

Etiología de las cardiopatías congénitas en Asturias. Análisis de factores genéticos

J. J. DIEZ TOMÁS, J. BARREIRO DAVIÑA, G. SOLÍS SÁNCHEZ,
G. D. COTO COTALLO y M. CRESPO HERNÁNDEZ

RESUMEN: En una muestra de 555 cardiopatías congénitas, se analizan algunos de los factores relacionados genéticamente con la aparición de malformaciones cardíacas. Al estudiar las diez cardiopatías más frecuentes se encuentra influencia de factores como el sexo, familiaridad, consanguinidad y edad de los padres. PALABRAS CLAVE: CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS, ETIOLOGÍA. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS, FACTORES GENÉTICOS.

ETIOLOGY OF CONGENITAL CARDIOPATHIES IN ASTURIAS. ANALYSIS OF GENETICAL FACTORS. (SUMMARY): In a serie of 555 congenital cardiopathies were analyzed some factors related genetically with the appearance of cardiac malformations. The influence of such factors as sex, familiarity, consanguinity and age of the parents were found in the ten most frequent cardiopathies. KEY WORDS: CONGENITAL CARDIOPATHIES, ETIOLOGY. CONGENITAL CARDIOPATHIES, GENITAL FACTORS.

Hace más de dos décadas surgieron aportaciones sobre las causas de las malformaciones cardíacas, resumidas en los subgrupos etiológicos que hace NORA (17) reflejando sus frecuencias aproximadas:

I) *Factores genéticos primarios*: Cromosómicos: 5 % y gen mutante único 3 %.

II) *Factores ambientales primarios*: Rubeola menor del 1 %, otros: menor de 1 %.

III) *Interacción genético-ambiental*: 90 %.

En efecto, dejando de lado factores genéticos primarios, cromosomopatías y síndromes malformativos por gen mutante único y, algunos factores ambientales conocidos, en la gran mayoría de las cardiopatías congénitas se desconocen los facto-

res determinantes, y se admite que serían consecuencia de la interacción genético-ambiental (15). Sobre una predisposición hereditaria, la acción del factor desencadenante ambiental llevaría al individuo al desarrollo anormal.

Entre los factores vinculados genéticamente, a los que se ha dedicado más atención figuran los que comentamos a continuación.

La influencia del *sexo* es evidente en algunas cardiopatías, y globalmente hay predominio masculino (18). Se ha encontrado neto predominio masculino en D-TGA, CoAo y EAo valvular (3, 22), mientras que lo es femenino en PCA y CIA.

Se considera que para los hijos de un afecto de cardiopatía congénita (*familiaridad*) el riesgo aproximado es de 1-5 %,

según el tipo de malformación, su relativa incidencia en la población general, su razón sexual y otros factores familiares (1, 5, 6, 11, 13, 14, 21). El riesgo es mayor cuando la afectada es la madre (6, 8, 21). Una cardiopatía asociada con una alta incidencia de *consanguinidad* sugiere transmisión por gen recesivo.

SÁNCHEZ CASCOS (20), analizando la edad de los padres, encuentra que los valores medios fueron de 32 años la edad paterna y 29 la materna. CAMPBELL (4) halló que la edad media de todas las madres en cada grupo, fue poco mayor de la que podría esperarse (28, 4 a 29, 3 años).

Sería de esperar que en *gemelos* monocigóticos, el componente genético idéntico favoreciese la concordancia en ambos, tanto más, cuanto que muchos de los factores ambientales serían los mismos para ambos. Sin embargo, los resultados en las series publicadas son dispares (2, 12, 19, 23).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisan 555 pacientes con cardiopatía congénita vistos consecutivamente en el Hospital Ntra. Sra. de Covadonga de Oviedo; de ellos, 282 nacieron en dicho Hospital. Se incluyeron todas las cardiopatías estructurales encontradas en niños de 0 a 14 años de edad. No lo fueron: 1.º Malposiciones cardíacas no acompañadas de cardiopatía estructural. 2.º Válvula aórtica bicúspide. 3.º Ductus arteriosos persistentes que cerraron antes de los 15 días de vida y, 4.º Miocardiopatías primarias y bloqueos aurículo-ventriculares.

El diagnóstico cardiológico se realizó por auscultación y examen físico, ECG, radiografía de tórax, fono y ecocardiografía-M. La confirmación diagnóstica se hizo por cateterismo, necropsia o cirugía cardíaca en 221 casos.

En el estudio de los factores genéticos se revisaron los siguientes apartados:

Sexo: Se valoró en los nacidos en nuestro Hospital, buscando la relación de varones y hembras en las 10 cardiopatías más frecuentes (CIV, DCE, EP, T. de Fallot, CoAo, EAo, CIA, VI hipoplásico, PCA y D-TGA).

Familiaridad, consanguinidad y gemelaridad se estudiaron en los 555 pacientes.

Edad de los padres: Se estudió en los nacidos en el Hospital Ntra. Sra. de Covadonga. Se tuvo en cuenta la edad de los padres en el momento de nacer el paciente. Se analizaron por separado los casos con y sin cromosomopatía. Las madres se agruparon en menores de 20 años, 20 a 25, 26 a 30, 31 a 35 y mayores de 35. En cada grupo se contabilizaron el número total de nacidos vivos en los años 76, 78, 80, 82 y 85. Como los porcentajes fueron prácticamente superponibles en esos 5 años, se aplicaron los mismos al total de nacidos vivos en cada uno de los otros 5 años (Fig. 1).

RESULTADOS

En nuestra serie se identificaron factores etiológicos en el 17,1 % (Tabla I) de los casos. En el resto (82,9 %) se presume etiología multifactorial. Los hallazgos encontrados al analizar los factores genéticos fueron los siguientes:

Sexo: En el conjunto de las 10 cardiopatías analizadas hubo predominio poco significativo de los varones; de ellas, llama especialmente la atención la CoAo, que se mostró 4,6 veces más frecuente que en las hembras, mientras que el VI hipoplásico y la D-TGA lo fueron 2,5 veces. El PCA fue dos veces más frecuente en las hembras (Tabla II).

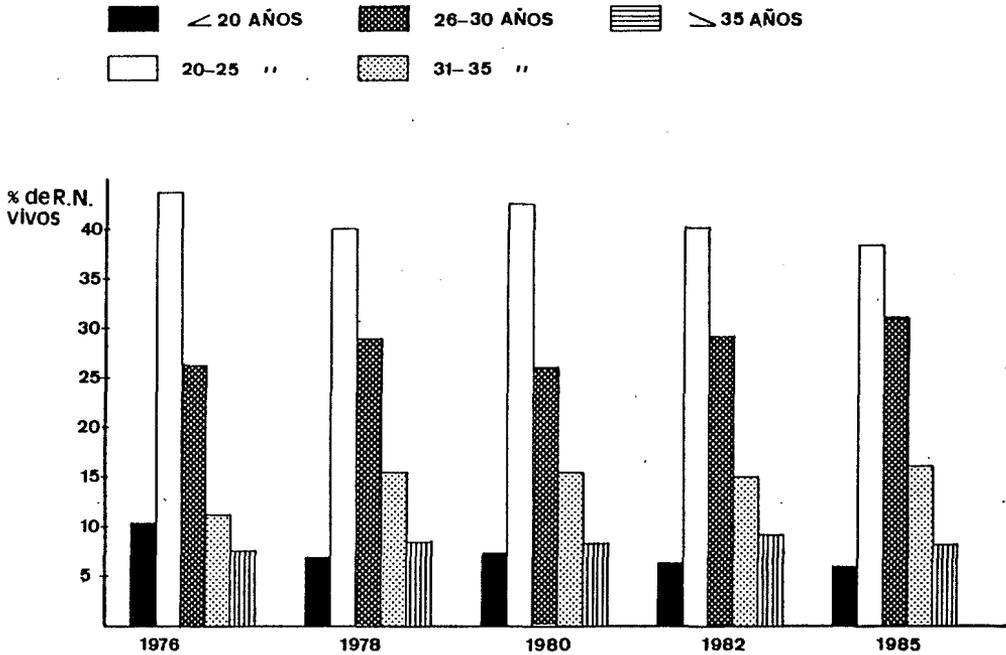


FIG. 1. Distribución por edades maternas de los nacidos vivos en el Hospital «Nuestra Señora de Covadonga»

TABLA I. FACTORES ETIOLÓGICOS ENCONTRADOS EN LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DE ESTA SERIE

Cromosomopatías	14 % (84 % fueron s. de Down)
Síndromes genéticos no cromosómicos	1,8 %
Embriopatía rubeólica	1,3 %
Etiología multifactorial	82,9 %

Familiaridad: Se encontró un segundo caso de cardiopatía en 24 casos (4,3 %). De ellos, 14 ocurrieron en hermanos (2,5 %), 2 en la madre (0,3 %), 3 en primos hermanos (0,5 %), 2 en abuelos (0,3 %) y 3 en parientes lejanos (0,5 %). Entre los hermanos hubo concordancia en el tipo de cardiopatía en 7 casos (50 %), distribuidos en uno de tetralogía de Fa-

lrot, otro de D-TGA, dos de CIV y tres de estenosis pulmonares valvulares.

TABLA II. RELACIÓN DE SEXOS EN LAS 10 CARDIOPATÍAS MÁS FRECUENTES

DEFECTO	TOTAL	VARONES	HEMBRAS	V/H
CIV	117	58	59	0,98
DCE	26	16	10	1,6
EP	24	13	11	1,1
T. de Fallot	18	10	8	1,2
CoAo	17	14	3	4,6
EAO	12	7	5	1,4
CIA	13	7	6	1,1
VI hipoplásico	7	5	2	2,5
PCA	6	2	4	0,5
D-TGA	7	5	2	2,5
TOTAL	247	137	110	1,2

Consanguinidad. La hubo entre los padres de 5 pacientes, en un caso, primos hermanos, siendo el parentesco muy lejano en los otros cuatro.

Edad de los padres: Incluido entre los genéticos, en parte se puede considerar como ambiental.

En la Fig. 2 se muestra el número de casos de cardiopatía congénita para cada grupo de edad materna, separados los pacientes con y sin cromosomopatía. Para conocer la incidencia de cardiopatía por mil nacidos vivos, en cada grupo de edad, se calculó el número de nacidos vivos en cada uno de ellos, en la forma que se ha indicado más arriba.

La Fig. 3 muestra la incidencia excluidas las cromosomopatías. En las madres más jóvenes y en las de más edad es mayor que en los otros grupos. Las diferencias obtenidas se analizaron estadísticamente por el test de chi cuadrado, encontrando una $p < 0,05$. Existe pues, diferencia significativa en función de la edad materna. La diferencia, incluidas las cromosomopatías, sigue mostrando clara significación estadística ($p < 0,0001$).

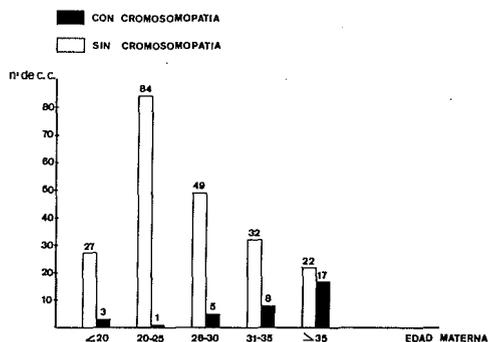


FIG. 2. Cardiopatías congénitas aparecidas en niños en el Hospital «Nuestra Señora de Covadonga» entre 1976 y 1985, agrupadas por edades maternas

En el mismo grupo de pacientes se analizó la edad media del padre y de la madre. El dato más llamativo fue la baja edad media en ambos en el VI hipoplásico (tabla III). Se estudió por medio de la t de Student la diferencia de edades medias, tanto del padre como de la madre, entre las distintas cardiopatías, no encontrando significación estadística. Tampoco en la diferencia de edad entre el padre y la madre.

Hubo tendencia de la tetralogía de Fallot hacia las edades maternas más altas y del VI hipoplásico hacia las más jóvenes, pero sin significación estadística por el pequeño número de cardiopatías incluidas.

Los defectos de cojines endocárdicos aumentan bruscamente después de los 35 años cuando se incluyen los pacientes con síndrome de Down (Tabla IV), de forma que en las madres menores de esa edad aparecieron 8 casos sin síndrome de Down, frente a 6 con esa cromosomopatía. Por el contrario, en mayores de 35 años no aparece ningún caso sin cromosomopatía, frente a 11 con ella. Analizadas las diferencias por el test de chi cuadrado, se encontró que eran estadísticamente significativas ($p = 0,009$).

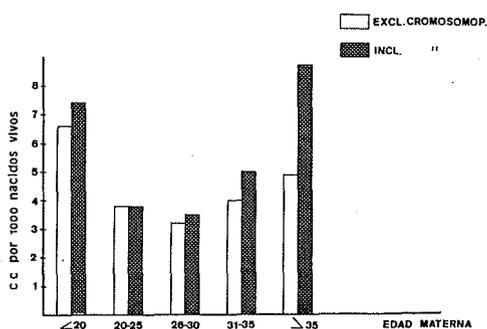


FIG. 3. Incidencia de cardiopatía congénita por 1.000 nacidos vivos, en cada grupo de edad materna (Hospital «Nuestra Señora de Covadonga»)

TABLA III. EDAD MEDIA DE LOS PADRES EN LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS MÁS FRECUENTES (HOSPITAL N. S. COVADONGA)

DEFECTO	EDAD MEDIA PATERNA	DESVIACIÓN TIPO	EDAD MEDIA MATERNA	DESVIACIÓN TIPO
CIV	29,60	6,80	26,25	6,50
DCE	27,75	3,41	25,00	4,75
EP	31,08	6,32	27,88	6,62
T. de Fallot	32,80	8,57	28,27	6,26
CoAo	31,07	4,71	27,07	3,93
E Ao	32,92	8,48	29,50	8,14
CIA	29,00	4,18	26,67	3,91
PCA	33,00	6,24	27,67	4,51
VI hipoplásico	26,38	4,07	24,38	4,87
D-TGA	28,67	5,13	26,33	7,51
Otras c. complejas	28,31	5,97	24,88	5,94

Gemelaridad: Solamente se encontraron 3 pacientes que tuviesen hermanos gemelos. Dos de éstos eran sanos y el tercero nació muerto y no se estudió.

TABLA IV. RELACIÓN DE LOS DEFECTOS DE COJINES ENDOCÁRDICOS CON LA EDAD MATERNA

EDAD MATERNA	DEFECTOS DE COJINES	
	SIN DOWN	CON DOWN
Menos de 20 años	1	2
De 20 a 25 años	2	1
De 26 a 30 años	4	1
De 31 a 34 años	1	2
De 35 a 40 años	0	8
Más de 40 años	0	3

COMENTARIOS

Relación con el sexo. Parecen estar de acuerdo diversos autores (3, 7, 18, 22) en el predominio de determinadas cardiopatías en uno de los sexos. Coincidimos principalmente con Sánchez Cascos (22), ya que encontramos que en los varones fueron más frecuentes D-TGA y CoAo (Ta-

bla I). El VI hipoplásico resultó 2,5 veces más frecuente en el varón, hecho no citado por otros autores. Aunque se cita predominio femenino en CIA y PCA, solamente lo hemos hallado en esta última.

Familiaridad. Todos los autores encuentran mayor incidencia de cardiopatía en los parientes de primer grado del paciente (1-5 %), riesgo que parece ser más elevado cuando la afectada es la madre (6, 8, 10). En nuestra serie la frecuencia fue del 2,5 % en los hermanos del paciente. La concordancia en el tipo de cardiopatía la encontramos en el 50 % de los hermanos, semejante a la citada por CORONE et al. (5). En estos casos de doble concordancia, predominó la estenosis pulmonar valvular.

Consanguinidad. En nuestra serie solamente encontramos 5 casos (0,9 %) de matrimonios consanguíneos, lo que no permite sacar conclusiones.

Edad de los padres. En el grupo sin cromosomopatías, la incidencia en las madres más jóvenes (menos de 20 años), principalmente, pero también en las edades más altas (más de 35 años) fue mayor que en las edades intermedias, que son las

de mayor procreación. Aunque las causas de ello no las conocemos, podrían ser varias y ambas edades ser más sensibles a la acción de teratógenos ambientales. Sin embargo, FELDT et al. (9) no encuentran que la edad materna tenga relación significativa con la incidencia de cardiopatía.

Gemelaridad. Frente a los que no creen que la gemelaridad predisponga a la cardiopatía (SHERMAN et al. 23), ANDERSON (2) encuentra leve predisposición a la misma en gemelos monocigóticos, mientras que para NORA et al. (16) es alta. El pequeño número de nuestra serie no permite sacar conclusiones en ese sentido.

CONCLUSIONES

En el 82,9 % de nuestros casos no se identificaron factores etiológicos. En ellos se presupone etiología multifactorial.

En la valoración de los factores genéticos destacamos los siguientes:

Edad de la madre. Presentaron mayor riesgo de tener un hijo con cardiopatía las menores de 20 años y las mayores de 35, que las de edades intermedias ($p < 0,05$), riesgo aún mayor si se tienen en cuenta las cardiopatías asociadas a cromosomopatías ($p < 0,0001$). Los defectos de cojines endocárdicos asociados a síndrome de Down se vieron principalmente en madres mayores de 35 años ($p = 0,009$).

Parentesco de primer grado. El 2,5 % de hermanos de pacientes presentó también cardiopatía congénita, lo que supone, en nuestro medio, un riesgo 5 veces superior al de la población general (5, 2 por mil nacidos vivos en nuestra serie), con concordancia en el tipo de la misma en el 50 %.

El sexo no influyó en la incidencia de cardiopatía congénita, pero sí en el predominio de algún tipo concreto: mayor frecuencia de CoAo, D-TGA y VI hipoplásico en varones y de PCA en hembras.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDERSON, R. C.: *Fetal and infant death, twinning and cardiac malformations in families of 2.000 children with and 500 without cardiac defects.* Am. J. Cardiol. 1976; 38: 218-224.
2. ANDERSON, R. C.: *Congenital cardiac malformations in 109 sets of twins and triplets.* Am. J. Cardiol. 1977; 39: 1.045-1.050.
3. BRIARD, M. L.; CHAUVET, M. L. LE MERRER, M. et FREZAL, J.: *Etude épidémiologique et génétique de trois cardiopathies congénitales à révélation néonatale.* Arch. Fr. Pédiatr. 1984; 41: 313-321.
4. CAMPBELL, M.: *Causes of malformations of heart.* Brit Med. J. 1965; 2: 895-904.
5. CORONE, P.; BONAITI, C.; FEINGOLD, J.; FROMONT, S. and BERTHET-BONDET, D.: *Familial congenital heart disease.* Am. J. Cardiol. 1983; 51: 942-945.
6. CZEIZEL, A.; PORNOI, A.; PETERFLY, E. and TARCAL, E.: *Study of children of parents operated on for congenital cardiovascular malformations.* Br. Heart. J. 1982; 47: 290-293.
7. EDITORIAL: *Cardiopatía congénita: Incidencia y Etiología.* Lancet, 1975; 2: 692-693.
8. EMANUEL, R.; SOMERVILLE, J.; INNS, A. and WITHERS, R.: *Evidence of congenital heart disease in the offspring of parents with atrioventricular defects.* Br. Heart. J. 1983; 49: 144-147.
9. FELDT, R. H.; AVASTHEY, P.; YOSHIMASU, F.; KURLAND, L. T. and TITUS, J. L.: *Incidence of congenital heart disease in children born to residents of Olmsted County, Minnesota 1950-1969.* Mayo Clin. Proc., 1971; 46: 794-799.
10. FERENCZ, C.: *Offspring of fathers with cardiovascular malformations.* Am. Heart. J. 1986; 111: 1.212-1.213.
11. MATA, L. A. y CASTRO, A.: *Cardiopatía congénita familiar.* Arch. Inst. Cardiol. Méx. 1975; 45: 3-11.

12. MITCHELL, S. C.; KORONES, S. B. and BERENDES, H. W.: *Congenital heart disease in 56.109 births*. *Circulation*, 1971; 43: 323-332.
13. MITCHELL, S. C.; SELLMAN, A. H.; WESTPHAL, M. C. and PARK, J.: *Etiologic correlates in a study of congenital heart disease in 56.109 births*. *Am. J. Cardiol.* 1971; 28: 653-657.
14. NEWMAN, T. B.: *Etiology of ventricular septal defects: an epidemiologic approach*. *Pediatrics*. 1985; 76: 741-749.
15. NORA, J. J.: *Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart disease: the genetic environmental interaction*. *Circulation*. 1968; 38: 604-617.
16. NORA, J. J.; GILLILAND, J. C.; SOMMERVILLE, R. J. and MCNAMARA, D. G.: *Congenital heart disease in twins*. *N. Engl. J. Med.* 1967; 277: 568-571.
17. NORA, J. J. and NORA, A. H.: *The evolution of specific genetic and environmental counseling in congenital heart diseases*. *Circulation*, 1978; 57: 205-213.
18. PERNOT, C.: *Etiologie des cardiopathies congénitales*. *Encycl. Med. Chir., Paris; Coeur-vaisseaux*, 11.041 A10, 7-1983.
19. RUTTENBERG, H. D.: *Concerning the etiology of congenital cardiac disease*. *Am. Heart. J.* 1972; 84: 437-440.
20. SÁNCHEZ CASCOS, A.: *Etiopatogenia de las cardiopatías congénitas*. *Monografías de la Sociedad Española de Cardiología*. Ed. Paz Montalvo. Madrid, 1966.
21. SÁNCHEZ CASCOS, A.: *Riesgo genético para los hijos de madres con cardiopatías congénitas*. *An. Esp. Pediatr.* 1987; 26: 81-83.
22. SÁNCHEZ CASCOS, A.: *Genética de las malformaciones cardíacas aisladas*. En *Cardiología Pediátrica*. Sánchez, P. A. Salvat. Barcelona, 1986; 240-244.
23. SHERMAN, J.; ANGULO, M.; BOXER, R. A. and GLUCH, R.: *Possible mitochondrial inheritance of congenital cardiac septal defects*. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 168-187.