. Prévalence et répartition des cardiopathies congénitales en Indre-et-Loire. Évaluation du diagnostic anténatal (1991-1994). *Arch Pediatr*, 1999;6:1059-65
7. Diaz Tomás JJ, Borreiro J, Ramos A, Solis G, Crespo M. Cardiopatías congénitas en una serie de 53578 niños nacidos en Oviedo (1976-1985). *An Esp Pediatr*, 1989;31:229-32
8. Hoffman JIE. Congenital heart disease: Incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am*, 1990;37:25-42
9. Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part I: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol* 2003;24:195-221
10. Botto LD, Correa A. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Progress in Pediatric Cardiology*, 2003;18:111-121
11. Ferenz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study, *Am J Epidemiol*, 1985;121:31-6

12. Meberg A, Otterstad JF, Froland G, Sorland S, Nitter-Hauge S. Increasing incidence of ventricular septal defect caused by improved detection rate. *Acta Paediatr*, 1994;83:653-7
13. Martin GR, Perry LW, Ferenz C. Increased prevalence of ventricular septal defect: epidemic or improved diagnosis. *Pediatrics*, 1989;83:200-3
14. Roy DL, McIntyre L, Human DG, Nanton MA, Sherman GJ, Allen LM, Finley JP. Trends in the prevalence of congenital heart disease: comprehensive observations over a 24-year period in a defined region of Canada. *Can J Cardiol*, 1994;10:821-6
15. Guía JM, Téllez C, Castro FJ, Garnica B, Bosch V, Gracián M. Aspectos epidemiológicos de las cardiopatías congénitas: estudio sobre 1216 niños de Murcia. *Acta Paediat Esp*, 2002;60:250-8
16. Nora JJ, Wolf RR. Recurrence risk in the family. In: "The child with congenital heart disease after surgery surgery". ed by Kidd BSL, Rowe RR. Futura. Mount Kisko, 1976:451-60
17. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health*, 2000;54:660-6
18. Boneva RS, Botto LD, Moore CA, Yang Q, Correa A, Erickson JD. Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation* 2001;103:2376-81
19. Buskens E, Steyerberg EW, Hess J, Wladimiroff JW, Grobbee DE. Routine prenatal screening for congenital heart disease: what can be expected? A decision-analytic approach. *Am J Publ Health*, 1997;87:962-7
20. Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, Cook AC, Fagg NL. Prospective diagnosis of 1006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol*, 1994;23:1452-8
21. Ferenz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosomal abnormalities: an epidemiologic study. *J Paediatr*, 1998;114:79-86
22. Goddship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child*, 1998;79:348-51
23. Wilson PD, Loffredo CA, Correa-Villaseñor A, Ferenz C. Attributable fraction for cardiac malformations. *Am J Epidemiol*, 1998;148:414-23
24. Sanchez Cascos A. The recurrence risk in congenital heart disease. *Eur J Cardiol*, 1978;7:197-210
25. Payne RM, Johnson MC, Grant JW, Strauss AW. Toward a molecular understanding of con-

- genital heart disease. *Circulation*, 1995;91:494-504
26. Vincent GM, Timothy K, Fox J, Zhang L. The inherited long QT syndrome: from ion channel to bedside. *Cardiol Rev*, 1999;7:44-5
27. Li QY, Newbury-Ecob RA, Terrett JA, Wilson DI, Curtis ARJ, Yi CH. Holt-Oram syndrome is caused by mutations in *TBX5*, a member of Brachyury (T) gene family. *Nat Genet*, 1997;15:21-29
28. Grosnier C, Driancourt C, Raynaud N, Dhorne-Pollet S, Pollet N, Bernard O. Mutations in *JAGGED 1* gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome. *Gastroenterology*, 1999;116:1141-8
29. Jamieson CR, Van der Burgt I, Brady AF, van Reen M, Elsayi MM, Hol F, Jeffery S, Patton MA, Mariman E Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet*, 1994;8:357-60
30. Hayward c, Brock DJ. Fibrillin-1 mutations in Marfan syndrome and other type-1 fibrillinopathies. *Hum Mutat*, 1997;10:415-23
31. Polymeropoulos MH, Ide SE, Wright M, Goodship J, Weissenbach J, Pyeritz RE, DaSilva EO, Ortiz de Luna RI, Franco-mano CA. The gene for the Ellis-van Creveled syndrome is located on chromosome 4p16. *Genomics*, 1996;35:1-5
32. Mari A, Amati F, Mingarelli R, Gainotti A, Sebastio G, Colloridi V, Novelli G, Dallapiccola B. Analysis of the elastin gene in 60 patients with clinical diagnosis of Williams syndrome. *Human Genet*, 1995;96:444-8
33. Moreno Garcia M, Gomez Rodriguez MJ, Barreiro Miranda E. Genética de las cardiopatías congénitas. *An Esp Pediatr*, 2000;53:30-9
34. Marín Garcia J, Goldenthal MJ, Anantakrishnan R, Pierpont ME, Fricker FJ, Lipshultz SE, Perez Atayde A. Specific mitochondrial DNA deletions in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*, 1996;31:306-13
35. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation*, 1999;99:529-33
36. Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease. An analysis of 6640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2003;42:923-9
37. Freinkel N, Dooley SL, Metzger BE. Care of the pregnant woman with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1985;313:96-101
38. Siman CM, Erikson UJ. Vitamin E decreases the occurrence of malformations in the offspring of diabetic rats. *Diabetes*, 1997;46:1054-61
39. Czeicel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet*

- Gynecol Repord Biol, 1998;78:151-61
40. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol*, 2000;151:878-84
41. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003;(3):CD003252
42. Alvarez-Nava F, Soto M, Padron T, Morales A, Villalobos D, Rojas de Atencio A, Prieto M, Martinez MC. Prenatal maternal blood screening for the detection of fetal chromosomal abnormalities: clinical importance of the rate of false positives. *Invest Clin*, 2003;44:195-207
43. Smith-Bindman R, Chu P, Bacchetti P, Waters JJ, Mutton D, Alberman E. Prenatal screening for Down syndrome in England and Wales and population-based birth outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2003;189:980-5
44. Queisser-Luft A, Stopfkuchen H, Stolz G, Schlaefer K, Merz E. Prenatal diagnosis of major malformations: quality control of routine ultrasound examination based on a five-year study of 20248 newborn fetuses and infants. *Prenat Diagn*, 1998;18:567-76
45. Rubio MD, Castro MC, Garcia-Guereta L, del Cerro MJ, Burgueros M, Charines E, Herrero F, Gonzalez A. Ecocardiografía fetal, indicaciones y resultados. *Gior Ital Cardiol*, 1999, 29 (Supl I):4 (C-11).

TABLAS

TABLA 1. SINDROMES MALFORMATIVOS CON AFECTACIÓN CARDIACA FRECUENTE

Hernia diafragmática
 Atresia duodenal
 Atresia de esófago y Fístula traqueo-esofágica
 Ano imperforado
 Asociación VACTERL
 Asociación CHARGE
 S. de Ivemark (Heterotaxia)
 Onfalocele
 Pentalogía de Cantrell y Ectopia Cordis
 Agenesia renal (S. de Potter)
 S. de Goldenhar
 Agenesia del cuerpo caloso

TABLA 2. CROMOSOMOPATÍAS MAS COMUNES CON AFECTACIÓN CARDIACA

Cromosomopatía	Incidencia de C. Congénita	Lesiones más comunes
<i>Visibles con técnicas convencionales</i>		
Trisomía 21 (S. de Down)	50 %	CA-VC, CIV, CIA
Trisomía 13 (S. de Pattau)	> 90%	CIV, DAP, Valvulopatías
Trisomía 18 (S. de Edwards)	> 90 %	CIV, DAP, Valvulopatías
45 X0 (S. de Turner)	25 %	CoAo, EP, EA, Otras
4p- ((S. de Wolff)	40 %	CIV, CIA, DAP
13q-	50 %	CIV
18q-	50 %	CIV, CIA
5p- (Cri du chat)	25 %	DAP
<i>Síndromes de microdelección</i>		
22q11 (CATCH-22)	75 %	Malformaciones Troncoconales
12q22 (Noonan)	> 50	EP, Miocard. Hipertrófica
7q11.23 (Williams-Beuren)	75%	EA Supra., EP Perif.
12q (Holt-Oram)	75 %	CIA, CIV, Trastornos conducción
20p (Alagille)	85 %	EP, TF

Abreviaturas: CIA: Comunicación interauricular. CIV: Comunicación interventricular. DAP: Ductus arterioso permeable. EA: Estenosis aórtica. EP: Estenosis pulmonar. TF: Tetralogía de Fallot

TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS MÁS COMUNES

Cardiopatía	Distribución (%)	
	(Intervalo)	(Mediana)
Comunicación interventricular	16-50	(31)(*)
Comunicación interauricular	3-14	(7.5)(*)
Ductus arterioso permeable	2-16	(7.1)
Estenosis pulmonar	2-13	(7.0)
Coartación de aorta	2-20	(5.6)
Tetralogía de Fallot	2-10	(5.5)
Estenosis aórtica	1-20	(4.9)
Transposición de grandes arterias	2-8	(4.5)
Defectos del septo atrio-ventricular	2-8	(4.4)
Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico	0-6	(3.1)

Modificada de Hoffman JIE (2). (*) La tasa actual es más alta, sobre todo en la CIV

TABLA 4. SINDROMES CON HERENCIA MONOGENICA CON FRECUENTE ASOCIACIÓN CON CARDIOPATÍA

<u>Autosómica dominante</u>	<u>Autosómica recesiva</u>
S. de Apert	S. de Ellis van Creveled
S. de Ehler-Danlos	S. de Jervell-Langer-Nielsen
S. de Holt-Oram	Glucogenosis IIa, IIIa, IV
S. de Marfan	Mucopolisacaridosis I, IV
S. de Romano-Ward	Ataxia de Friedreich
S. de Alagille	Pseudoxantoma elástico
S. de Noonan	S. de Beckwith_Wiederman
Leopard	S. de Mulibrey
S. de Williams-Beuren	
S. de Bourneville (Esclerosis tuberosa)	<u>Ligada al cromosoma X</u>
S. de Steinert (Distrofia miotónica)	S. Hunter (Mucopolisacaridosis II)
S. de Watsos (cardiocutáneo)	Distrofia muscular de Duchene

Modificada de Nora JJ (16)

TABLA 5. AGENTES AMBIENTALES EN LA CAUSACION DE LAS CARDIOPATIAS CONGENITAS

<u>Fármacos/Drogas</u>	<u>Agentesi infecciosos</u>	<u>Agentes maternos</u>
- Trimetadiona	- Rubeola	- Diabetes
- Acido retinoico	- Otros ¿?	- Enfermedades del colágeno
- Talidomida		- Fenilcetonuria
- Litio	<u>Agentes físicos</u>	
- Alcohol	- Radiaciones	<u>Otros</u>
- Hidantoínas ¿?	- Hipóxia	- Disolventes ¿?
- Hormonas sexuales ¿?		- Pinturas ¿?
- Simpatico miméticos ¿?		- Lacas y colorantes ¿?
		- Pesticidas ¿?

¿?: Menor grado de evidencia

TABLA 6. RIESGO DE RECURRENCIA

Malformación cardíaca	Riesgo cuando un hermano está afectado (%)	Riesgo cuando un progenitor está afectado (%)
Comunicación Interevntricular	6	4
Comunicación interauricular	3	4
Defecto del septo atrio-ventricular	2	5-10
Ductus arterioso permeable	2,5	3
Estenosis aórtica valvular	3	5-10
Estenosis pulmonar valvular	2	6
Coartación de Aorta	2	3
Transposición de grandes arterias	2	5
Tetralogía de Fallot	2	4
S. del Corazón izquierdo hipoplásico	1-2	5

Modificada de Hoffman JIE (8)

TABLA 7. INDICACIONES DE ECOCARDIOGRAFÍA FETAL

A) Riesgo por historia familiar

- Padres, algún hijo o familiar con cardiopatía congénita.

A) Riesgo por factores maternos

B.1.- Enfermedades

- Diabetes
- Enfermedad del colágeno
- Fenilcetonuria

B.2.- Exposición a teratógenos cardiacos conocidos

B.3.- Edad materna avanzada

B) Riesgo por factores fetales

- Ecografía obstétrica con sospecha de anomalía cardíaca
- Malformación extracardiaca frecuentemente asociada a cardiopatía
- Arritmia fetal
- “Hydrops fetalis” no inmune
- Anomalía cromosómica diagnosticada por amniocentesis
- Bioquímica anormal en suero materno (AFP, hCG, uE·)

DIAGRAMA

