

R. 24.004

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 77 número 107 del libro
correspondiente.

Sevilla, 21 DIC. 1995

El Jefe del Negociado de Tesis,

Sevilla Fraile

T.D.
F/82

**"APORTACION AL ESTUDIO ANATOMO-CLINICO DE LAS
MALFORMACIONES ASOCIADAS EN NIÑOS CON
CARDIOPATIAS CONGENITAS"**

A. Fraile

A. Trinidad Fraile Ortega
Sevilla, 1.995

✓



D. IGNACIO GOMEZ DE TERREROS SANCHEZ, PROFESOR ASOCIADO Y JEFE DE
SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO VIRGEN
DEL ROCIO DE SEVILLA,

CERTIFICA: Que Dña. A. TRINIDAD FRAILE ORTEGA, ha realizado bajo
su dirección el trabajo titulado "APORTACION AL ESTU-
DIO ANATOMO-CLINICO DE LAS MALFORMACIONES ASOCIADAS /
EN NIÑOS CON CARDIOPATIAS CONGENITAS" por el que opta
al grado de Doctor.

Sevilla, Diciembre de 1.995

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the bottom, identifying the signatory as I. Gómez de Terreros Sánchez.

Fdo.: I. Gómez de Terreros Sánchez

A mis padres

A Manuel

Al Profesor I. Gómez de Terreros Sánchez, por su gran ayuda, supervisión y consejos, que me han posibilitado la realización de esta Tesis.

A la Dra. M. Cañadas, por su trabajo, colaboración y apoyo en la elaboración y recogida de datos anatomo-patológicos de esta Tesis.

A Juan Antonio, por su colaboración y enorme ayuda en la labor informática.

A Rafa, Jose María, M^a Carmen y todos los amigos que me han ayudado y apoyado en la elaboración de esta Tesis.

A mi familia y a Manuel, por su apoyo incondicional y constante.

INDICE

INDICE

	<u>Pág.</u>
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. OBJETIVOS.	7
2. INTRODUCCION.	12
2.1. Etiología de las Malformaciones Congénitas. .	13
2.2. Embriología cardíaca.	18
2.3. Análisis segmentario.	22
2.4. Anomalías extracardíacas asociadas a las Cardiopatías Congénitas. Tipificación. Grupos.	30
2.5. Clasificación de las Cardiopatías Congénitas..	39
2.6. Incidencia global y por tipos.	44
2.7. Aspectos diagnósticos.	47
3. MATERIAL Y METODOS.	52
3.1. Población estudiada.	53
3.2. Métodos.	53
3.3. Parámetros utilizados. Variables.	58
3.4. Análisis informático - estadístico.	67
4. RESULTADOS.	68
5. DISCUSION.	76
5.1. Incidencia de ANOMALIAS EXTRACARDIACAS.	77
5.1.1. Incidencia global.	77

5.1.2. Incidencia agrupada por la localización.	79
5.2. Relación entre las variables.	92
5.2.1. Datos Clínicos: factores materno-fetales.	92
5.2.1.1. Sexo.	92
5.2.1.2. Peso.	94
5.2.1.3. Edad Gestacional.	98
5.2.1.4. Factores Maternos : edad materna y paridad.	100
5.2.1.5. Edad en días.	102
5.2.2. Datos Anatómicos: anomalías extracardíacas y tipos de cardiopatías.	105
5.2.2.1. Anomalías extracardíacas: relación con el resto de variables.	105
5.2.2.2. Consideraciones entre subtipos de Cardiopatías Congénitas y anomalías asociadas.	116
5.3. Morbi-Mortalidad. Factores pronósticos.	126
5.3.1. Peso.	126
5.3.2. Edad días.	127
5.3.3. Edad gestacional.	129
5.3.4. Síndromes malformativos/Anomalías extracardíacas.	130
5.3.5. Tipo de Cardiopatía Congénita	131
5.3.6. Síntomas de debut.	132

6.	RESUMEN.	133
7.	CONCLUSIONES.	139
8.	GRAFICOS Y TABLAS.	144
9.	BIBLIOGRAFIA.	173

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. OBJETIVOS

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años, los índices de mortalidad perinatal-infantil han ido descendiendo progresivamente en la mayoría de los países. Este descenso refleja, entre otros factores, las mejoras en la atención sanitaria (sobre todo durante el embarazo y período neonatal). Junto con este descenso, se ha producido un cambio significativo en los factores causales de dicha morbi-mortalidad (1).

En países desarrollados, donde la mortalidad infantil es baja, la patología que produce mayor morbimortalidad entre los recién nacidos son los DEFECTOS CONGENITOS (1,2,3,4,7,31,150).

La reducción futura de la mortalidad infantil y la incapacidad crónica dependen, cada vez más, de la prevención de dichas anomalías congénitas (4).

Dada la importancia del problema, en el Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío de SEVILLA, (y en el tema que nos ocupa, con la Dra. M. Cañadas del Departamento de Anatomía Patológica), se creó un grupo de trabajo como base para iniciar un estudio de las malformaciones en el infancia, con el propósito de acercarnos a las mismas, para intentar un mejor diagnóstico y tratamiento.

De todos las anomalías congénitas, las Cardiopatías constituyen un grupo muy importante, dado que representan un 10% aproximadamente del total de defectos congénitos (5,6,12,51). Es bien conocido, que en muchos casos no se presentan aisladas, sino formando parte de un síndrome polimalformativo definido (19), que en la mayoría de los casos contribuye a ensombrecer el pronóstico y tratamiento de las mismas.

Se comenzó este trabajo con el propósito de profundizar en el estudio de las Cardiopatías Congénitas, y más concretamente en las malformaciones asociadas a las mismas, por su alta incidencia, y por realizar una valoración en nuestro medio de los posibles factores causales y patogenia de las mismas.

OBJETIVOS.

Ya hemos resaltado la importancia de los **DEFECTOS CONGENITOS** dentro del campo de la patología humana, por ser actualmente la causa principal de morbimortalidad entre recién nacidos en países desarrollados (1,2,3,4,7,31,150).

A pesar de existir múltiples trabajos en relación a las Anomalías Congénitas, existe muy poca uniformidad en los mismos, por emplearse distintos métodos de detección, seguimiento, recogida de datos, etc..

Se ha centrado este trabajo, que pretende servir como Tesis Doctoral para la obtención del título de doctor, en las **MALFORMACIONES ASOCIADAS A LAS CARDIOPATIAS CONGENITAS** por diversos motivos:

- * Continuar la línea de investigación iniciada en nuestro Hospital sobre las malformaciones congénitas, resaltando la importancia de las Malformaciones asociadas a las Cardiopatías Congénitas, por su alta incidencia e influencia en las mismas, en la mayoría de los casos, como factor pronóstico adverso.

- * Así como existen innumerables trabajos en la literatura sobre las Cardiopatías Congénitas, se publican en bastante menor número de las Malformaciones Asociadas, sobre todo con material procedente de autopsias, siendo el método más preciso y fidedigno para el estudio de las malformaciones, ya que

incluye todo tipo de anomalías que por medios clínicos pasarían desapercibidas.

* Realizar una valoración en nuestro medio de las distintas malformaciones congénitas y su influencia en relación a la morbilidad y mortalidad infantil.



2. INTRODUCCION

2. INTRODUCCION

2.1. ETIOLOGIA.

Se denominan, en general, malformaciones congénitas los defectos estructurales presentes en el momento del nacimiento. Una malformación es un defecto estructural primario de un órgano, parte de un órgano o región del cuerpo, resultante de una anomalía intrínseca durante el proceso del desarrollo (47,50).

Se reserva el término de síndrome malformativo para abarcar la concurrencia de distintas anomalías en múltiples órganos (excluyendo tanto las displasias como las anomalías complejas de un solo órgano), estando patogénicamente relacionadas (47).

A pesar de todos los avances acontecidos en la Medicina, y de los múltiples avances llevados a cabo, la etiología de las malformaciones congénitas es desconocida en la mayoría de los casos (65-70%) según los distintos autores (1,7,8,9,31,48,54).

Múltiples teorías han intentado acercarse a la causalidad de este fenómeno. Así, la **TEORIA ONTOGENICA** (Rokitansky) asume que las malformaciones congénitas son el resultado de la detención del desarrollo embrionario en un momento crítico. De

acuerdo con esta teoría, habría un calendario ontogénico y cada malformación tendría su periodo crítico.

Anomalía	Día formación	P.critical	Límite
CIA Primum	33	18-33	14-38
CIA Secundum	33 o más	18-50	15-nacim.
CIV	90	18-40	15-nacim.
FALLOT Y TRANSPOIC.	31-37	18-30	14-34
ESTENOSIS SIGMOIDEAS	90	18-50	14-90
DUCTUS Y COARTACION	Hasta nac.	18-60	14-nacim.

Esta teoría, aún válida, ha sido modificada por numerosos embriólogos, que presuponen la intervención de factores que hacen desviar de su proceso normal determinadas fases de la ontogénia cardíaca (6).

*** A FACTORES AMBIENTALES O TERATOGENOS** les corresponde un porcentaje muy pequeño dentro de las causas de malformaciones (aproximadamente un 10%) (1,2,8,10).Abarcarían :

- Infecciones Maternas (2%): citomegalovirus, rubeola, toxoplasma, varicela, herpes virus tipo II,...
- Fármacos y sustancias químicas (4-6%): tetraciclinas, hormonas, alcohol,...

- Trastornos metabólicos : Diabetes mellitus (1,4%).
- Agentes físicos.

* **A FACTORES GENÉTICOS** corresponderían entre un 10-20% (1,2,9,10,11,48) :

- Cromosomopatías: entre un 5-8% de enfermos con Cardiopatías congénitas presentan un defecto cromosómico; el más frecuente la trisomía 21 o Síndrome de Down, pero también trisomias 13, 18, etc.
- Un 3% tienen defectos monogénicos mendelianos clásicos.

La teoría genética la apoya el hecho observado de mayor incidencia de Cardiopatías congénitas en gestantes con hijo previo cardíopata (6,4%) frente a gestantes sin hijo cardíopata previo (0,8%). Además, algunos estudios parecen confirmar que la impresión genética que aporta la madre al feto es superior a la que aporta el padre, de manera que si la madre es portadora de una cardiopatía, la posibilidad de que el hijo sea cardíopata es del 18%, frente al 6% si el cardíopata es el padre (12,55).

Actualmente, la teoría más aceptada es la Hipótesis **MULTI-FACTORIAL** por la cual las malformaciones congénitas están, en general, causadas por la interacción de factores genéticos y ambientales (6,12,13,14,55,56). Los factores genéticos serían del tipo de sistemas poligénicos, integrados por múltiples genes que actúan de forma aditiva y con un determinado umbral. Sobre estos factores genéticos actuarían determinados factores ambientales, en un período concreto de la embriogénesis

produciendo las malformaciones congénitas. Fraser postula la existencia de umbrales oscilantes en función de la actuación de factores ambientales y no necesariamente teratógenos. Paterson postula "umbrales múltiples" para explicar familias de anomalías con distinto grado de severidad (6).

En general, se puede asegurar que no deben existir innumerables sistemas poligénicos que controlen las malformaciones congénitas; de hecho, estudios recientes consideran que podría ser debido a un defecto de un sólo gen, modulado por hechos aleatorios.

Se acepta que (61):

* **MALFORMACIONES CONGENITAS AISLADAS** (p.e. labio leporino, paladar hendido,...) suelen ser producidas por la acción combinada de numerosos genes aditivos (sistemas poligénicos), modulada por la interacción de factores ambientales (determinación multifactorial), su riesgo de recurrencia suele ser bajo y depende de cada malformación específica, de su gravedad y del número de afectados en la familia.

* **SINDROMES POLIMALFORMATIVOS** serían debidos :

- Unos a alteraciones cromosómicas
- Otros a factores teratógenos
- Otros por expresión de un gen (dominante, recesivo).

Es frecuente observar que las malformaciones congénitas no sindrómicas tienen una clara tendencia a asociarse entre si. Esta tendencia asociativa puede interpretarse aceptando que muchas malformaciones, en apariencia aisladas, sean en realidad la expresión parcial de un síndrome polimalformativo con baja penetración del gen o agente teratógeno causal, o bien que los sistemas poligénicos responsables de las malformaciones congénitas aisladas estén imbricados entre si compartiendo ciertos elementos (15).

La HERENCIA POLIGENICA establece una serie de reglas en cuanto a riesgos de recurrencia y transmisión de las Malformaciones Congénitas (11).

- * El riesgo de recurrencia para los parientes de primer grado (1-10%) es más alto que el de la población general, siendo aproximadamente la raíz cuadrada de la incidencia de la población.

- * El riesgo disminuye en parientes más distantes.

- * El riesgo es mayor si la lesión (Cardiopatía congénita) es común que si es infrecuente, si hay varios miembros de la familia afectados o cuando la anomalía es más grave.

- * Cuando hay una incidencia desigual por sexos, el riesgo es mayor para los parientes de los afectados pertenecientes al sexo más raramente afecto.

2.2. EMBRIOLOGIA.

El desarrollo embriológico del corazón es un proceso complejo, dinámico, secuencial y progresivo. Ocurre entre la 3ª-6ª semana del desarrollo embrionario (16,17).

* PRIMERA ETAPA DE CARDIOGENESIS.

En el estadio de blástula (tras las correspondientes segmentaciones del huevo o cigoto), existen las preáreas de diferentes órganos, con una localización precisa; las cardíacas son dos y están ubicadas en el epiblasto a cada lado de la línea primitiva, en su tercio medio. Mediante movimientos morfogénicos, la blástula da origen a la gástrula.

En el estadio de gástrula tardío, las áreas cardiogénicas emigran cefalicamente, se fusionan y adoptan forma en U, denominada creyente cardiogénica.

Posteriormente, se inicia el proceso de tubulación, mediante el cual el embrión adquiere una forma cilíndrica, estando constituido por diferentes tubos. La placa cardiogénica se desplaza a una posición ventral, los primordios cardíacos se fusionan, constituyendo un conducto: el TUBO CARDIACO PRIMITIVO. Comienza a manifestarse morfológicamente el corazón.

* CAVIDADES CARDIACAS PRIMITIVAS Y TORSION DEL ASA BULBO-VENTRICULAR.

El tubo cardíaco primitivo (estadio de preasa) da origen a las distintas cavidades cardíacas primitivas, por la

aparición de diferentes surcos externos. Estas cavidades, siguiendo una dirección cefalocaudal se corresponden con:

- Cefalicamente: primordium de la porción trabeculada del Ventrículo derecho.
- Caudalmente: primordium de la porción trabeculada del Ventrículo izquierdo.

Posteriormente, el tubo cardíaco experimenta un proceso de TORSION en S a la derecha (asa-dextro), quedando constituido (Estadio de ASA)por:

- segmento ventricular:
 - cefalicamente: bulbo cordis, que dará origen al infundíbulo y porción trabeculada del ventrículo derecho.
 - caudalmente: ventrículo primitivo, que origina la porción trabeculada del ventrículo izquierdo.
- segmento atrial: los atrios (Aurícula derecha-Aurícula izquierda) constituyen el segmento caudal del corazón.

En Estadio de POSTASA, se inicia la formación de los tabiques cardíacos y aparece el bulbo aórtico (tronco) que dará origen a las grandes arterias. En este estadio del desarrollo por primera vez están presentes todas las cavidades cardíacas primitivas.

En Estadio de postasa tardio, se incorpora el cono al Ventrículo izquierdo y termina el desarrollo embriológico del corazón.

*** DESARROLLO DE LAS AURICULAS.**

Las aurículas primitivas (una derecha y otra izquierda), aparecen en estadio de asa, constituyendo el segmento caudal del corazón; con el plegamiento cardíaco, pasan a ocupar su posición definitiva postero-superior. Junto a la conformación de las aurículas, se produce el desarrollo del septo interauricular.

El septo esta formado por tabiques, y son un sistema valvular durante la vida fetal. Serían:

- Septum primum: cuyo borde inferior delimita el "foramen primum", que se cierra con tejido proveniente de los cojines endocárdicos.
- Septum secundum: crece hacia abajo en forma de semiluna y tapa parcialmente el foramen secundum, para dejar una comunicación entre las 2 aurículas (el foramen oval). Entre los 12-18 meses de vida extrauterina, el septum primum y secundum se fusionan.
- Valva izquierda del seno venoso.

Las aurículas definitivas se forman al incorporarse a la aurícula primitiva derecha el seno venoso, y a la aurícula primitiva izquierda el seno de las venas pulmonares.

*** DESARROLLO DE LOS ORIFICIOS Y DEL SISTEMA VALVULAR ATRIOVENTRICULAR.**

En estadio de asa y tras la aparición de determinados surcos (entre ellos el surco atrioventricular), se forma un

conducto que comunica ambas aurículas con el ventrículo primitivo denominándose Canal Atrioventricular. De este canal, y por proliferación de tejido mesenquimatoso, surgen los cojines endocárdicos: uno dorsal o inferior y otro ventral o superior.

El crecimiento de dichos rodetes endocárdicos anterior y posterior, al continuarse con el tabique interventricular primitivo, contribuyen al cierre del plano Auriculo-ventricular y a la separación de las válvulas tricúspide y mitral.

*** DESARROLLO DE LOS VENTRICULOS.**

Los ventrículos se configuran a partir de:

- Del cono: la cámara de salida o infundibular
- Del canal atrioventricular: la cámara de entrada
- Del primordium de ambos ventrículos: las porciones trabeculadas ventriculares.

El tabique interventricular es el resultado de la morfogénesis de estas regiones del corazón, es decir, del desarrollo de los cojines del canal atrioventricular, de las bolsas trabeculadas ventriculares y de las crestas conales.

*** DESARROLLO DE GRANDES ARTERIAS.**

El tronco común queda dividido en dos por un tabique espiral que desciende y separa los dos grandes vasos:

- La Arteria Pulmonar, que se origina en el infundíbulo del Ventrículo derecho y ocupa una posición anterior, asciende dirigiéndose hacia la izquierda y atrás, rodeando

a la aorta.

- La Aorta, nace por detras, en el ventrículo posterior o izquierdo y asciende hacia arriba y adelante.

2.3. ANALISIS SEGMENTARIO.

Dada la ambigüedad de terminología empleada para la descripción y clasificación de las Cardiopatias congénitas, y la consiguiente problemática para una ordenación sistemática de las mismas, Van Praagh y otros autores definen el concepto de "análisis segmentario del corazón" (18).

El análisis segmentario establece que el corazón esta dividido en varios segmentos principales: ventrículos, aurículas y grandes arterias. Estos segmentos serían el resultado del desarrollo embriológico de los segmentos correspondientes en el tubo cardíaco primitivo.

Mediante la descripción de las cámaras cardíacas y sus características morfológicas, interrelaciones entre ellas, posición de las mismas y la presencia o no de anomalías asociadas, se consigue una ordenación secuencial del corazón en una terminología válida para todos.

Las cavidades cardíacas se denominan segun su anatomia, independientemente de la posición que ocupen. Las

características de las cuatro cámaras cardíacas principales son:

- **AURICULA DERECHA:** externamente se reconoce por una orejuela de forma triangular, con base ancha y borde liso. Recibe las venas cavas y el seno coronario.

Al examen interno las estructuras características son: crista terminalis (separa las porciones lisa y trabeculada), músculos pectíneos, fosa oval, limbo y seno coronario. Lo más determinante es: crista terminalis y músculos pectíneos.

- **AURICULA IZQUIERDA :** externamente presenta orejuela alargada, con cuello estrecho y borde muy festoneado.

Internamente presenta superficie septal lisa, con ausencia de músculos pectíneos. En ella se abre el foramen oval.

Habitualmente recibe las 4 venas pulmonares (excepto en determinadas patologías como Retorno venoso pulmonar anómalo, en que no desembocan en ella o sólo lo hacen algunas).

- **VENTRICULO DERECHO :** externamente tiene forma triangular con base dirigida hacia arriba. Internamente presenta trabéculas endocárdicas gruesas, superficie septal totalmente trabeculada, trabécula septomarginalis (separa las cámaras de entrada y salida), músculo papilar anterior y válvula auriculoventricular tricúspide.

Predominio de la capa esponjosa del miocardio sobre la compacta.

- **VENTRICULO IZQUIERDO:** externamente forma cónica, con base dirigida hacia arriba;predominio de la capa compacta sobre la esponjosa. En el interior esta constituido por trabéculas endocárdicas finas y superficie septal lisa (en 2/3 superiores); músculos papilares grandes, bien individualizados y válvula auriculoventricular bicúspide (mitral).

Para continuar con el análisis segmentario, podemos describir los siguientes puntos:

- * Situs viscerο-atrial
- * Situs ventricular u organización del asa ventricular
- * Interrelaciones de grandes arterias
- * Conexión Atrioventricular y Ventrículoarterial
- * Descripción de defectos asociados

*** SITUS VISCERO-ATRIAL.**

El situs o sitio auricular puede definirse por:

- Identificación directa: por sus características morfológicas.

- Indirectamente: por su correlación con el resto de vísceras del organismo; así, se acepta, que la aurícula derecha siempre esta al mismo lado que el lóbulo derecho hepático y el segmento suprahepático de la vena cava

inferior (situs abdominal) y también por situs torácico (relacionado con los lóbulos pulmonares y bronquios).

Se definen tres tipos de situs viscerocranial:

- **SITUS SOLITUS**: el más frecuente y considerado como normal. Comprende:

- Aurícula morfológicamente derecha, lóbulo mayor hepático y segmento suprahepático de la vena cava inferior situados a la derecha.

- Pulmón derecho trilobulado e izquierdo bilobulado.

- Bronquio derecho corto y epiarterial (el bronquio del lóbulo superior está situado por encima de la arteria pulmonar) y bronquio izquierdo más largo e hiparterial (el bronquio principal pasa por debajo de la arteria pulmonar).

- **SITUS INVERSUS**: Aurícula morfológicamente derecha situada a la izquierda de la aurícula izquierda; el resto de órganos también presenta una imagen en espejo respecto al situs-solitus.

- **SITUS AMBIGUO**: morfología idéntica de ambas aurículas, con tendencia a presentarse de forma simétrica estructuras que habitualmente son asimétricas. Son los casos de isomerismo auricular, que pueden ser de dos tipos:

- Isomerismo derecho: las dos aurículas se parecen a la Aurícula derecha, así como los dos bronquios principales y el hígado, que se sitúa en una posición media con 2 lóbulos parecidos al derecho; también el estómago suele acercarse a la línea media

y los 2 pulmones son trilobulados.

El isomerismo derecho suele asociarse a **ASPLENIA** y casi en el 100% de los casos a Cardiopatías Congénitas del tipo de Retorno venoso pulmonar anómalo, canal AV común, DAP y otras.

- Isomerismo izquierdo: ambas aurículas tienen morfología de aurícula izquierda, los 2 bronquios se parecen al izquierdo y los dos pulmones son bilobulados.

Suele acompañarse de **POLIESPLENIA**, con múltiples bazo pequeños a ambos lados de la línea media y cerca de 50% de los casos se presenta con Cardiopatías Congénitas del tipo de **VDDS**, **CIA** o **CIV**, y otras.

* **SITUS VENTRICULAR.**

Para la localización ventricular podemos considerar:

- Punta cardíaca y dirección del eje mayor del corazón:
 - Levocardia: apex hacia la izquierda y corazón situado principalmente en el hemitorax izquierdo. Es la posición habitual en el situs-solitus.
 - Mesocardia: apex hacia la línea media.
 - Dextrocardia: apex hacia la derecha y corazón situado principalmente en el hemitorax derecho. Es la localización más común en el situs-inversus.
- Patrón coronario:

La disposición de las arterias coronarias sirve para

la localización de los ventrículos; habitualmente, la arteria coronaria descendente anterior nace de la arteria coronaria izquierda y se dispone a lo largo de la cara anterior del tabique interventricular. Si hay inversión ventricular suele nacer de la coronaria derecha.

- Situación de los ventrículos:

En condiciones normales, el ventrículo derecho se situa a la derecha y anterior al ventrículo izquierdo (esto indicaría un plegamiento a la derecha del tubo cardíaco durante la embriogénesis: D-asa).

Si el ventrículo morfológicamente derecho se situa a la izquierda del ventrículo izquierdo: L-asa.

Lo normal para el situs solitus es D-asa y para el situs inversus es L-asa.

* INTERRELACIONES DE GRANDES ARTERIAS.

Hay que considerar dos apartados:

- La relación de las grandes arterias entre sí.

Tras la partición del tronco común, se produce la separación de los dos grandes vasos: aorta y pulmonar. En condiciones normales, ambas arterias ascienden y se entrecruzan, de tal forma que la arteria pulmonar, que ocupa una posición anterior, asciende dirigiéndose hacia la izquierda y atrás, rodeando a la aorta, que nace por detras y asciende y se dirige hacia adelante; queda, por tanto, el extremo distal de la arteria pulmonar posterior al extremo distal aórtico. Se añade una nueva letra, para

significar la localización aórtica: D (Ao.derecha) y L (Ao. izquierda).

Si no se produce el entrecruzamiento de ambos vasos, y ascienden en paralelo, adoptan la configuración de TGV ó dextrotransposición.

- Conexión con los ventrículos.

Se pueden diferenciar los siguientes tipos de conexión ventriculo-arterial:

- **CONCORDANTE:** cuando el ventrículo morfológicamente derecho se conecta con la arteria pulmonar y el ventrículo morfológicamente izquierdo lo hace con la aorta. Es la situación habitual en los corazones normales, tras el entrecruzamiento de las grandes arterias.

- **DISCORDANTE:** cuando el ventrículo derecho se conecta con la aorta y el ventrículo izquierdo con la arteria pulmonar. Es la clásica transposición de grandes vasos (D-TGV, con aorta anterior y a la derecha).

- **DOBLE SALIDA VENTRICULAR:** cuando ambas arterias o una de ellas y más del 50% de la otra salen de una sola cavidad ventricular. El caso más frecuente es por incorporación de la aorta a la cámara de entrada del ventrículo derecho, constituyendo el V.D.D.S. (ventrículo derecho de doble salida).

- **SALIDA UNICA VENTRICULAR:** cuando sólo aparece un vaso saliendo de los ventrículos. Puede deberse a la no partición del tronco primitivo, persistiendo un

gran vaso o "tronco común", o por atresia de una de las dos válvulas (aórtica o pulmonar).

*** CONEXION ATRIOVENTRICULAR Y VENTRICULOARTERIAL.**

Podemos describir los siguientes tipos:

- **CONEXION AV CONCORDANTE:** cuando la aurícula derecha está conectada con el ventrículo derecho y la aurícula izquierda con el ventrículo izquierdo.

- **CONEXION AV DISCORDANTE:** cuando la aurícula derecha conecta con el ventrículo izquierdo, y la aurícula izquierda lo hace con el ventrículo derecho.

- **CONEXION AV AMBIGUA o INDETERMINADO:** es la situación que existe cuando el situs auricular es también ambiguo.

- **DOBLE ENTRADA VENTRICULAR:** se define cuando ambas aurículas conectan con el mismo ventrículo; la mayoría de autores acepta que debe aplicarse cuando más del 50% de ambas valvas auriculoventriculares conectan con un solo ventrículo.

- **AUSENTE:** cuando existe atresia de una de las válvulas auriculoventriculares, ya sea derecha o izquierda.

- **CONEXION AV UNICA:** cuando sólo existe una válvula atrioventricular común.

- **RELACION ATRIO-VENTRICULAR:** habitualmente, ya sea en corazones normales como en la mayoría de las malformaciones congénitas cardíacas, las conexiones auriculoventriculares van en paralelo, lado a lado; sin embargo, a veces se rompe la regla de la conexión entre

cámaras ipsolaterales, y las aurículas se sitúan en el lado opuesto al ventrículo con el que se conectan: se denomina entonces "criss-cross".

Los tipos de conexión ventrículo-arterial ya han sido descritos en el apartado anterior.

*** ANOMALIAS CARDIOVASCULARES ASOCIADAS.**

La descripción de defectos asociados constituye la última parte del análisis segmentario. En ella podemos describir situaciones tales como:

- Estenosis o hipoplasias
- Interrupción o atresia
- Insuficiencias valvulares
- Shunts o cortocircuitos
- Anomalías de origen, curso o distribución

Con la descripción de malformaciones asociadas se completa el análisis segmentario del corazón.

2.4 ANOMALIAS EXTRACARDIACAS ASOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGENITAS. TIPIFICACION. GRUPOS.

Las cardiopatías congénitas son frecuentes en los síndromes polimalformativos. Asimismo, casi el 70% de fetos y el 25% de niños con cardiopatías congénitas tienen alguna

malformación extracardíaca (19). El reconocimiento de estas anomalías extracardíacas, ya sean aisladas o como parte constituyente de un cuadro sindrómico específico, es de gran importancia tanto para un diagnóstico correcto y completo, como para un tratamiento lo más precoz y eficaz posible.

A pesar de existir numerosos trabajos en la literatura referidos a este problema, hay escasa uniformidad en los mismos en cuanto a: material recogido, período de tiempo evaluado, grupos de clasificación, etc.

La incidencia global de malformaciones extracardíacas en niños con cardiopatías congénitas varía ampliamente según las distintas series recogidas dependiendo de los medios de identificación; en estudios clínicos se recoge una incidencia global de un 25% (15,20,21,22,23,42,91), frente a estudios procedentes de autopsias donde puede alcanzar hasta un 45-50% (26,27) .

Algunas malformaciones extracardíacas conllevan un riesgo elevado de asociarse a cardiopatías congénitas, mientras que para otras el riesgo es pequeño (22) .

Las malformaciones extracardíacas se pueden clasificar (10):

1.- Dependiendo de la gravedad:

- Malformaciones **MAYORES**: aquellas con efecto adverso en cualquier función o aceptabilidad social del

individuo.

- Malformaciones **MENORES**: las que no tienen consecuencia médica para el enfermo. Muchas anomalías menores no son sino meras variantes, que se imbrican con la normalidad.

Es una clasificación un tanto artificiosa, pero útil, dado que algunas malformaciones consideradas como menores si pueden, a la larga, tener consecuencias patológicas para el enfermo (p.e. una válvula aórtica bicúspide, que puede con el tiempo degenerar o calcificarse y conducir a un mal funcionamiento valvular) (6).

2.- Por la localización :

- Externas
- Internas

3.- Por posibles asociaciones:

- Únicas
- Múltiples: a patrones bien definidos de malformaciones múltiples se denomina síndrome polimalformativo, cuando concurren distintas anomalías en múltiples órganos (excluyendo las anomalías complejas en un sólo órgano, p.e. Fallot).

Aunque las cardiopatías congénitas más comunes en síndromes son similares a las encontradas en la población general, ciertos fenotipos cardíacos pueden ser lo

suficientemente distintivos (aunque nunca patognomónicos) de ciertos síndromes, para tener utilidad a la hora de precisar el diagnóstico.

Los síndromes malformativos pueden clasificarse por su etiología en (19):

*** ANOMALIAS CROMOSOMICAS:**

En los estudios más recientes se han detectado anomalías cromosómicas en el 13% de recién nacidos con cardiopatías congénitas (30), llegando al 19% en abortos espontáneos y muertes fetales (19).

Hay patrones específicos de cardiopatías congénitas en algunos síndromes cromosómicos. Los más llamativos por su frecuencia e incidencia son :

- **Síndrome de DOWN** (trisomía 21): casi el 40% de pacientes con este síndrome tienen una Cardiopatía congénita (28) con frecuencias algo mayores en estudios de necropsia, hasta un 56% (29). Casi el 40% presentan canal AV completo.

Otras Cardiopatías Congénitas frecuentes en este síndrome son CIA, Tetralogía de Fallot, etc.

- **Síndrome de Edwards** (trisomía 18): casi el 100% de casos presenta Cardiopatía congénita siendo las más frecuentes CIV, T. Fallot, VDDS, displasia nodular polivalvular congénita.



- **Síndrome Patau** (trisomía 13): casi el 80% casos, destacando por su elevada frecuencia CIV, CIA tipo O. secundum, PDA, ..

- **Síndrome Turner** (45,XO): se encuentran Cardiopatías congénitas en casi el 75% de los fetos, y en el 35% de pacientes con este síndrome, siendo típicas las lesiones obstructivas de cavidades izquierdas (Coartación de aorta, E.Ao, válvula aórtica bicúspide, ..).

- **Otros:** trisomía 9, S. de Miller-Dieker (delección 17), trisomía 22 (S. ojo de gato), etc.

* **DEFECTOS GENETICOS** : corresponderían a síndromes con herencia mendeliana, tipo dominante, recesivo o autosómica.

- Autosómica Dominante: Síndrome Noonan (50-80 % de Cardiopatía congénita destacando la Estenosis valvular pulmonar, CIA, ..), Síndrome LEOPARD, Síndrome Holt-Oram, Síndrome Alagille y otros.

- Autosómica recesiva: Ellis-van Creveld (50% Cardiopatía congénita, tipo aurícula común, CIA primum, CIA secundum, ..), Síndrome Saldino-Noonan, Síndrome Fanconi, Síndrome Carpenter, ..

* **FACTORES AMBIENTALES** : agentes químicos, infecciones y determinadas enfermedades maternas, se relacionan como causales de varios síndromes malformativos, que incluyen cardiopatías congénitas. Se pueden destacar :

-Embriopatía por Rubeola: es el prototipo de

teratógeno viral. La infección en el primer trimestre del embarazo puede causar abortos en 50% de fetos infectados y otras malformaciones en 70% de los restantes (22).

Entre las C. congénitas destacan: DAP (58%), CIV, T. Fallot y Estenosis pulmonar.

- Embriopatía diabética: hay mayor incidencia (aproximadamente 8 veces superior) de malformaciones mayores en hijos de madres diabéticas

insulindependiente. El riesgo de C. congénitas es 3-4 veces superior a la población general, destacando CIV, cardiomiopatía hipertrófica, TGA, ..

- Fenilcetonuria materna: hay C. congénitas en 12-16% de casos, y son más frecuentes con niveles muy elevados de fenilalanina materna. Destaca la T. Fallot como la Cardiopatía congénita más común en estos niños.

- Síndrome alcohólico fetal: se describen Cardiopatía congénita en casi 30-40%, destacando CIV y CIA. Otras drogas reconocidas como teratógenas son: hidantoína (5-10% de Cardiopatía congénita sin predominio de ningún tipo específico), el ácido valproico (20% de Cardiopatía congénita en monoterapia, frente a un 35% si se usa en tratamiento combinado con otros anticonvulsivos), talidomida, ácido retinoico, anticonceptivos orales, etc..

* **SINDROMES DE ORIGEN DESCONOCIDO** : incluye determinados síndromes, que aunque suelen ser esporádicos, se vinculan a veces con anomalías cromosómicas y presentación familiar.

- Síndrome de WILLIAMS: hay C.C en 80%, destacando como más significativas la estenosis aórtica supravalvular y la estenosis pulmonar supravalvular.

- Síndrome de Lange: 30% Cardiopatía congénita (alta incidencia de CIV).

- Síndrome de Rubinstein-Taybi: 25% Cardiopatía congénita sin predominancia de ningún tipo.

* **SINDROMES DE HETEROGENEIDAD ETIOLOGICA**: comprende determinados grupos de malformaciones de etiología variada (cromosómica, genética, por factores ambientales o de aparición esporádica sin causa identificable).

- Síndrome de DIGBORGE: comprende un grupo de malformaciones por defecto del desarrollo de los arcos branquiales 3° y 4°, con alteraciones tímicas, paratiroides, faciales y Cardiopatías congénitas (95% de los casos, tronco arterioso, T.Fallot e interrupción del arco aórtico).

- Síndrome VACTERL: asocia malformaciones vertebrales, anales, cardiopatías (75%, CIV, CIA, DAP, Co. AO), anomalías traqueoesofágicas, renales y de extremidades.

- Relación CHARGE: incluye coloboma, defectos cardíacos (60%, conotrunculares y del arco aórtico), atresia de coanas, retraso mental, genitales

hipoplásicos y alteraciones auditivas.

Por órgano o sistema, existe variabilidad entre los distintos autores, según el tipo de estudio realizado, sobre cual es el órgano principalmente afecto en el caso de malformaciones extracardíacas asociadas a cardiopatías congénitas. Para algunos (Greenwood, Wallgren y otros) las más frecuentes son las musculoesqueléticas (91), con frecuencias que oscilan entre 8,8% (para Greenwood) al 16% (para Wallgren) (20,21,23,24,131); para otros las más frecuentes son las gastrointestinales, seguidas de las genitourinarias, musculoesqueléticas y del SNC (15).

En nuestro medio, en el **ECEMC (ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS)** (31) que recoge 564.616 recién nacidos vivos desde 1.976-1.986, y recién nacidos muertos desde 1.980-1.986, con una incidencia global de 2% de malformaciones al nacimiento y de un 6,4% en recién nacidos muertos, se reflejan las malformaciones de extremidades como las más frecuentes, seguidas de malformaciones faciales y genitourinarias. En este estudio, que presenta sus limitaciones (sólo recogen RN durante los 3° días de vida, escaso número de autopsias y por tanto, infravaloración de todos los defectos congénitos de órganos internos, p.e. cardiovasculares) se hace una clasificación global primaria en:

- Defectos congénitos aislados: 74,5%
- Defectos congénitos múltiples: 25,5%

Estas cifras, referidas a RN vivos, se invierten en RN muertos, donde el porcentaje de malformaciones múltiples alcanza el 54% y las malformaciones aisladas el 46% (7).

Al nacimiento, la mayoría de autores insisten en el reconocimiento de "malformaciones menores" externas como indicativas de morfogénesis alterada, y como signo de alarma para la detección de patrones malformativos globales, ya sean sindrómicos o no sindrómicos. En el estudio de Emerit (60), se encuentran malformaciones menores externas en 25% casos, frente a un 42% del estudio de Kramer. En el "Madison Study" (Marden et al) que compara niños con cardiopatías frente a niños sanos, la incidencia de malformaciones menores es del 29% en niños cardíopatas, frente al 13% en niños sanos (21).

En el estudio de Baltimore (Baltimore-Washington Infant Study), donde se recogen entre 1.981-84 1.527 niños afectados de cardiopatías congénitas hasta el primer año de vida (con diagnóstico confirmado por Ecocardiografía, cateterismo, cirugía o necropsia), se destaca la importancia de problemas asociados a las cardiopatías congénitas :

- Casos de niños fallecidos en los cuales se realizó autopsia: 2/3 partes de ellos tenían una o más malformaciones no cardíacas, algunas muy severas, que condicionaron un rápido fallecimiento (27).
- La incidencia de síndromes hereditarios y asociaciones de anomalías extracardíacas es 12 veces más frecuente en niños con cardiopatías congénitas

(7,4%) que en casos control (0,6%) (32).

En el estudio NERICP (New England Regional Infant Cardiac Program) (91) que incluye 2.251 niños con cardiopatías congénitas hasta el primer año de vida (y con un alto índice de diagnósticos confirmados por autopsia), se resalta la asociación con malformaciones extracardíacas en un 28 % de los casos, de los cuales aproximadamente la mitad tienen más de una anomalía. De ellos, un 20 % presentan Anomalías extracardíacas severas, con un 30 % de estas correspondiendo a Síndrome de Down.

2.5. CLASIFICACION DE LAS CARDIOPATIAS CONGENITAS.

Hay varios tipos de clasificación de las Cardiopatías congénitas. Podríamos diferenciar dos grandes grupos :

- C. clínico-fisiológicas: donde se atiende a determinadas características principales, tales como presencia/ausencia de cianosis y repercusión en la vascularización pulmonar (aumentada, disminuida o normal) (33,34).

- C. anatomo-embriológicas: que consideran las alteraciones estructurales en función del trastorno que presumiblemente las origina, lo que facilita el diagnóstico de malformaciones complejas (19,35,36.37).

*** C. CLINICO-FISIOLOGICAS:**

- **Cardiopatía congénita con AUMENTO DE VASCULARIZACION PULMONAR.**

- SIN CIANOSIS :

Cortocircuitos izquierda-derecha: CIA, CIV, DAP, DVPAP, canal AV, ventana aortopulmonar.

- CON CIANOSIS: TGV, Truncus, VDDS, corazón univentricular, DVPAT, aurícula única, cor triatriatum, HCI, atresia mitral.

- **Cardiopatía congénita con DISMINUCION DE VASCULARIZACION PULMONAR.**

- CON CIANOSIS:

- Tetralogía de Fallot

- Atresia tricúspide

- Atresia pulmonar

- Ventrículo único con estenosis pulmonar

- **Cardiopatía congénita con VASCULARIZACION PULMONAR NORMAL (Y SIN CIANOSIS).**

- Obstrucción salida VD: Estenosis pulmonar (con septo íntegro y sin CIA).

- Obstrucción salida VI: Coartación de aorta, Atresia o estenosis aórtica.

- **Cardiopatía congénita con OBSTRUCCION AL FLUJO VENOSO PULMONAR.**

- Retorno venoso pulmonar anómalo

- Estenosis o atresia mitral

- Cor triatriatum

* C. ANATOMO-EMBRIOLÓGICAS: para el objetivo de este trabajo, que es el estudio de las malformaciones asociadas a las cardiopatías congénitas, es más útil reseñar este tipo de clasificación basada en mecanismos de alteración embrionarios y que considera a las c. congénitas como "familias" más que como lesiones individuales.

- ANOMALIAS DE LA MIGRACION CELULAR: mientras que algunas partes del corazón provienen de la proliferación de células presentes en el tubo cardíaco, otras regiones (tales como el tracto de salida de la pulmonar y de la aorta, y el septo de separación aórtico-pulmonar) se originan de células extracardíacas, localizadas en los arcos branquiales y en la cresta neural. Anomalías en la migración de estas células pueden producir:

- Tabicación conotroncular anormal:

- Tronco arterioso

- Ventrículo derecho con doble salida (con/sin estenosis pulmonar)

- Tetralogía de Fallot (con/sin atresia pulmonar)

- Ventana aortopulmonar

- CIV (tipo 1, subarterial, supracristal, de tipo mala alineación).

- Aumento de la separación mitral-aórtica

- Posición anormal del cojinete conotroncular:

- D-TGA
- Defectos del arco branquial :
 - Arco aórtico interrumpido, tipo B
 - Doble arco aórtico
 - Arco aórtico derecho con ramificación en espejo
 - Arteria subclavia aberrante

- **RIEGO INTRACARDIACO ALTERADO:** el corazón es el primer órgano que funciona durante el desarrollo embrionario. Las contracciones de este corazón primitivo producen una presión sanguínea y un volumen de sangre que permite el desarrollo de las cavidades cardíacas y del sistema cardiovascular.

Alteraciones a este nivel pueden producir:

- CIV (tipo 11, membranosa)
- Persistencia del ductus arterioso
- Lesiones de cavidades izquierdas:
 - Hipoplasia de corazón izquierdo
 - Coartación de aorta
 - Estenosis de la válvula aórtica
 - Válvula aórtica bicúspide
 - Arco aórtico interrumpido, tipo A
- Obstrucción de corazón derecho:
 - Comunicación interauricular, tipo secundum
 - Estenosis de la válvula pulmonar
 - Válvula pulmonar bicúspide
 - Atresia pulmonar (con septo íntegro)

- **ANOMALIA POR MUERTE CELULAR**

- Comunicación interventricular (tipo IV, muscular)
- Anomalía de Ebstein

- **ANOMALIA DE MATRIZ EXTRACELULAR**

- Anomalía de cojinete endocárdico:
 - Defectos de cojinetes (completos, transicionales)
 - Comunicación interventricular (tipo III, tipo conducto)
 - Comunicación interauricular, tipo primum
 - Displasia valvular (aórtica, pulmonar)

- **ANOMALIA DIRIGIDA DEL CRECIMIENTO CELULAR**

- Conexiones venosas pulmonares anómalas:
 - Completas
 - Parciales
 - Aurícula común
 - Corazón triauricular

- **DEFECTOS DE SITIOS Y FLEXION**

- Heterotaxia
 - Situs inversus total
 - Isomerismo derecho (complejo de asplenia)
 - Isomerismo izquierdo (complejo de polisplenia)
- Flexión:
 - Transposición L

2.6. INCIDENCIA DE LAS CARDIOPATIAS CONGENITAS.

* INCIDENCIA GLOBAL.

La incidencia global de defectos congénitos, y de cardiopatías congénitas es difícil de precisar, y algunos factores hacen que la estimación sea menor de lo real.

Va a depender, entre otros, de:

- Métodos de detección perinatal y seguimiento de la población afectada. Así, la incidencia es mayor en países desarrollados que subdesarrollados, e incluso con sistemas médicos adecuados, sólo el 40-50% de cardiopatías congénitas se diagnostican en la primera semana tras el nacimiento y el 50-60% al mes de vida extrauterina (11). Si la incidencia de defectos congénitos se cifra entre 0,5-1%, si se usan métodos diagnósticos precisos en hospitales, la incidencia abarca 2-4% (54,57,58) y si se vigilan varios años el total puede llegar al 10% (1,53).
- Dado que múltiples defectos congénitos se manifiestan en período de embrión o feto y desencadenan un "aborto" espontáneo, la incidencia total de defectos congénitos aumenta significativamente en mortinatos y productos abortados (9,15,59,104,114). El 15-20% de embarazos terminan en abortos espontáneos; de ellos, aproximadamente la mitad presentan malformaciones graves, entre las cuales el 50% correspondería a anomalías cromosómicas (38,62,115,143).

La incidencia total de c. congénitas al parecer es de 5-10 veces mayor en mortinatos que en recién nacidos vivos (11,34,55), y en líneas generales, tienen mayor frecuencia de cardiopatías complejas (39).

A pesar de la gran variabilidad de cifras entre los distintos autores, se acepta que el 3% aproximadamente de los recién nacidos presenta malformaciones congénitas mayores (9,10,48,59,61,62), y de estos, la tercera parte tienen C. congénitas (38). Por tanto, la incidencia media de Cardiopatía congénita se sitúa entre 3-8 por mil (6,11,12,34,35,40,41,42,48, 49,55,96).

En nuestro medio, la incidencia de malformaciones congénitas presenta unos valores de 1,95% en recién nacidos vivos, y las cardiopatías tienen una incidencia del 1% (3,7,43).

La importancia de detección, seguimiento y conocimiento de factores etiológicos de los defectos congénitos (y en particular de las C. Congénitas), lo justifica el hecho de que en el primer año de vida, las Malformaciones Congénitas son responsables del 29,6% de la mortalidad, y las cardiopatías están presentes en el 8% de las causas de muerte (3).

La alta incidencia del riesgo congénito y perinatal (como causa de mortalidad) hace que en nuestro medio la mortalidad infantil se nutra básicamente de la mortalidad neonatal: un 67% de la mortalidad infantil (3).

*** INCIDENCIA POR TIPOS DE Cardiopatía congénita**

En países con predominio de raza blanca, 8 cardiopatías congénitas representan alrededor del 80% del total de casos (6). Estas cardiopatías "MAYORES" son : CIA, CIV, ESTENOSIS VALVULAR PULMONAR, ESTENOSIS AORTICA, TETRALOGIA DE FALLOT, TRANSPOSICION DE GRANDES VASOS, DUCTUS ARTERIOSO PERMEABLE y COARTACION DE AORTA (6,55).

La lesión más común es el defecto septal ventricular (11,14,21,49), pero su frecuente cierre espontáneo hace que la incidencia disminuya rapidamente: aproximadamente un 16%, y hasta el 30-40% (según algunas series) (11).

La frecuencia relativa de estos 8 tipos más comunes (referidas como porcentajes dentro del total de Cardiopatía congénita) (6,14,41,56) :

CIV	16%
CIA	7-12%
E.Pulm.	7%
T. Fallot	15%
TGV	5%
E.Aort.	5%
Co. Aorta	5%
DAP	10%

Otras cardiopatías a añadir (si el material procede de

autopsias) serían: Canal AV completo, Atresia pulmonar, Hipoplasia de cavidades izquierdas,...

2.7. ASPECTOS DIAGNOSTICOS.

Como comentamos anteriormente, las **MALFORMACIONES CONGENITAS** constituyen causas aún no resueltas de morbi-mortalidad infantil, siendo la causa principal en países desarrollados (1,2,3,4,7,31, 150). A pesar de haberse producido grandes avances científicos en el diagnóstico prenatal, no ocurre de forma paralela a los avances terapéuticos, que aún siguen presentando importantes limitaciones (117). Sin embargo, el acercamiento a un diagnóstico prenatal lo más preciso posible es de vital importancia, ya que permite adecuar las posibilidades terapéuticas y coordinar un plan eficaz en cuanto a cuidados obstétricos de la embarazada y posteriormente, del recién nacido (22).

Los métodos diagnósticos principales que estudian al feto son:

- **ULTRASONIDOS**: son un método no invasivo, que se ha impuesto como uno de los medios diagnósticos de mayor relevancia (61,151). Debe formar parte de la asistencia prenatal de todo embarazo, con beneficios bien reconocidos. Permite obtener información sobre la cantidad de líquido

amniótico, localización y características placentarias, biometría, morfología externa e interna, anomalías fetales, ... De particular importancia es su capacidad diagnóstica de las displasias esqueléticas y malformaciones viscerales, cardíacas, renales y digestivas (117), pudiéndose detectar (con la ecografía de alta resolución de tiempo real) aproximadamente el 80 % de todas las anomalías fetales estructurales mayores (152). La presencia de determinadas malformaciones (que como hemos visto a lo largo de este trabajo tienen una alta asociación con las cardiopatías congénitas), deben alertar al ecografista, en la búsqueda de anomalías cardíacas mediante la realización de una ecocardiografía fetal detallada (22). Además, en casos de hijo previo con alguna cardiopatía congénita ó padres portadores de cardiopatía, dado que hay un riesgo de recurrencia entre 2-5 % ó incluso cifras superiores para determinadas lesiones (11,32,55,56,59,153), también estaría indicado la realización de una ecocardiografía fetal minuciosa (12).

En período fetal o intraútero, los embarazos que se complican con un crecimiento anómalo, ya sea excesivo (polihidramnios, hijo de madre diabética,..) o escaso (CIR, oligoamnios) deben ser incluidos como de riesgo para las anomalías congénitas, a veces como parte constituyente de un cuadro sindrómico. Por ejemplo, de causa frecuentemente inmune, la ascitis fetal, un derrame pleural aislado o un hidrops fetal, deben hacer descartar cardiopatías con insuficiencia valvular importante (tipo Ebstein, canal AV completo).

En los casos en que se sospeche sufrimiento fetal, el estudio con Doppler del flujo de la arteria umbilical es muy útil, ya que cambios en la morfología de la onda de flujo a ese nivel, puede ser el primer signo de sufrimiento fetal (51).

Otros métodos de visualización fetal (tales como la fetoscopia, y la resonancia nuclear magnética) sólo tienen algunas indicaciones precisas.

- **OBTENCION DE MUESTRAS DE TEJIDO FETAL** (por amniocentesis, biopsia corial, sangre fetal del cordón umbilical, biopsia percutánea y de otros órganos). La **AMNIOCENTESIS** es el método más usado para la detección de los trastornos genéticos, dado que permite la realización de cariotipo, análisis del DNA, determinación de alfa-feto proteína y estudios específicos para algunos errores innatos del metabolismo (61,151). Sus indicaciones principales son (117): sospecha de anomalías cromosómicas (hijo anterior afecto de una cromosomopatía, familiares cercanos afectados ó alguno de los progenitores, alta edad materna, CIR simétrico,..) (150) ó anomalías bioquímicas.

En casos de mortinatos y fetos muertos malformados, es muy importante la realización de estudio necrópsico completo, para determinar la causa de la muerte, el riesgo de recurrencia y la posibilidad de realizar exploraciones prenatales específicas en embarazos futuros (61,143). Además, está indicado definir el cariotipo, detectar títulos o hacer cultivos virales

apropiados (si se sospecha una infección TORCH), y cultivos de fibroblastos (si se sospecha enfermedad de depósito) (104).

Con la información suministrada por el diagnóstico prenatal conseguimos (117):

- Información científica y clínica de los defectos congénitos, posibilitando un mayor conocimiento de los factores etiológicos, patogénicos y fisiopatológicos, para el establecimiento de una terapia eficaz en un futuro.
- Identificación precoz de enfermedades con posibilidades de tratamiento "in útero" o en el período neonatal inmediato.
- Posibilidad de interrupción del embarazo en casos de malformaciones inviábiles o con deficiencias intensas.
- Establecimiento del índice de recurrencia de una anomalía determinada (para consejo genético).

La morbi-mortalidad fetal, neonatal y materna, así como las múltiples malformaciones congénitas y defectos al nacimiento, por su frecuencia, consecuencias y secuelas, deben considerarse problemas de salud pública. Para disminuir estos altos índices de morbi-mortalidad, así como el elevado porcentaje de malformaciones congénitas, se requieren acciones específicas de prevención y tratamiento, que deberán sustentarse en la investigación, formación y capacitación de recursos, atención médica especializada y asistencia social (62).

Debe fomentarse la unificación de criterios diagnósticos y registros adecuados (154,155,156), y crear grupos de trabajo eficaces (tales como el E.C.E.M.C), para elaborar series estadísticas lo más amplias y completas posibles, que nos acerquen a la verdadera magnitud del problema, dada su importancia sanitaria y social.

3. MATERIAL Y METODOS

3. MATERIAL Y METODOS

3.1. POBLACION ESTUDIADA.

Para llevar a cabo este trabajo, se ha realizado un estudio retrospectivo desde el año 1980 hasta 1993, de todas las autopsias realizadas en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

De un total de 2.463 autopsias, se estudian 237 casos de cardiopatías congénitas entre un total de 779 autopsias infantiles, todas ellas procedentes de niños fallecidos en el Hospital Infantil y Centro Maternal Virgen del Rocío.

En todos los casos se realizó estudio necropsico completo, con especial atención al bloque cardio-pulmonar, siguiendo el protocolo de autopsia realizado habitualmente en el Servicio de Anatomía Patológica del HUVR. y se extrajo un resumen de la historia clínica (destacando determinados parámetros).

3.2.METODOS.

El protocolo de autopsia incluye los siguientes apartados:

- Hoja de diagnósticos finales
- Resumen de la historia clínica
- Descripción macroscópica
- Diagnósticos provisionales macroscópicos
- Descripción microscópica
- Informes complementarios
- Resumen y conclusiones

De la historia clínica se extraen todos los datos posibles, tales como antecedentes familiares, tipo de enfermedad, exámen físico,...

La descripción Macroscópica se realiza a dos niveles :

- ASPECTO EXTERNO.

Se reseñan todos los datos encontrados según el siguiente orden: **CABEZA** (cuero cabelludo, color del pelo, tamaño de fontanelas y perímetro cefálico, ojos, pabellones auriculares, boca, nariz y alteraciones de piel)-**CUELLO-TORAX** (perímetro torácico, coloración,...)-**ABDOMEN** (forma, cicatrices, circulación superficial, palpación de visceromegalias y masas)-**GENITALES EXTERNOS** (forma y tamaño, descripción según se trate de masculino o femenino)-**EXTREMIDADES** (alteraciones en la estática, número de dedos, masas musculares, postura,...)-**COLUMNA Y REGION LUMBAR** (deformidades, palpación de apófisis,...).

- ASPECTO INTERNO.

CRANEO (cráneo óseo, meninges, LCR, encéfalo, vasos

cerebrales, senos craneales; se incluyen globos oculares, glándula lacrimal y oídos).

CAVIDAD TORACICA: tras la extirpación de los órganos del tronco (23), se procede según las recomendaciones en casos de Cardiopatías Congénitas(24): se conserva el bloque cardio-pulmonar íntegro con la aorta, se extraen los coágulos de las cavidades cardíacas y se inyecta formol en el interior del corazón y aorta, atándose todos los vasos que salen o entran, para el mantenimiento de la forma cardíaca.

Se mantienen sumergidos en formol 3 o 4 días previo a su apertura. La solución neutra tamponada de formalina, utilizada para la conservación de las piezas se consituye con:

- Formaldehido al 37-40% 100 cm3.
- Agua destilada 900 cm3.
- Fosfato sódico monobásico 4 gr.
- Fosfato sódico dibásico 6,5 gr.

De esta forma se obtiene una solución de formaldéhido a pH 7.0, que es un fijador muy valioso, ya que detiene la autolisis postmortem y permite mantener las piezas con una maleabilidad suficiente para su examen posterior.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico mediante autopsia de las C. congénitas es macroscópico, siendo el estudio histológico complementario al primero.

La apertura del corazón se realiza siguiendo la corriente

sanguínea (44,45,46) :

- Para las cavidades derechas se corta desde la vena cava inferior hasta la cava superior, añadiéndose un corte adicional para abrir la aurícula derecha. Después, a través de la válvula tricúspide se continua hasta el ventrículo derecho por la parte posterior del tabique interventricular, continuando por el borde anterior del tabique, hasta llegar a la válvula pulmonar, ductus (si permanece abierto) para finalizar en la aorta descendente torácica.

- Para las cavidades izquierdas se empieza con un corte longitudinal en el techo de la aurícula que se completa en los extremos con un corte en "T" para visualizar las venas pulmonares. Después se continua cortando la válvula mitral y por el borde libre del ventrículo izquierdo se llega hasta la punta. Se sigue hasta alcanzar la válvula aórtica, aorta ascendente y cayado, hasta contactar con el corte anterior del ductus y aorta descendente.

En determinadas cardiopatías, deben realizarse modificaciones para la mejor visualización de las anomalías que presentan.

Una vez que se ha procedido a la conservación de las piezas y a su posterior apertura y examen, se procede a su clasificación según los parámetros definidos en el apartado del Análisis Segmentario.

Siguiendo con la CAVIDAD TORACICA: se detallan cavidad pleural y pleura, timo, cavidad pericárdica, VIAS AEREAS SUPERIORES (laringe, traquea y bronquios), PULMONES (peso, coloración, contaje de los lóbulos,..).

GRANDES VASOS (Aorta, Arteria pulmonar, venas cavas y venas pulmonares, y otros vasos periféricos no incluidos en los apartados anteriores).

CAVIDAD ABDOMINAL (relación entre las vísceras, peritoneo, retroperitoneo y mesenterio).

TRACTO GASTROINTESTINAL (esófago, estómago, duodeno, intestino delgado y grueso, apéndice, recto y ano).

HIGADO, VESICULA Y VIAS BILIARES, PANCREAS, BAZO Y SUPRARRENALES.

RIÑONES Y VIAS URINARIAS (pelvis renales, vejiga, ureteres,..).

APARATO GENITAL: FEMENINO (vagina, cervix, útero, trompas, etc..) o MASCULINO (testículos, pene, epidídimo,..).

SISTEMA LINFATICO (ganglios linfáticos profundos, conducto torácico,..).

MEDULA OSEA (sin referirse al aparato locomotor).

APARATO LOCOMOTOR: huesos, músculos y articulaciones.

TEJIDOS BLANDOS. PLACENTA.

La descripción Microscópica sigue el mismo orden referido anteriormente para la descripción macroscópica, incluyendo, en determinados casos, el uso de tinciones especiales o determinados procedimientos histoquímicos.

En los Informes Complementarios se citan los resultados procedentes de exámenes microbiológicos, químicos, procedimientos especiales, relación de cortes histológicos, etc.

Para este estudio, tanto el diagnóstico del tipo/tipos de anomalías extracardíacas encontradas, así como de las cardiopatías congénitas, en la mayoría de los casos se ha efectuado mediante estudio macroscópico de las piezas, refiriéndose en el apartado de Descripción Macroscópica todos los hallazgos encontrados en cada órgano correspondiente.

3.3. PARAMETROS UTILIZADOS. VARIABLES.

De todos los casos revisados se han recogido un total de 34 variables en cada uno, estando en la mayoría de ellos todos los datos reflejados en el resumen de la historia clínica y en el protocolo de autopsia. Para su procesamiento y estudio posterior, se han registrado cada caso en forma de "fichas" individuales que incluían todas las variables estudiadas.

Algunos datos son clínicos, tales como peso, sexo, edad materna, paridad, etc.. y otros son anatómo patológicos, tras la realización del estudio necrópsico, como tipo de cardiopatía congénita, anomalías extracardíacas, etc.

Las variables y todas sus categorías posibles se han estructurado de la siguiente manera :

V1. CASO (Número de autopsia-Número de casos): total de casos 237.

V2. SEXO: - Varón
- Hembra

V3. EDAD GESTACIONAL : dentro de esta variable cualitativa se han diferenciado 5 categorías que son :

- Menos de 30 semanas (gran inmaduro)
- De 30 a 37 semanas (prematuro)
- De 37 a 42 semanas (recién nacido a término)
- Más de 42 semanas (recién nacido postérmino)
- Desconocido(en esta variable y en las siguientes hemos reseñado dentro del apartado "desconocido" los casos donde no constaban los datos requeridos ni en la historia ni en el protocolo de autopsia).

V4. PESO AL NACER : también se han diferenciado 5 categorías posibles :

- MBP (muy bajo peso, entre 750-1500 gr)
- BP(bajo peso, entre 1500-2500 gr)
- PAEG(peso adecuado para su edad gestacional, entre 2500-4500 gr)
- GEG (grande para su edad gestacional, macrosómico, más de 4500 gr)
- Desconocido

V5. EDAD MATERNA: se han agrupado en 4 categorías :

- Menor de 25 años

- De 25 a 35 años
- Mayor de 35 años
- Desconocida

V6. PARIDAD : clasificada en 4 clases :

- Primípara
- Secundípara-Tercípara
- Gran múltipara
- Desconocida

V7. EDAD EN DIAS: divididas en 5 categorías :

- De 0 a 7 días (incluyendo los RN fallecidos)
- De 8 a 31 días
- De 2 meses a 1 año
- Mayores de 1 año
- Desconocido

V8. TIPO DE CARDIOPATIA CONGENITA: cada caso se ha clasificado, tras su estudio necrópsico, como recomiendan la mayoría de autores por la lesión de mayor importancia clínica y anatómica (19). Los casos con repercusiones clínicas similares se han agrupado en determinados tipos, y en el caso de presentarse varias cardiopatías juntas se han reseñado como "asociaciones" teniendo en cuenta la lesión principal.

Se han diferenciado los siguientes tipos de Cardiopatía congénita :

1. DEFECTO SEPTAL VENTRICULAR (CIV) .

Aquí se incluyen todos los casos con CIV, es decir, presencia de un orificio en el tabique interventricular, sea cual sea su tamaño, forma, o

número (únicos o múltiples).

2. DEFECTO SEPTAL AURICULAR (CIA).

Se incluyen todos los defectos del tabique interauricular que no sean el foramen oval competente.

3. ESTENOSIS O ATRESIA PULMONAR (CON SEPTO INTEGRO).

A pesar de considerarse como dos cardiopatías congénitas distintas, las hemos agrupado dado que los casos de estenosis pulmonar en nuestra serie son graves y tienen repercusiones clínicas similares. Se incluyen todos los tipos de estenosis, ya sean a nivel valvular, infundibular o en ramas periféricas.

4. TETRALOGIA DE FALLOT.

Aquí se engloban los casos con estenosis o atresia pulmonar, defecto septal ventricular, dextroposición aórtica (aorta acabalgada) e hipertrofia de ventrículo derecho.

5. CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE.

Dado que la permeabilidad funcional del ductus se mantiene en las primeras horas de vida y por algún tiempo en RN prematuros, se han incluido en este tipo los casos de DAP sin signos anatómicos de cierre, clínica compatible y RN, en caso de prematuridad, de más de 15 días de vida.

6. CANAL AURICULOVENTRICULAR COMUN.

Se recogen aquí todos los casos de CAVC, ya sean completos (con válvula AV común) o incompletos (con 2 válvulas AV).

7. TRANSPOSICION DE LAS GRANDES ARTERIAS (TGA).

Incluye los casos en que la relación ventrículo-arterial está invertida, con todas sus variantes posibles: con septo íntegro, con otras anomalías cardíacas (CIV, EP, ..) y los casos de L-TGA (o Transposición corregida (discordancia ventrículo-arterial e inversión ventricular).

8. OBSTRUCCION EN TRACTO SALIDA DEL VENTRICULO IZQUIERDO.

Se engloban dentro de este grupo distintas cardiopatías que clínica y hemodinámicamente se comportan de manera similar. Son: Estenosis aórtica (valvular, subaórtica ó supravalvular), Coartación aórtica, y S. de Shone (CoA con EA y Estenosis Mitral por válvula mitral en paracaídas).

9. SINDROME DE HIPOPLASIA DE CAVIDADES IZQUIERDAS (HCI).

Este síndrome describe un ventrículo izquierdo pequeño, con hipodesarrollo de las válvulas mitral y aórtica, en forma de estenosis (mitral/aórtica o ambas) o de atresia (de una o de las dos válvulas).

10. VENTRICULO UNICO (CORAZON UNIVENTRICULAR).

Se incluyen los casos en que ambas válvulas auriculoventriculares se conectan a una cavidad ventricular o ventrículo dominante y el ventrículo opuesto queda representado como una cámara infundibular rudimentaria.

11. VENTRICULO DERECHO DE DOBLE SALIDA (VDDS).

Son los casos en que ambas grandes arterias nacen total o casi totalmente por encima del ventrículo derecho. Suele asociarse a otras anomalías cardíacas (CIV, EP, ...).

12. TRONCO ARTERIOSO COMUN (TAC).

Se caracteriza por la existencia de un vaso arterial único, que nutre las circulaciones sistémica, pulmonar y coronaria.

13. RETORNO VENOSO PULMONAR ANOMALO.

Se incluyen los casos con drenaje anómalo TOTAL (toda la circulación venosa pulmonar se drena en conductos venosos sistémicos) ó PARCIAL (algunas venas pulmonares drenan en la aurícula derecha o en sus tributarias venosas).

14. MIOCARDIOPATIAS.

Incluye todas las miocardiopatías consideradas primarias, ya sean dilatadas, hipertróficas o restrictivas.

15. OTRAS.

En este apartado se han clasificado determinadas cardiopatías de infrecuente presentación tales como: agenesia de vena cava, tumores cardíacos primarios, enfermedad de Uhl (aplasia de la pared libre del VD), etc.

16. ASOCIACIONES.

Se incluyen en esta apartado los casos en que se agrupan varias cardiopatías, destacando alguna como

lesión principal.

V9. Hemos reseñado una variable independiente como TIPO TEXTO C. CONGENITA, para describir con más precisión los casos de asociaciones de varias cardiopatías, introduciendo un índice de hasta 30 caracteres posibles.

V10. PRESENCIA/AUSENCIA DE ANOMALIAS EXTRACARDIACAS:

-CC CON AEC

-CC SIN AEC

V11. NUMERO DE ANOMALIAS EXTRACARDIACAS.

En esta variable se cuantifican el total de AEC encontradas en cada caso, independientemente de su localización, y se reseñan en los siguientes apartados.

V12. SINDROMES POLIMALFORMATIVOS: SI/NO.

Se reseñan como síndromes los casos de agrupaciones de malformaciones según un patrón ya establecido y reconocido, como p.e. Síndrome VACTERL, Síndrome DiGEORGE, etc.

Se han considerado aparte, por su frecuencia, los casos de cromosopatías (variable 13) y sus tipos (Down, Edward, Patau, ...: variable 14).

V15. MALFORMACIONES MENORES EXTERNAS: SI/NO

Dentro de este grupo (V.16) se incluyen pequeñas malformaciones, tales como rasgos dismórficos, sindactilia, polidactilia, pies en mecedora, etc.

V17. MALFORMACIONES FACIALES :SI/NO.

Incluye (V.18) malformaciones de mayor envergadura, como cataratas congénitas, malformaciones de línea media (hendidura palatina, labio leporino).

V19. MALFORMACIONES MUSCULOESQUELETICAS:SI/NO.

Engloba (V.20) artrogriposis, escoliosis, Síndrome Holt-Oram,...

V21. MALFORMACIONES GENITO-URINARIAS:SI/NO.

Dentro de las múltiples malformaciones posibles se destacan (V.22) la agenesia renal uni o bilateral, displasia renal, riñón en herradura, hipospadias, alteraciones útero, criptorquidia,...

V23. MALFORMACIONES DIGESTIVAS :SI/NO.

Tales como (V.24) atresia esófago, atresia intestinal, onfalocelo, divertículo de Meckel, ciego móvil, ano imperforado, atresia de vías biliares, páncreas anular,...

V25. MALFORMACIONES MENORES INTERNAS:SI/NO.

Incluye pequeñas malformaciones internas, como (V.26) alteraciones en la lobulación del bazo ó bazo supernumerario, hernia inguinal,...

V27. MALFORMACIONES RESPIRATORIAS:SI/NO.

Como tipos posibles (V.28) reseñar la atresia de coanas, fístula traqueoesofágica, agenesia o hipoplasia pulmonar, alteraciones en lobulación pulmonar,...

V29. MALFORMACIONES CRANEOENCEFALICAS:SI/NO.

Las malformaciones del SNC (V.30) engloban casos de micro/macrocefalia, anencéfalo, hidrocefalia, hipoplasia de circunvoluciones cerebrales, malformaciones de Arnold-Chiari, ausencia de cuerpo calloso, mielomeningocele,...

V31. OTRAS:SI/NO.

Se agrupan en este apartado (V.32) las malformaciones no reseñadas en los grupos anteriores, como p.e. arteria umbilical



única,...

V33. SINTOMAS DE DEBUT.

Se Incluyen en este apartado los rasgos clínicos más llamativos de cada caso, en cuanto a debut de la enfermedad.

Se han diferenciado 6 categorías :

1. Cianosis
2. Soplo cardíaco
3. Alteraciones respiratorias (cualquier signo o síntoma de dificultad respiratoria: tiraje, distress,...)
4. Insuficiencia cardíaca
5. Asintomáticos (incluyendo Recién nacidos fallecidos)
6. Otras (tales como anemia aguda, dismorfia facial, sepsis,...)

V34. CAUSA DEL FALLECIMIENTO.

Se reseñan en esta variable los diagnósticos finales del protocolo de autopsia en cuanto a la causa principal de la muerte.

1. Cardiopatía Congénita
2. malformativo
3. Infecciones
4. Cirugía
5. Fallo respiratorio
6. Otras causas
7. Sin expresión morfológica

3.4. ANALISIS INFORMATICO.

Todos los resultados obtenidos, se han estructurado y organizado en forma de "fichas individuales" para cada caso, incluyendo todas las variables reseñadas. Se ha utilizado un ordenador personal (marca Tandom), y para su presentación escrita el sistema "world perfect".

El procesamiento de los datos se ha llevado a cabo usando el programa de bioestadística "RSIGMA", y como complemento el programa "Harvard Graffics Backup" para la representación gráfica de los resultados.

Para la obtención de tablas de frecuencia se ha utilizado la P. de "chi cuadrado" (146,147,148,149).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Se han estudiado un total de 237 casos, analizando 34 variables en cada una de ellos. Los resultados globales son los siguientes:

4.1. En la primera variable se recoge el número de autopsias recogidas en el protocolo. Todos los casos proceden del Hospital Infantil y Hospital Maternal Virgen del Rocio de Sevilla. En el apartado de gráficos y tablas se especifican la distribución por años del total de exitus y el total de autopsias realizadas. (TABLA I).

4.2. SEXO.

Se encuentra un discreto predominio de varones, 123 en total, que representan un 51,89%, sobre las hembras (114 casos, 48,10%), con una relación varón/hembra de 1,07. (GRAFICO I).

4.3. EDAD GESTACIONAL.

En 42 casos la edad gestacional fué desconocida. De los 195 casos restantes, predominan los RN a término (entre 37-42 semanas): 131 casos (67.17%), seguidos de los prematuros (30-37 semanas) con un total de 48 casos (24.61%).

El resto queda representado por los grandes inmaduros (menos de 30 semanas): 11 casos (5.64%) y los RN postérmino (más de 42 semanas) sólo 5 casos (2,56%). (GRAFICO II).

4.4. PESO.

De los 191 casos en que conocemos el peso al nacimiento, hay una clara mayoría de Recién nacidos con PAEG (entre 2.500-4.500 gr.): 112, que representan un 58.63%.

Hay 54 casos de BP (28.27%) y 25 de MBP (13.08%).

Destaca en la serie, la ausencia de algun caso de Recién nacidos GEG o macrosoma (de más de 4.500 gr. al nacimiento). (GRAFICO III).

4.5. EDAD MATERNA.

Sólo se han recogido en 108 casos, siendo el grupo más frecuente el de madres con edades comprendidas entre los 25 y 35 años (53 casos), frente al grupo de menores de 25 años (39 casos) y mayores de 35 años (16 casos). (GRAFICO IV).

4.6. PARIDAD.

Esta dato se refleja en 161 casos del total. La distribución porcentual de los grupos (GRAFICO V) indica un predominio de las madres con 2 o 3 partos: 72 casos (44.72%), frente a las primíparas (59 casos, 36.64%) y madres con 4 o más partos (30

casos: 18.63%).

4.7. EDAD EN DIAS.

Del total de 237 casos recogidos y exceptuando 9 casos en mayores de 1 año, el resto (228) se corresponden con niños menores de 1 año, aumentando significativamente su frecuencia por grupos a menor edad. Así encontramos una mayor frecuencia entre los recién nacidos fallecidos y de menos de una semana de vida: un total de 117 casos que representan cerca del 50% (49,36%).

Al 2° grupo (entre 8 días y un mes) pertenecen 56 niños (23,62%) y al 3° (hasta el primer año de vida) 55 casos (23,20%).

Esta variable da idea de la importancia de las malformaciones congénitas en general, y de las cardiopatías en particular, como factores determinantes de la mortalidad pre y perinatal.

En el GRAFICO VI se representan la distribución por grupos de edad.

4.8. TIPO DE CARDIOPATIA CONGENITA.

Destacan en esta serie, como Cardiopatía congénita más frecuentes la comunicación interventricular (un 15%), la comunicación interauricular (14%) y el conducto arterioso permeable (15%). Lo siguen en frecuencia, la obstrucción al tracto de salida del VI (5%), la transposición de grandes vasos (5%),

el corazón univentricular (5 %), y la estenosis pulmonar (5.7 %).

Dado que este estudio procede de necropsias, de las cardiopatías más graves predominan las formas más severas (p.e. TGV con septo íntegro, la atresia pulmonar sobre la estenosis, la coartación de aorta severa frente a la estenosis aórtica,...).

Hay 42 casos de asociaciones de diversas cardiopatías, destacando en ellos como lesión principal la CIV, la Coartación aórtica y la atresia pulmonar.

En el GRAFICO VII se representan los principales tipos de Cardiopatía congénita.

4.9. TIPO TEXTO.

Como especificaremos más adelante, hay determinadas cardiopatías que no suelen asociarse a otras, tales como la hipoplasia de cavidades izquierdas, el canal AV incompleto y la transposición de grandes vasos. El resto, es más frecuente que se asocien pocas cardiopatías, a que sean múltiples malformaciones complejas. (GRAFICO VIII).

4.10. PRESENCIA/AUSENCIA DE MALFORMACIONES EXTRACARDIACAS.

Se encuentran en esta serie que 143 casos presentan Anomalías extracardíacas, lo que supone un 60,33 %, frente a 94 casos sin Anomalías extracardíacas

(39,66 %). Esto nos orienta hacia la alta incidencia de malformaciones asociadas a las cardiopatías congénitas, que en muchos casos son malformaciones menores, sin gran trascendencia clínica, pero que en otros son de tal envergadura que van a condicionar una morbimortalidad elevada.

Tipicamente hay algunas cardiopatías que no suelen asociarse a otras malformaciones como p.e. la Hipoplasia de cavidades izquierdas y la TGV con septo íntegro. (GRAFICOS IX y X).

4.11. TOTAL DE ANOMALIAS ENCONTRADAS.

En los casos asociados a otras malformaciones, el número total no suele ser muy numeroso: entre 1-4 malformaciones, con una media de 2.2 anomalías por cada caso y un máximo de 12 malformaciones (TABLA II).

4.12-14. S. POLIMALFORMATIVOS-TIPOS.

Del total, 82 casos pertenecen a síndromes polimalformativos definidos lo que representa un 34%. Es de destacar que 27 casos corresponden a cromosomopatías, siendo la más frecuente en la serie el Síndrome de Edward (15 casos, un 53%), seguido del Síndrome de Down (10 casos, 35%). (GRAFICO XI). En la TABLA III se especifican los síndromes encontrados, y las cardiopatías que presentan.

4.15-33. LOCALIZACION POR APARATOS DE LAS ANOMALIAS EXTRACARDIACAS.

Las malformaciones más frecuentes son las menores externas (32%). Esto tiene un gran valor dado que estos "rasgos malformativos" ayudan, en la mayoría de los casos, a identificar patrones de anomalías mayores, de mayor relevancia clínica y pronóstica.

Por órganos, las más frecuentes son las malformaciones genitourinarias (28%), seguidas de las digestivas (20%), del N.C. (19%) y por último las respiratorias (15%) y musculoesqueléticas (14%).

Se observa una alta incidencia de malformaciones menores internas (20%), propio de este trabajo al proceder todo el material de estudios necropsicos completos.

Escasa representación tienen las malformaciones faciales relevantes (sólo un 9%). GRAFICOS XII-XX.

4.34. SINTOMAS DE DEBUT.

Entre los síntomas más representativos se encuentran la cianosis (21 %), la insuficiencia respiratoria (19 %) y las propias malformaciones (englobadas en el apartado otras, un 39 %).

Del total de casos, sólo 27 corresponden al epígrafe asintomáticos y de ellos 21 son RN fallecidos. (GRAFICO XXI).

4.35. CAUSA DE LA MUERTE.

La causa de muerte más frecuente es debida a la propia cardiopatía congénita (un 35 %). Las demás causas también tienen una gran relevancia: las malformaciones (un 16 %), la insuficiencia respiratoria (un 12 %) y otras (17%).

Es de destacar la escasa incidencia de mortalidad por cirugía (sólo un 5%). (GRAFICO XXII).

5. DISCUSSION

5. DISCUSION

5.1. INCIDENCIA DE ANOMALIAS EXTRACARDIACAS.

5.1.1. INCIDENCIA GLOBAL.

La incidencia global de malformaciones asociadas a las cardiopatías congénitas varia ampliamente según las distintas series publicadas, situándose entre un 25% a un 45% (15,20,21, 22,23,26,27,42,91). Estas variaciones dependen, entre otros factores, de los medios de identificación y de la población estudiada. Es en estudios procedentes de autopsias donde se sitúan los porcentajes más elevados (26,27).

Se encuentran en este trabajo una incidencia de Anomalías extracardíacas de un 60,33 % (143 casos de los 237 presentaban malformaciones asociadas). Este porcentaje es superior al descrito en otras series.

Landtman en un estudio de 777 casos de Cardiopatía congénita (con estudio necrópsico) encuentra una incidencia de Anomalías extracardíacas de un 45%, porcentaje algo inferior al de otros estudios similares, dado que no incluye malformaciones consideradas menores (26). También es superior a otras series realizadas en nuestro medio con estudio necrópsico, donde sitúan una incidencia de un 41,2% de

Anomalías extracardíacas (52).

En el estudio de Baltimore, con 1.527 estudiados con cardiopatías congénitas, en los 32 casos en que el diagnóstico fue mediante autopsia, 21 (un 65,62%) tenían anomalías asociadas, lo que representa de los porcentajes más elevados publicados (27).

En series procedentes de estudios clínicos, la incidencia disminuye significativamente:

Greenwood encuentra una incidencia de Anomalías extracardíacas de un 25% (en niños estudiados por Cardiopatía congénita durante el primer año de vida) (20,23), Gallo y col. de un 33% (25), Wallgren y col. de un 44% (24).

Kramer en un estudio de 1.016 niños con Cardiopatía congénita sitúa las Anomalías extracardíacas en un 45,6% casos, un porcentaje más elevado que el resto referido a estudios en series clínicas (21).

Excluyendo los casos pertenecientes a síndromes polimalformativos definidos, Sánchez Cascos encuentra una incidencia de un 15,1% (en una revisión de 2.000 niños con Cardiopatía congénita) (15).

Ferencz y col., excluyendo malformaciones menores, describe malformaciones extracardíacas **MAYORES** en un 26,8% (de 2102 niños con Cardiopatía congénita) frente a un 3,6% en casos control (sin Cardiopatía congénita) (30).

Así como en este trabajo los casos asociados a Anomalías

extracardíacas tienen un alta frecuencia, el número total de las mismas no suele ser muy numeroso: se encuentra una media de 2,2 anomalías/por cada caso, frente a un promedio de 0,89 anomalías/por caso registrado por Landtman (26).

5.1.2. INCIDENCIA AGRUPADA POR LA LOCALIZACION.

Las malformaciones más frecuentes encontradas en este estudio son las **MALFORMACIONES MENORES EXTERNAS**, con un porcentaje del 32% (77 casos/de los 237 estudiados) y un claro predominio entre ellas de los "rasgos dismórficos faciales" (cerca de un 50 %).

Salvo algunos estudios donde no se incluyen este tipo de anomalías (26,30), la mayoría de autores insisten en el reconocimiento de malformaciones consideradas "Menores" como señal de alarma para la detección de otras malformaciones mayores (10,21,59,61,104). Así como es frecuente encontrar alguna de ellas en la población general (hasta un 15% de los recién nacidos pueden tener alguna malformación menor aislada, con frecuencia de carácter familiar), es bastante menos frecuente encontrar varias asociadas (3 o más sólo aparecen en 1% recién nacidos) y suelen acompañar en estos casos a malformaciones mayores (hasta en un 20%). Por lo tanto, la presencia de 3 o más anomalías menores asociadas deben llevar a la realización de estudios complementarios para la detección de otras malformaciones mayores (10,59).

Frente al estudio de Emerit y col. (60) que encuentra malformaciones menores en un 25%, Kramer sitúa la incidencia de Cardiopatía congénita con alguna malformación menor en un 41,9% sin destacar ningún tipo concreto (21).

Otros estudios (31,61,104) coinciden con este en destacar como la mayoría de anomalías menores aparecen en la zona craneo-facial.

Por ORGANOS o SISTEMAS, las malformaciones más frecuentes encontradas en este trabajo son :

* **MALFORMACIONES GENITOURINARIAS** (con una incidencia del 28%), y de ellas un 50% del total se corresponden con malformaciones renales:

- DISPLASIA RENAL MULTIQUISTICA (la más frecuente en esta serie, con un total de 12 casos, un 30%).
- Riñón en herradura: 7 casos (17,5%)
- Hidronefrosis: 6 casos (15%)
- Hipoplasia renal: 3 casos (7,5%)
- Agenesia renal: 3 casos (7,5%)

De las malformaciones genitales, destacan la criptorquidia (12 casos), el útero bicorne (5 casos) y los genitales ambiguos (5 casos).

* **MALFORMACIONES DIGESTIVAS** (incidencia del 20%), siendo las más representativas la atresia de esófago (18 %), el divertículo de meckel (15%) y ciego móvil (16%).

* **MALFORMACIONES MENORES INTERNAS** (un 20%), siendo las alteraciones esplénicas casi la mitad de los casos.

* **MALFORMACIONES DEL S.N.C.** (un 19%), destacando como más frecuencia la hidrocefalia (20%).

* Frecuencias similares presentan las **RESPIRATORIAS** y **MUSCULOESQUELETICAS** (un 15% y un 14% respectivamente).

En el estudio de Landtman (26), de características similares, dado que el material procede de autopsias, se obtienen porcentajes muy parecidos a este estudio en casi todos los grupos de malformaciones viscerales. Encuentra una incidencia de:

- Malformaciones Digestivas: 18% (como más frecuentes la atresia esófago y la obstrucción intestinal)
- Malformaciones musculoesqueléticas y de piel: 16% (las más frecuentes de miembros y paladar hendido).
- Malformaciones genitourinarias: 13% (las más frecuentes hidronefrosis y agenesia renal).

Existe discrepancia entre los distintos autores en cuanto a la localización de las malformaciones viscerales extracardiácas más frecuentes.

Algunos estudios coinciden en señalar las malformaciones Génito-Urinarias como las malformaciones asociadas a las c.c.

más frecuentes (42). En algunos trabajos se destaca la presencia de malformaciones cardiovasculares con determinados tipos de anomalías renales tales como riñón quístico (70), y sobre todo con displasia multiquística unilateral (asociación con malformaciones cardíacas mayores en un 28%) (63,64), lo cual coincide con lo encontrado en este estudio donde hemos reseñado la displasia renal como malformación urinaria más frecuente.

Greenwood (20,108) en cambio destaca la agenesia renal bilateral como malformaciones genitourinaria más frecuentemente asociada a malformaciones cardiovasculares (un 71 %).

Mugurasu y col. (65) que señalan una incidencia global de malformaciones renales asociadas a la Cardiopatía congénita de una 3,8% al 12%, destaca que la frecuencia alcanza un 39% en casos de malformaciones múltiples o determinados síndromes con c.c. frente a un 4,7% de malformaciones renales si la c.c. se presenta aislada; dada la alta frecuencia de asociaciones encontradas, recomiendan la realización de ecografía renal (si una angiografía no es precisa) en todo niño con Cardiopatía congénita.

En concordancia con lo anterior, vemos que de los 12 casos de displasia, 6 pertenecían a síndromes polimalformativos: 2 casos con la asociación VACTERL, 1 caso de Síndrome de Edwards y los restantes como síndromes con anomalías múltiples.

Barakat y col. (69) en un estudio necrópsico de 13.775 autopsias, encuentra malformaciones renales y del tracto urinario (sin incluir las del aparato genital) en un 47%, y de este grupo, destaca entre las malformaciones asociadas las cardiovasculares como las más frecuentes (un 25%), porcentaje similar al de este trabajo (un 28%).

Algunos autores señalan como las malformaciones más frecuentes las digestivas (26,66,67) (con frecuencias que oscilan entre un 10,4% a un 18%), para otros son las musculoesqueléticas las más representativas (20,21,23,24,68,91,131,136) (con una incidencia entre un 8% a un 16%).

Tras las malformaciones genito-urinarias, se sitúan las DIGESTIVAS con una frecuencia global del 20%. Dentro de este grupo cabe destacar:

- Atresia de esófago (11 casos, un 18 %):
 - Con fístula traqueo-esofágica en 10 casos (91%). Es de destacar que la mayoría va asociada a síndrome polimalformativos (9 casos, de los cuales 4 pertenecían a la asociación VACTERL, 1 a un Síndrome de Edwards y otro a un cuadro con anomalías múltiples del aparato digestivo).
 - Sin fístula traqueo-esofágica en 1 caso, también perteneciente a un síndrome polimalformaciones (Síndrome Edwards).
- Ciego móvil (10 casos, un 16 %): 9 de ellos con síndrome

malformaciones y sólo 1 de ellos de forma aislada.

- Divertículo de Meckel (9 casos, un 15 %): también sólo en un caso de presentación única, y el resto englobado en determinados síndromes (2 con Síndrome Edwards y 2 con Síndrome de Down).

- Malformaciones ano-rectales (6 casos, 10%): 4 de ellos con Síndrome de VACTERL.

- Onfalocele (6%), atresia intestinal (5%), y otras como invaginación intestinal, enfermedad de Hirschprung (2 casos), hernia de hiato, agenesia de determinados órganos,...

Numerosos trabajos señalan la frecuente asociación de atresia de esófago (con/sin fístula traqueo-esofágica) con otras malformaciones, de las cuales destacan las cardiopatías congénitas como las más frecuentes (70,71). Mientras que para algunos la incidencia global de Anomalía extracardíaca con Cardiopatía congénita se sitúa entre un 15-40% (22,73,74,76,77), otros autores señalan un porcentaje algo inferior, entre un 20-30% (72,75), en concordancia con lo encontrado en este estudio (un 18%).

Las malformaciones intestinales aparecen más frecuentemente en cardíopatas que en personas sin cardiopatía, y por lo general suelen presentar malformaciones múltiples (cromosómicas o lesiones multiorgánicas) (78). La incidencia global de obstrucción o malformaciones intestinal en niños cardíopatas es de un 2-7% (22,79) y de malformaciones ano-

rectales de un 9-14% (78), lo cual sitúa a nuestra casuística dentro de los porcentajes esperados.

Es clásica la descripción de la atresia intestinal con el Síndrome de Down (20,22,78), con una frecuencia aproximada de un 30% (22). De los 3 casos de atresia intestinal encontrados, 1 correspondía a un Síndrome de Down (un 33%).

Las malformaciones ano-rectales suelen presentarse englobadas dentro de síndromes polimalformativos múltiples (78), como p.e. trisomía 13, Síndrome Vacterl,.. En este estudio, de un total de 6 casos, 4 pertenecían a la asociación Vacterl: 3 con agenesia de ano y 1 con atresia anal, y además 3 de ellos asociados a atresia de esófago con fístula traqueo-esofágica.

La enfermedad de Hirschsprung se describe asociada a otras anomalías (112), entre las que destacan las cardíacas y el Síndrome de Down . De nuestros 2 casos, 1 se correspondía con Síndrome de Down.

Tras las malformaciones genito-urinarias y las digestivas, se sitúan las **MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**, con una frecuencia del 19%. Las más representativas son :

- Hidrocefalia (12 casos, 20%): es llamativo el hecho de que sólo en 2 casos se presente como malformaciones aislada, en prematuros y con BPEG. Los restantes 10 casos

se corresponden con síndromes polimalformativos múltiples (entre ellos, 1 caso Síndrome de Edwards, 1 caso de Síndrome de Holt-Oram, y 1 caso de monstruo cefalotoracópago).

- Hipoplasia cerebral (8 casos, 14 %): 7 de ellos en Síndrome de Down (como hipoplasia de la primera circunvolución temporal).

- Ausencia del Cuerpo Calloso (5 casos, 8%): todos pertenecientes a síndromes malformaciones, 2 asociados a hidrocefalia y otro a múltiples malformaciones cerebrales.

- Mielomeningocele (4 casos, 7 %): todos con malformaciones múltiples.

La asociación de malformaciones del S.N.C. con Cardiopatía congénita es relativamente infrecuente (22), salvo en caso de presentarse como parte de determinados síndromes (20); esto corrobora nuestros hallazgos donde excepto 2 casos de presentación aislada, todos los demás correspondían a malformaciones múltiples.

En la bibliografía consultada se cita una incidencia global de malformaciones S.N.C. junto con Cardiopatía congénita de un 3-7% (22,23,24,25), cifra bastante inferior a la de este estudio, pero para determinadas malformaciones la incidencia aumenta considerablemente:

- La hidrocefalia se cita en nuestro medio entre los 30

defectos congénitos más frecuentes al nacimiento, con una prevalencia de 27,1% como malformaciones aislada y un 28,4% en polimalformados (80). Se asocia a anomalías múltiples en un 32 % de las veces (143).

Entre un 10-15% de los casos de hidrocefalia diagnosticadas en período prenatal tienen Cardiopatía congénita asociadas (81), frente a un 5% en casos de diagnóstico postnatal (22).

- La agenesia del cuerpo calloso se asocia a Cardiopatía congénita entre un 15% (82) y un 12.5 % (118), porcentaje algo superior al encontrado de un 8 %.

- Cohen en un estudio cita la craneosinostosis como asociada a malformaciones cardiovasculares en un 23% (83), pero no se encuentra ningún caso en este trabajo.

La microcefalia (incluida en el apartado otros) tiene una presentación bastante frecuente, y dado que es de causa heterogénea (puede aparecer en síndrome cromosómicos, infecciones víricas,..), se cita como de frecuente asociación con las cardiopatías congénitas (22), lo que coincide con nuestros hallazgos.

Con frecuencias similares citamos anteriormente las malformaciones respiratorias y las musculoesqueléticas.

De las **MALFORMACIONES RESPIRATORIAS** (36 casos, un 15%) cabría destacar:

- Hipoplasia pulmonar (14 casos, un 38,8%): de ellos 5

casos asociados a hernia diafragmática (en 2 sin otras malformaciones, y los 12 casos restantes pertenecientes a síndromes polimalformativos). Como veremos posteriormente, la hipoplasia pulmonar junto con otras malformaciones respiratorias, tienen gran importancia clínica hasta el punto de condicionar un precoz fallecimiento en algunos casos. En este estudio, de los 12 síndromes malformativos, 5 correspondían a recién nacidos muertos.

- Alteraciones de la Lobulación pulmonar (11 casos, 30.5%): en 3 casos de presentación aislada y el resto unido a múltiples malformaciones como p.e. 2 Síndromes Vacterl, 2 con situs ambiguos-asplenia y 1 Síndrome de Down y 4 de ellos en recién nacidos fallecidos.

- El resto de malformaciones tienen escasa frecuencia: atresia de coanas (5 %), fístula traqueoesofágica (5 %), estenosis traqueal (5%),...

En la bibliografía consultada (22,23,24,25,26), la frecuencia de malformaciones respiratorias se sitúa por debajo de la encontrada en este estudio, entre un 3,8-8%. En cambio, si coinciden con lo expuesto en este trabajo en cuanto al tipo de malformación respiratoria más frecuente:

- En el estudio de Wallgren et al. (24) se destaca la hipoplasia pulmonar con una incidencia de un 36,5% (porcentaje similar al nuestro) y en segundo lugar anomalías en la lobulación pulmonar.

- Landtman (26) también coincide en señalar la hipoplasia pulmonar como la anomalía respiratoria más frecuente y después anomalías en la lobulación pulmonar.

De las Malformaciones MUSCULOESQUELETICAS Y DE PIEL (34 casos, un 14%) destacan:

- Cerca del 30% (10 casos) corresponden a Hernia Diafragmática. En sólo 2 casos se presentan de forma aislada, y el resto dentro de síndrome malformaciones. Es importante reseñar que un 50% (5/10) van asociados a hipoplasia pulmonar.

- El resto de malformaciones tienen escasa incidencia: aracnodactilia (1 caso), artrogriposis (1 caso), ausencia de esternón (1 caso), espina bífida (1 caso), agenesia de pulgares y de radio (2 casos: 1 Síndrome de Vacterl y 1 Síndrome de Holt-Oram), etc. . . .

Greenwood (20,84) obtiene porcentajes similares al nuestro en cuanto a la incidencia de la hernia diafragmática en cardíopatas: un 25 % ,y destaca la importancia de malformaciones cardiovasculares asociadas como factor adverso en cuanto a la supervivencia de dichos enfermos, dado que en caso de presentarse juntas la mortalidad se triplica. También señala la hipoplasia pulmonar como asociación más frecuente (en nuestra casuística el 50 %).

Otros trabajos (24,26) que obtienen porcentajes similares en cuanto a la incidencia global de

malformaciones musculoesqueléticas (un 16%), en cambio, refieren las anomalías de extremidades como los hallazgos más frecuentes (26), posiblemente debido a que incluyen a la hernia diafragmática en otro apartado de malformaciones (digestivas ó respiratorias).

Para determinados síndromes con anomalías esqueléticas, se cita en numerosas publicaciones (19,22,70,85) que aunque son de presentación infrecuente, habitualmente si suelen asociarse a otras malformaciones, especialmente cardíacas.

Por último, queda destacar las malformaciones faciales y otras.

De las **MALFORMACIONES FACIALES** (9 %) la mayoría corresponden a labio leporino y/o fisura palatina. El labio leporino sólo en 2 casos se presentó de forma aislada, y la fisura palatina en 5. En el resto, se presentaron asociadas ambas malformaciones, formando parte de síndrome bien definidos como Síndrome de Edwards (2 casos), Síndrome Patau (2 casos), Síndrome Pierre-Robin (1 caso), etc..

En algunos trabajos (20,86) se destaca que la prevalencia de estas malformaciones (labio leporino y/o fisura palatina) es mucho mayor en enfermos con cardiopatías que en sujetos sin cardiopatías, y que suelen asociarse a otras malformaciones (2,88). En otro estudio (87) se incluyen ambas (junto con otras causas), como indicativas de una investigación completa para

la detección de otras malformaciones.

En el apartado **OTRAS** se reseñan algunas malformaciones no incluidas en la subdivisión por órganos o sistemas. De los 18 casos encontrados (un 7,5%), en 11 casos la malformación era una **ARTERIA UMBILICAL UNICA** salvo un caso de presentación aislada, los 10 restantes pertenecían a síndromes malformativos (con un número variable de malformaciones, 1 caso de asociación **VACTERL**, y 4 casos en recién nacidos fallecidos con múltiples anomalías).

Ya ha sido constatado en algunas publicaciones como la presencia de una sola arteria umbilical se asocia a mayor mortalidad perinatal y mayor incidencia de otras malformaciones congénitas (89,142), con una alta proporción de malformaciones cardíacas (90). En la asociación **VACTERL**, se describe como un defecto cardiovascular adicional en un 15 % de los casos (19). En este estudio, de 5 casos de asociación **VACTERL**, 1 tenía esta malformación (20%).

5.2. RELACION ENTRE LAS VARIABLES.

5.2.1. DATOS CLINICOS: FACTORES MATERNO-FETALES.

5.2.1.1. SEXO.

De los 237 casos estudiados, se obtiene un ligero predominio de varones: 123 casos (un 51,89 %), con una relación varón/hembra de 1,07.

Al relacionar esta variable con las demas (peso, sexo, edad gestacioneal, paridad, número y localización de anomalías extracardíacas, debut, causa de muerte, etc..) no se encuentra relación significativa entre ellas.

En cuanto al sexo-tipo de cardiopatía congénita se puede destacar un ligero predominio de varones en: obstrucción al tracto de salida del V.I. (relación 1.06), corazón univentricular (1.07), estenosis pulmonar (1.16) y otras como T.Fallot, miocardiopatías, CIA, Retorno venoso pulmonar anómalo, DAP, tronco común y VDDS. Encontramos más hembras con CIV (0.87) y frecuencia muy similares en TGV, HCI, CANAL AV. Al aplicar la prueba de "Chi- Cuadrado " para relacionarlas entre sí, tampoco resulta estadísticamente significativa.

En los trabajos revisados algunos autores señalan un predominio de cardiopatías congénitas en varones (26,38,91),

y otros refieren pocas diferencias intersexo (49), salvo en determinadas cardiopatías en particular (15). Este estudio coincide en señalar una mayor frecuencia en varones, pero en cambio no coincidimos plenamente en los tipos de Cardiopatía congénita reseñados según el sexo. Se suele asociar la T. Fallot, TGV., E.aórtica y Coartación de aorta con mayor frecuencia a varones, y la estenosis pulmonar y el ductus a hembras (14,15,26,96).

Si se obtienen valores significativos ($p < 0.05$) con una probabilidad de 0,027, al relacionar el sexo con la presencia de síndromes malformativos: de un total de 82 síndromes, 48 casos eran hembras y 34 casos varones. De ellos, y pertenecientes a cromosomopatías, predominan las hembras en los 2 subtipos más importantes: Síndrome de Down (6 hembras / total 10) y Síndrome de Edwards (10 hembras / total 15). No hay preferencias por razón de sexo en cuanto al número y localización de las malformaciones asociadas. Esto coincide con lo publicado (15,26). Landtman (26) destaca que la incidencia global de Anomalías extracardíacas es similar en ambos sexos, salvo en determinados tipos con ligero predominio (atresia de esófago y asplenia en varones, y malformaciones del SNC en hembras). Sanchez Cascos (15) también encuentra frecuencias similares (15,3% mujeres/14,8% hombres).

En el estudio NERICP (91) se destaca que las hembras tienen un mayor porcentaje de anomalías extracardíacas mayores pero con cardiopatías más leves, y los varones tienen

cardiopatías más severas y mayor mortalidad (pero la mortalidad se iguala en ambos sexos si hay anomalías mayores).

5.2.1.2.PESO.

Del total de casos donde se recogía este dato (191 casos), cerca del 50 % correspondían a Recién nacidos con PAEG (2.500-4.500 gr.): un total de 112 (58.63 %). El resto se distribuye entre BP (1.500-2.500 gr.) con un 28.27 %, y MBP (< 1.500 gr.) con 13.08%.

Al relacionarla con las demás variables, vemos como no influyen factores como la edad gestacional, la paridad ni la edad materna. Si tiene importancia el peso con respecto a la edad de fallecimiento, dado que del total de 117 casos que fallecieron en la primera semana de vida, 46 casos (un 39 %) se corresponden con BP y MBP; por lo que podemos deducir que el bajo peso al nacimiento es un factor pronóstico adverso en cuanto a la supervivencia de estos niños.

Algunos trabajos resaltan y corroboran estos datos. En el estudio de Baltimore (27) se cita que de los casos de recién nacidos fallecidos y sometidos a autopsia, más de la mitad tenían un peso menor de 2.5 Kg. y el 29 % pesaban menos de 1.5 Kg., lo que unido a otros factores (tales como malformaciones mayores) condicionaban un rápido fallecimiento (más de la mitad de los niños fallecían en el primer día de vida).

Levy et al. (92) resalta del estudio NERICP (91), que los niños con cardiopatías congénitas suelen tener menor peso al nacimiento, y que puede considerarse un factor de riesgo dado que aumenta significativamente la mortalidad si el peso es < de 2 Kg.

Landtman (26) en su serie destaca que el 24 % de los niños tenían < de 2.5 Kg. al nacimiento, y que 100 entre 252 enfermos que fallecieron en la primera semana de vida pesaban menos de 2.5 Kg.

Con respecto al tipo de cardiopatía, se encuentran las siguientes relaciones :

- Mayor frecuencia de CIV, CIA y DAP en recién nacidos con muy bajo peso (MBP).
- Más frecuencia de CIV y CIA en bajo peso (BP).
- Más CIV y CIA en recién nacidos con peso adecuado (PAEG), con altos índices de miocardiopatías, obst. TSVI, corazón univentricular, HCI, TGV y Fallot.

Coinciden con estos resultados los porcentajes globales del E. NERICP (91), destacando además la Coart. aorta (si peso < 2 Kg.), y las miocardiopatías y L-TGV (peso > 4 kg.).

De estos resultados se deduce que las grandes cardiopatías ó cardiopatías más complejas permiten, en líneas generales, un desarrollo intraútero normal hasta el nacimiento, con el

resultado de recién nacidos eutróficos y con peso adecuado. Esto se explica por las características especiales de la circulación fetal, donde ambos ventrículos actúan en paralelo, con presiones de oxigenación uniformes y altas resistencias pulmonares (93,94).

En cuanto a la presencia/ausencia de síndromes malformativos se obtiene que de 82 casos de síndrome, más de la mitad se asocian con menor peso al nacimiento (35 casos de BP y 7 de MBP). Landtman (26) también encuentra que las malformaciones extracardiácas son más comunes en recién nacidos con bajo peso (un 53 %).

No se encuentra relación entre el peso y la localización por órganos ó aparatos de las Anomalías extracardiácas, ni con los síntomas de debut.

Por último, al valorar el peso con respecto a la causa de la muerte (significativo $p < 0.001$), destacan en todos los grupos de peso (excepto en MBP), las cardiopatías congénitas como causa principal de muerte. Como queda representado en la TABLA IV, en:

- M.B.P.: la causa principal son las englobadas en otras (especialmente de ellas la anoxia), y en 2ª lugar la Cardiopatía congénita
- B.P.: destacan las Cardiopatía congénita y las Malformaciones (2º lugar).

- P.A.E.G.: tras las cardiopatías se sitúan la insuficiencia respiratoria, otras, las malformaciones y las infecciones.

En nuestro medio, en un estudio llevado a cabo en el servicio de Neonatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (95), se destacan las malformaciones congénitas como primera causa de mortalidad (55 %) en recién nacidos con PAEG y como segunda causa (20 %) en BP tras la patología respiratoria.

En otro trabajo y según datos del INE (Encuesta de mortalidad hospitalaria.1989.) (3), en el primer año de vida, la patología congénita y perinatal supone el 73 % de todas las causas de muerte, y concretamente las malformaciones congénitas son responsables del 29,6 % de la mortalidad.

Otros estudios también citan los defectos congénitos como causa principal de morbi-mortalidad infantil (1,2,4,7,31). En el estudio NERICP (91) se citan ambos factores (peso nacer < de 2 Kg. y presencia de anomalías extracardíacas mayores) como factores de alto riesgo que comprometen la supervivencia, con índices de mortalidad de un 48 % (si hay anomalías severas) frente a un 39 % (si no hay anomalías asociadas).

Landtman (26) engloba, en cambio, entre las causas de mortalidad, las malformaciones, la prematuridad y otras (como las infecciones) como causales de un 82 % de

fallecimientos (de las cuales la mayoría son debidas a infecciones, especialmente neumonía).

5.2.1.3. EDAD GESTACIONAL.

Como comentamos en los resultados, predominan los recién nacidos a término (67.17 %), seguidos de los prematuros (24.61 %) y por último, los gran inmaduros (5.64 %) y postérmino (2.56 %). No se encuentra relación estadísticamente significativa al confrontarla con otras variables como peso, edad materna, paridad, tipo de cardiopatía congénita, ni síntomas de debut.

Si es importante la relación con la edad en días:

- De los fallecidos en la primera semana de vida: un total de 117 casos, casi un 50 %, 34 casos (un 29 %) corresponden a recién nacidos prematuros (29 pretérmino, 5 gran inmaduro).

- De los fallecidos en el primer mes: 56 casos, 23,6 %, un 28 % son prematuros (12 pretérmino, 4 gran inmaduro).

Esto indicaría que la prematuridad (al igual que como vimos anteriormente el bajo peso), influye de forma adversa en la supervivencia, contribuyendo a aumentar significativamente la mortalidad en los recién nacidos: un 30 % fallecen en la 1ª semana y un 28 % en el primer mes.

Al valorar la asociación con síndromes malformativos también obtenemos una alta probabilidad y valores significativos ($p < 0,01$): 25 casos del total de 82 síndromes encontrados, se dan en prematuros (22 en pretérminos, un 16.6 % y 3 en gran inmaduro, 3.8 %).

También se obtiene una relación estadísticamente significativa al relacionar la causa de la muerte con la edad gestacional ($p < 0.001$):

- En R.N. TERMINOS: que constituyen la amplia mayoría de los casos, destacan como causas principales de mortalidad la Cardiopatía congénita, otras, malformaciones, la insuficiencia respiratoria, y las infecciones.
- En R.N. PRETERMINOS: junto con las cardiopatías destacan las malformaciones (un 40 %), la insuficiencia respiratoria (un 23 %) y otras (un 33 %).
- En GRAN PREMATURO: la causa principal son otras.
- En R.N. POSTERMINO: las causas no son representativas dado el escaso número de recién nacidos de este grupo.

Se puede deducir de estos resultados, que en general las cardiopatías permiten un desarrollo intraútero normal, con lo cual las gestaciones suelen llegar a término. En cambio, el resto de malformaciones congénitas extracardíacas si interfieren con un desarrollo y crecimiento fetal adecuados, produciendo mayor número de gestaciones pretérmino, y aumentando las cifras de mortalidad.

5.2.1.4. FACTORES MATERNOS.

Al relacionar la **EDAD MATERNA** con el resto de variables, no se obtienen resultados significativos con la mayoría de factores fetales, salvo algunos que vamos a destacar.

Con respecto a la edad gestacional, se encuentra un alto porcentaje de pretérminos en madres muy jóvenes (< 25 años) y en madres añosas (> 35 años): un 30 y un 25 % respectivamente. Estos valores son significativos ($p < 0.05$), aunque pueden no ser representativos, dado que en muchos casos la edad materna no constaba en los datos recogidos.

Por grupos de edad, la paridad va aumentando conforme aumenta la edad materna. Así tenemos que las madres jóvenes suelen ser primíparas (un 40 %), las mayores de 35 años múltiparas (con 4 partos o más, un 33 %) y el grupo más numeroso, que se corresponde con la mayoría, están comprendidos en las edades intermedias (25-35 años) y con 2-3 partos (un 37.5 %). Estos datos también son significativos ($p < 0.001$) aunque pueden no ser representativos, dado que tenemos numerosos casos donde no constaba la paridad.

Es destacable en estos resultados la relación entre la edad materna y la presencia/ausencia de síndromes malformativos definidos (significativo $p < 0.05$). Así se encuentra una alta incidencia en los grupos extremos de edad: del total de 82 síndromes, 13 casos corresponden a madres de < de 25 años, y

11 casos a > de 35 años. Es importante reseñar que dado el escaso número de madres de mayor edad (16 en total, 11 tuvieron recién nacidos con malformaciones sindrómicas).

Coinciden con estos resultados los datos aportados por Gerlis (38) en su estudio de las malformaciones cardíacas en abortos espontáneos, al señalar una curva bimodal en la incidencia de dichas malformaciones con respecto a la edad materna:

- Un pico máximo que correspondería a madres entre 35-39 años (un 24 % de fetos malformados).
- Un pico menor con madres entre 20-24 años (22,5 %).

Está ampliamente documentado la alta incidencia de anomalías cromosómicas en mujeres de mayor edad (8,11,113,115,116,117), lo que explicaría la alta frecuencia de embriones anómalos en dichas mujeres, pero no se encuentra una relación directa en casos de madres muy jóvenes, que como podemos observar también tienen una alta frecuencia (38,97).

En concordancia con lo expuesto anteriormente y referidos a los tipos de síndrome cromosómicos, en el caso Síndrome de Edwards (de un total de 15 casos en nuestro estudio) en 4 las madres eran menores de 25 años y otras 4 mayores de 35 (un 26 % cada uno). En cambio, no tenemos ningún caso Síndrome de Down en > de 35 años, 3 en las edades intermedias y 1 en < de 25 años. En cambio, estos datos no resultan representativos en este trabajo y por tanto, no son significativos

estadísticamente.

La mayoría de estudios refieren que la frecuencia de Síndrome de Down (aprox. 1/700 recién nacidos) aumenta conforme se incrementa la edad materna (8,11,98,102), especialmente a partir de los 35 años (8,101,117): para algunos con una incidencia del 55 % (99,116) y para otros sólo el 30 % de embarazos asociados a Down acontecen en mayores de 35 años (103).

En este estudio, dado que la edad materna era desconocida en la mayoría de casos y el grupo de mayor edad tenía escasa representación (un 6.7 %), deducimos que por ello, así como la presencia ó ausencia de síndromes malformativos si es significativa, no lo es el tipo de síndrome cromosómico encontrado por grupos de edad, aunque destaca en el Síndrome de Edwards su alta frecuencia en edades extremas.

La **PARIDAD** no resulta un dato relevante al relacionarla con el resto de las variables.

5.2.1.5. EDAD EN DIAS.

Como vimos en los resultados, del total de 237 casos registrados, salvo 9 casos en mayores de un año, el resto fallecieron en el primer año (228 casos, un 96.18 %) aumentando la mortalidad a menor edad: casi el 50 % de los niños (117

casos) no superaron la primera semana de vida, y el resto, en proporciones similares (un 23 % cada uno) fallecieron en el primer mes y en el primer año.

No se encuentra una relación significativa al asociarla al sexo, edad materna ni paridad.

En cuanto al peso al nacimiento, se observa una alta proporción de Bajo Peso y Muy Bajo Peso fallecidos entre la 1ª semana (14 MBP y 32 BP) y el primer mes (8 MBP y 11 BP). Ninguno de los MBP sobrevivieron al primer año, y sólo 3 de los BP.

En caso de presentarse formando parte de un síndrome malformativo, el 40 % de los mismos fallecieron en la 1ª semana y otro 40 % entre el primer mes y primer año respectivamente.

Por tipos de síndromes cromosómicos, se encuentra mayor supervivencia en enfermos con Síndrome de Down frente a Síndrome de Edwards: la mitad de los enfermos con trisomía 18 fueron éxitus en la 1ª semana (7 casos) y el resto no superó el primer año de vida. En cambio, en Síndrome de Down, sólo 2 fallecieron en la 1ª semana, 4 en el primer año y 3 después del año.

Estos resultados coinciden con lo publicado (8,28) y confirman la alta letalidad en período neonatal precoz del Síndrome de Edwards. En los 2 casos de Síndrome Patau, 1

falleció en el primer mes y el otro en el primer año.

Al relacionar la causa de la muerte con la edad en días se obtienen valores significativos ($p < 0.001$). Por grupos de edad se distribuyen de la siguiente manera:

- En la 1ª semana de vida: la causa principal es la Cardiopatía congénita, y en 2ª lugar las malformaciones y otras (prematuridad, anoxia, hemorragia intracraneal,...), y en tercer lugar la insuficiencia respiratoria.
- En el primer mes: 1º la Cardiopatía congénita, seguidas de infecciones, cirugía y otras.
- En el primer año: 1º la Cardiopatía congénita, seguidas de infecciones y cirugía.
- En mayores de 1 año: predominan la cirugía y la insuficiencia respiratoria.

Por causas globales de muerte (TABLA V), lo más destacable es que por la Cardiopatía congénita (cerca de un 50 %), por las malformaciones (un 75 %), por insuficiencia respiratoria (un 65 %) y por otras (75 %), se produce el éxitus en la primera semana de vida.

Podemos deducir que la presencia de cardiopatías congénitas y de malformaciones asociadas contribuye en gran medida al aumento de la mortalidad en período neonatal y perinatal. Se considera que las cardiopatías están presentes

en el 8 % de las causas de muerte en el primer año de vida (3), e incluso algunos autores le atribuyen un 25 % de mortalidad en el primer mes de vida (y de ellas, las más graves, en un 20 % producen el éxitus en la 1ª semana) (34).

En nuestro medio, y en enfermedad con Síndrome de Down, se cita que en caso de padecer cardiopatía congénita, aumenta llamativamente la frecuencia de éxitus (un 5.4 % frente a la registrada de media en el resto de niños ingresados en el mismo servicio), siendo las c.c. su causa más frecuente (99).

5.2.2. DATOS ANATOMICOS: Anomalías Extracardiácas y tipos de Cardiopatías Congénitas.

5.2.2.1. MALFORMACIONES EXTRACARDIACAS. RELACION CON EL RESTO DE VARIABLES.

Las malformaciones **MENORES EXTERNAS** son las más frecuentes (un 32 %) encontradas en nuestro estudio. Al relacionarlas con el resto de variables, no obtenemos valores representativos ni significativos en la mayoría de los casos. Si hay una relación estrecha, como era previsible, con la presencia de síndromes malformativos: del total de 82 síndrome referidos, en 64 casos (un 78 %) hay malformaciones menores externas. En todos los síndrome cromosómicos (salvo en 2 casos de Down) aparecían estas anomalías menores, especialmente rasgos dismórficos

faciales. También es llamativo que de las malformaciones faciales mayores, de los 10 casos encontrados de labio leporino, en 9 de ellos también hay estas malformaciones menores.

No hay mayor frecuencia en relación al resto de malformaciones viscerales, salvo con las menores internas.

Con respecto al tipo de cardiopatía congénita, las encontramos más frecuentemente con CIV, CIA y CANAL AV; en cambio, no suelen presentar la TGV, HCI, Retorno venoso pulmonar anómalo, TRUNCUS ni VDDS.

Ya se ha resaltado como este tipo de anomalías pueden representar simples variaciones genotípicas y aparecer en la población general, sin indicar por ello malformaciones de ningún tipo. Pero, en caso de presentarse agrupadas, pueden servir de pista para la identificación de determinados patrones malformativos como p.e. Síndrome de Down (10,21,59,61,104). Esto concuerda con nuestros resultados, donde hemos señalado su aparición fundamentalmente en casos de anomalías múltiples, especialmente en síndromes cromosómicos.

Las malformaciones **GENITO-URINARIAS** son las 2° en frecuencia (un 28%). Se presentan con mucha frecuencia asociadas con el resto de malformaciones viscerales de todo tipo. Por órganos o sistemas encontramos (principalmente alteraciones renales) junto:

- Con malformaciones Digestivas ($p < 0.001$): hay alteraciones renales y digestivas (predominando ciego móvil y estenosis de píloro) en 22 casos. Como cardiopatías destacan 4 CIV y 3 DAP.
- Con malformaciones Respiratorias ($p < 0.01$): aparecen unidas en 15 casos, 8 con hipoplasia pulmonar (4 de ellos con CIA) y 4 con alteración de lobulación (sin cardiopatía destacable).
- Con malformaciones Musculoesqueléticas ($p < 0.01$): no predomina ningún tipo, pero destacan 3 casos asociados a hernia diafragmática (con 2 CIV y 1 Fallot).
- Con malformaciones menores externas e internas también hay una alta significación ($p < 0.001$): de las externas predominan dismorfia facial y alteraciones de los pies, y de las internas no hay predominio de ningún tipo. Igual significación tiene la asociación con síndromes malformativos (en 34 casos aparecen conjuntamente, 9 de los cuales corresponden a Síndrome de Edwards).

En algunas publicaciones (65) se destaca que las malformaciones genitourinarias son mucho más frecuentes en presencia de múltiples anomalías o síndromes malformativos con cardiopatías congénitas, que en presencia de malformaciones cardiacas aisladas, y lo justifican por el hecho que durante el período crítico de organogénesis, las aberraciones cromosómicas o los agentes teratógenos pueden afectar a múltiples sistemas orgánicos. Esto concuerda con nuestros resultados al encontrar una alta significación entre las

malformaciones del tracto renal y el resto de órganos o sistemas.

Barakat et al. (6), en su estudio necrópsico, también encuentra una alta proporción de malformaciones renales y urinarias asociadas a anomalías en otros órganos (un 47 %), destacando, tras las cardíacas, las digestivas, del SNC y esqueléticas.

Con respecto a determinados tipos de asociaciones, se describen en algunos trabajos la relación entre malformaciones renales e hipoplasia pulmonar (105,106,107), con frecuencias que oscilan entre 22-40 %. Coincidiendo con lo publicado, nosotros encontramos una alta significación estadística entre ambos tipos de malformaciones.

En cuanto al Tipo de Cardiopatía Congénita ($p < 0.01$) la más frecuente asociada, en este estudio, es la Comunicación Interventricular (con una alta frecuencia de malformaciones renales). Le siguen, con bastante menor incidencia, la CIA, el DAP, el Fallot y el Canal. No se asocian en ningún caso de HCI, miocardiopatías, Retorno venoso pulmonar anómalo y VDDS.

Greenwood (20,108), Murugasu (65) y Landtman (26) coinciden con nosotros al señalar la CIV como la cardiopatía más frecuente asociada a malformaciones renales. Otros autores, en cambio, no refieren una preferencia especial por ningún tipo (21), aunque algunos destacan que las malformaciones renales

aparecen más a menudo en casos de cardiopatías simples que en casos de malformaciones cardíacas complejas (109). Esto último concuerda con nuestros resultados, donde destaca la ausencia de asociación con malformaciones más graves, tales como hipoplasia de cavidades izquierdas, miocardiopatías, etc..

Las malformaciones urinarias influyen de forma importante en la supervivencia de estos niños (la relación con causa de muerte es significativa, $p < 0.001$), aunque no determinan una mortalidad más o menos precoz.

Tras las malformaciones menores externas y las genito-urinarias, situamos las **MALFORMACIONES DIGESTIVAS**, con una frecuencia global de un 20 %.

No influyen en su presentación las variables materno-fetales, pero si tienen una alta significación en relación al resto de malformaciones viscerales (excepto con las menores externas), en la mayoría de los casos, sin predominio de ningún tipo de asociación.

En cuanto a la presencia concomitante con síndrome malformativo se encuentra una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$), pero con síndromes no cromosómicos. La anomalía digestiva más representativa en estos casos es la atresia de esófago, seguida del divertículo de Meckel, la atresia intestinal y el onfalocele.

Con respecto al tipo de cardiopatía congénita ($p < 0.05$), vemos que la más frecuente en nuestro estudio asociada a malformaciones digestivas es la Comunicación interventricular, seguida con bastante menor frecuencia, por la CIA, el Canal AV comun, el DAP y el Fallot. No se asocian en ningún caso con la Transposición de grandes vasos.

Estos resultados coinciden con lo publicado por distintos autores al describir, entre las cardiopatías congénitas, la CIV como la más frecuente asociada a malformaciones digestivas (110), especialmente con la atresia de esófago (20,24,26,71,76,77,111), con incidencias entre un 12% (26) hasta un 25% (24,77).

Greenwood (75) señala que la CIV es la más frecuente en casos de síndromes determinados (como p.e. el Vacterl, Síndrome de Down,..), pero si hay otras malformaciones (ya sean digestivas o esqueléticas) no sindrómicas, predominan la CIA, la T. Fallot ó cardiopatías más complejas.

Dentro de las malformaciones intestinales (atresias, onfaloccele, y malformaciones ano-rectales) también se cita la CIV como la más frecuente (78), lo que coincide con nuestra casuística.

Al relacionarlas con la causa de la muerte, obtenemos valores altamente significativos ($p < 0.001$). Las malformaciones digestivas actúan como factor adverso: del total de 49

casos en este estudio, casi la mitad (25 casos) fallecieron en la primera semana de vida.

Este aumento de la mortalidad queda reflejado en varios trabajos (20,71,75), donde se cita que se puede hasta triplicar el número de fallecimientos en casos de malformaciones cardíacas asociadas a malformaciones digestivas (20,75).

Continuando con las malformaciones por órganos, encontramos las **MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL** (un 19 %), siendo la hidrocefalia la malformación más frecuente de este estudio.

Dado que la asociación entre malformaciones del SNC y las Cardiopatías congénitas es relativamente infrecuente, salvo en casos pertenecientes a síndromes malformativos (20), existen escasas publicaciones referidas al tema (22). Por tanto, no podemos hacer comparaciones amplias entre nuestra casuística y lo publicado por otros autores.

No se encuentra relación con las malformaciones respiratorias ni con las musculo-esqueléticas. Sí con las faciales, con las genito-urinarias y las digestivas (sin predominar ningún tipo específico de asociación).

Con respecto al tipo de cardiopatía congénita, el más frecuente en estos casos es la C.I.V., seguida de la CIA, DAP y Canal AV común. No hay ningún caso con TGV,

Co.Univentricular, Miocardiopatías, ni VDDS.

Algunos trabajos coinciden con el nuestro al citar a la CIV como Cardiopatía congénita más frecuente con las malformaciones del SNC (25). Landtman (26) encuentra mayor frecuencia de DAP, CoAorta, y T. Fallot, y sitúa a la CIV en 2° lugar. Otros, en cambio, señalan que no hay predominio de ningún tipo específico de cardiopatía (23,24).

En otra publicación (122) se señala una alta incidencia de malformaciones del S.N.C. con la hipoplasia de cavidades izquierdas (hasta en un 29 % de casos); en cambio, nosotros sólo tenemos un caso de HCI asociada a este tipo de anomalías.

Ya comentamos con anterioridad la alta incidencia de estas malformaciones dentro de grupos sindrómicos. De un total de 46 casos, 36 pertenecían a síndromes (alta significación, $p < 0.001$), sin predominio especial de las anomalías cromosómicas (aún teniendo bastantes casos: 7 Down, 5 Edwards y 1 Patau, no hay relación significativa estadísticamente entre estas últimas variables).

De las malformaciones respiratorias y las musculoesqueléticas, obteníamos porcentajes similares: un 15 y un 14 % respectivamente.

En cuanto a las **MALFORMACIONES RESPIRATORIAS**, no tienen influencia los factores materno-fetales, tales como sexo, edad

gestacional, etc..

Aparecen frecuentemente formando parte de determinados síndrome, o bien, asociadas con otras malformaciones no sindrómicas, tales como las genito-urinarias, digestivas y fundamentalmente las musculo-esqueléticas. Entre estas últimas y las respiratorias encontramos una alta significación estadística ($p < 0.001$), siendo muy frecuentes los casos de hipoplasia pulmonar asociados a hernia diafragmática.

No encontramos predominio de ningún tipo específico de cardiopatía.

Lo más destacable de estas malformaciones es su importancia como causa de mortalidad ($p < 0.001$), siendo además en la mayoría de los casos, en el período neonatal precoz. De un total de 36 casos, 24 de ellos (un 66 %) fallecieron en la primera semana de vida, 8 en el primer mes y sólo un caso sobrepasó el primer año.

En varios trabajos se resalta la importancia de las malformaciones respiratorias (sobre todo los casos de hipoplasia pulmonar con/sin hernia diafragmática) (84,105,106) como factor adverso que contribuye a una alta tasa de letalidad en período neonatal, lo que corrobora nuestros resultados.

De las **MALFORMACIONES MUSCULO-ESQUELETICAS**, obtenemos, con respecto al tipo de cardiopatía congénita, frecuencias

similares de CIV y CIA. En 2° lugar, con bastante menor incidencia tenemos Obs. TSVI, E.P., Fallot y DAP. No encontramos ningún caso de TGV, Canal AV, miocardiopatía ni Retorno venoso pulmonar anómalo.

Coinciden con nuestros resultados algunos estudios donde se sitúan los defectos septales como los más frecuentes asociados a malformaciones musculo-esqueléticas (15,26,91,119).

Greenwood no encuentra cardiopatías predominantes asociadas a la hernia diafragmática (20,84), pero en cambio destaca la T. Fallot como frecuente en estos casos, al igual que Sánchez Cascos (que señala una asociación significativa entre determinadas malformaciones esternales, pectus carinatum, con el Fallot) (120). En este estudio tenemos solamente 1 caso de Fallot junto con estas malformaciones.

También es significativa la relación entre estas malformaciones y la supervivencia. Encontramos numerosos casos de fallecimiento en etapas precoces: 24 casos fallecían en la 1ª semana de vida y 5 en el primer mes. Estos resultados los atribuimos a la frecuente asociación de estas malformaciones (especialmente la hernia diafragmática) a la hipoplasia pulmonar, que como hemos resaltado anteriormente, determinan una alta mortalidad en etapas precoces de la vida.

Las **MALFORMACIONES MENORES INTERNAS** tienen una alta frecuencia en este trabajo (un 20 %) dadas las características

del mismo, con estudio necrópsico completo de todos los casos.

La mayoría de las mismas tienen escasa relevancia desde el punto de vista clínico, y suelen acompañar a otras malformaciones. Se relacionan con las malformaciones genito-urinarias, del S.N.C., con las menores externas y con los síndromes malformativos, sin predominio de ningún tipo específico. Es llamativo que no tengan mayor frecuencia de presentación en caso de malformaciones digestivas.

Los tipos de cardiopatía que no suelen asociarse a este tipo de anomalías son TGV, miocardiopatías y Truncus.

Por último, vamos a destacar algunos aspectos de las **MALFORMACIONES FACIALES** (un 9 %).

Como se comentó anteriormente, suelen presentarse asociadas a otros tipos de malformaciones, siendo más frecuentes en determinados síndromes malformativos y junto a malformaciones menores externas y malformaciones viscerales. No se asocian a malformaciones respiratorias ni menores internas.

Las cardiopatías más frecuentes encontradas son la CIV y la CIA, y no obtenemos ningún caso con TGV, HCI, Canal AV, Co.Univentricular, Retorno venoso pulmonar anómalo, Truncus ni VDDS. Estos resultados, en cambio, no son estadísticamente significativos en este estudio.

Algunos trabajos coinciden con nosotros al señalar una mayor frecuencia de CIV en casos de labio leporino y/o fisura palatina (20,26,88,121), o bien de ambas (CIV y CIA) (2,15).

Sánchez Cascos (15) que destaca la asociación de fisura labio palatina en cardiopatías septales, también señala la fisura palatina aislada con cardiopatías conales (EP, Fallot, TGV). Este último aspecto no coincide con nuestros resultados, donde sólo tenemos 2 casos de Fallot y ninguno de TGV ni EP.

Wyse (86) también señala una mayor proporción de defectos conotrunculares (especialmente la T. Fallot, e incluyendo los defectos septales AV), pero asociados a ambas malformaciones (labio leporino y fisura palatina).

5.2.2.2. CONSIDERACIONES ENTRE TIPOS DE CARDIOPATIAS CONGENITAS Y ANOMALIAS ASOCIADAS.

Ya se ha destacado los tipos de cardiopatías más frecuentes encontrados según las localizaciones de las malformaciones asociadas por grupos. Queremos ahora puntualizar algunos aspectos en cuanto a las asociaciones de las cardiopatías entre sí y el número de anomalías extracardíacas. Obtenemos en este estudio los siguientes resultados:

- C.I.V.: el tipo más frecuente es membranosa. En un 75

% de los casos se presenta asociada con otras cardiopatías (sin destacar ningún tipo específico), aunque no suelen ser muy numerosas (1 ó 2 cardiopatías). Suele asociarse a otras malformaciones (53 %, sobre todo, digestivas, genito-urinarias y neurológicas) y además, destacando un 25 % dentro de síndromes malformativos definidos. Es altamente significativa la presencia de comunicación interventricular en el Síndrome de Edwards (9 de los 15 casos de este síndrome encontrados en nuestro estudio tenían CIV, un 60%).

- C.I.A.: predomina el tipo fosa oval. En un 42 % aparece como cardiopatía aislada y en un 60 % no se asocia a otras malformaciones (ó bien son poco numerosas, destacando las menores externas y musculoesqueléticas). Sólo un 17 % pertenecen a síndromes malformativos.

- D.A.P.: predominan los casos de presentación aislada y en un 32 % sin asociarse a otras anomalías.

- E.P./A.P.: la atresia pulmonar es mucho más frecuente (dadas las características de nuestro estudio, con éxitus en todos los casos, predominan las formas más graves). En un 78 % se asociaban a otras cardiopatías, habitualmente entre 1-3 cardiopatías. Salvo 2 casos de síndromes, el resto se presentaban la mitad como malformación aislada y la otra mitad con pocas anomalías extracardíacas (sin predominio de ninguna localización).



- T.G.V.: la mayoría como D-TGV (13 casos con septo íntegro y 5 casos asociados a otras cardiopatías) y sólo 4 casos de L-TGV o T. corregida. En un 70 % se presenta como malformaciones aislada, sin anomalía extracardíaca de ningún tipo.

- OBS.TSVI: la forma más frecuente encontrada es la coartación de aorta, que en un 78 % se asocia a otras cardiopatías (especialmente CIV y DAP). Tenemos pocos casos de estenosis aórtica (generalmente asociada a coartación) y sólo un caso de interrupción del istmo aórtico y 1 síndrome de Shone. No suelen asociarse a otras anomalías, salvo la coartación (en un 50 %, que se presenta en 3 casos dentro de síndromes malformativos).

- CO.UNIVENTRICULAR: hay frecuencias similares entre los tipos derecho e izquierdo, y pocos casos de atresia mitral ó tricúspide aisladas. Es llamativo el hecho de que el 100 % de los casos se asocian a otras cardiopatías (habitualmente entre 1-3 cardiopatías). En cuanto a anomalías asociadas, el 40% se presentan de forma aislada y otro 40 % dentro de síndromes malformativos (3 casos con anomalías en el situs viscero-atrial: 2 situs ambiguo y 1 situs inversus).

- H.C.I.: la mayoría con atresia mitral y/o aórtica. Encontramos una alta incidencia de foramen oval sellado, lo que ha sido imbricado como factor etiopatogénico en la

producción de este tipo de cardiopatías. Aproximadamente la mitad de casos no se asocia a ninguna malformaciones y el resto a pocas anomalías (1-4 anomalías/caso), siendo excepcional su presentación (al igual que ocurre con la TGV) dentro de síndromes polimalformativos.

- **CANAL AV COMUN:** sólo tenemos 1 caso de canal incompleto (con 2 válvulas AV). No es frecuente que se asocie a otras cardiopatías. Con respecto a malformaciones asociadas (en un 74 %), es altamente representativo su presencia en el Síndrome de Down: un 57 % de los casos, tienen canal AV completo.

- **T. FALLOT:** en un 40 % en forma de Fallot extremo (con atresia pulmonar). Un 50 % se asocian a otras cardiopatías.

En un 30 % se presenta como malformación aislada, y del resto destaca un 50 % perteneciente a síndromes (2 cromosómicos: 1 Down y 1 Edwards; y 1 síndrome Vacterl).

- **MIOCARDIOPATIAS:** suele presentarse como cardiopatía aislada, y sin malformaciones extracardiácas asociadas. Sólo encontramos un caso en un Síndrome de Alagille.

- **VDDS:** es destacable que un 100 % de los casos se asocian a otras cardiopatías (CIV, CIA, estenosis o atresia mitral, alteraciones de aorta ó cardiopatías complejas). Predominan, entre las Anomalías extracardiácas, la

pertenencia a síndrome (un 55 %), en 2 casos con situs ambiguo.

- **Retorno venoso pulmonar anómalo:** lo más importante es su participación en síndrome con anomalías del situs visceros-atrial (un 37.5 % casos): 1 caso con situs inversus y otro con situs ambiguo.

- **TRONCO COMUN:** en nuestros 3 casos, todos llevaban cardiopatías asociadas (predominando la CIV y la CIA entre otras). También en todos se presentaban con anomalías extracardiácas, destacando en el Síndrome DiGeorge (con una frecuencia del 33 %) y en la asociación CHARGE.

En general, cabría destacar como resultados más importantes:

- Las **CARDIOPATIAS CONGENITAS** que más frecuentemente se presentan asociadas a otras son: TRONCO COMUN, VDDS y CO.UNIVENTRICULAR (en un 100 % de los casos), seguidas por CIV, CO.AORTA, y ATRESIA PULMONAR (entre un 75-78 % casos).

Las miocardiopatías son las que menos se asocian a otras.

- Las **ANOMALIAS EXTRACARDIACAS** son más frecuentes asociadas a TRUNCUS, VDDS, CANAL AV COMUN, T.FALLOT Y CIV. Son excepcionales en las miocardiopatías y, poco frecuentes,

en la TGV, CIA, AP y Co.UNIVENTRICULAR. En casos de anomalías asociadas (y excepto síndromes concretos) predominan los casos con pocas malformaciones (entre 1-4 malformaciones/ caso, con una media de 2.2).

- Los SINDROMES MALFORMATIVOS más llamativos incluyen las siguientes asociaciones: un 60 % de CIV en Síndrome de Edwards, un 57 % de CANAL AV COMUN en Síndrome de Down, un 33 % de TRUNCUS en Síndrome DiGeorge y asociación CHARGE, y síndromes complejos con frecuentes anomalías del situs con VDDS Y Retorno venoso pulmonar anómalo.

Coinciden nuestros resultados, de forma global, con los obtenidos en el estudio NERICP (91) que destaca los porcentajes más elevados de Anomalías extracardíacas asociados a Truncus, CIV y Canal, y escasa frecuencia en TGV, E.AO. y AP.

Landtman (26) señala la CIV entre las que más se asocian a otras anomalías (un 58 %) y la TGV como la menos frecuente, lo que concuerda con nuestra casuística (un 53 % de CIV asociada a otras malformaciones y un 70 % de TGV como malformaciones aislada). También se destaca la alta incidencia de cardiopatías asociadas a la Co.Ao. (especialmente ductus y CIV) en ambos trabajos 26,91).

Ya se ha reseñado que el cierre precoz del foramen oval influye en el desarrollo de las cavidades izquierdas, y por tanto, en la etiopatogenia de la HCI (51), y su escasa

representación en síndromes malformativos. Otros trabajos (137), que señalan una frecuencia de anomalías asociadas a esta cardiopatía de un 12-37 %, encuentran mayor número de asociaciones a malformaciones sindrómicas y destacan especialmente el Síndrome Turner (XO).

Es muy amplia la bibliografía referida a los **SINDROMES MALFORMATIVOS**, especialmente **CROMOSOMICOS**, asociados a cardiopatías congénitas (11,19,28,30,85,123,126).

Es clásica la descripción de anomalías cardíacas en el síndrome cromosómico más frecuente: trisomía del par 21 ó Síndrome de DOWN. Hasta un 40-50 % de estos niños tienen cardiopatía, siendo la más frecuente en la mayoría de las series el canal AV común completo (entre un 50-60 %) (11,19,26,28,30,32, 85,91,99,123,125,126), seguido de los defectos septales atrioventriculares, CIV y CIA.

Nosotros encontramos un 57 % de canal AV completo asociado al Síndrome de Down, lo que se encuentra dentro de lo esperado.

Algunos autores (100) proponen el chequeo sistemático cardíaco de niños afectados de este síndrome, aún en ausencia de sintomatología, por la alta frecuencia de cardiopatías asociadas.

Todavía más frecuente es la presencia de cardiopatías en la trisomía del par 18 o Síndrome de Edwards (hasta en un 90-

100 % de los casos), siendo la más representativa la CIV (11,19,22,28, 30,85,126,127, 128,129) con frecuencias entre un 60-90 %. Nuestros resultados, por tanto, se encuentran entre los valores señalados: un 60 % de CIV en este síndrome.

En el Síndrome Patau ó trisomía par 13, con una frecuencia de cardiopatías de casi un 100 % de los casos, la CIV se señala como la cardiopatía más frecuente, seguida de otras como la CIA, EP, VDDS, etc. (11,19,22,85,126,128). En los 2 casos con este síndrome de nuestro estudio, uno tenía una EP y otro un VDDS (asociado a otras cardiopatías).

Es llamativa la ausencia de asociación de todas las trisomías con TGV e inversión (visceral o cardíaca), lo que sugiere que el material cromosómico adicional interviene en la conservación de un situs normal (130). A pesar de la ausencia de TGV, la mayor frecuencia de CIV, Fallot y VDDS, indican una predisposición en las trisomías a defectos cardíacos conotrunculares de clase I (según la clasificación anatómo-embriológica de las Cardiopatías congénitas) (19).

Dentro de los **SINDROMES NO CROMOSOMICOS** hay varios puntos que destacar.

La asociación de tronco arterioso con el de Síndrome DIGEORGE esta bien documentada, basándose embriologicamente en el desarrollo anormal de los arcos branquiales, por un desorden en la migración de las células de la cresta neural (de las que

derivan, entre otras estructuras, el timo, las paratiroides y el septo de separación aórtico-pulmonar (36,37). Las cardiopatías en este síndrome suelen ser de tipo 1, especialmente tronco arterioso, Fallot ó Interrupción arco Ao. (en un 90 %) (19). En cambio, un 33 % de enfermos con truncus tienen anomalía de DiGeorge (132, 133).

Nuestros resultados entran dentro de lo esperado, con un 33% de tronco arterioso asociado a este síndrome y el resto de anomalías encontradas todas de clase 1.

En la asociación CHARGE (que está íntimamente relacionada con el Síndrome de DIGEORGE), también se describen los defectos cono- tronculares como las cardiopatías más frecuentes (144,145), con una incidencia entre un 39-42 % de los casos. Nosotros, de los 3 casos de tronco arterioso común, 1 pertenecía a esta asociación (33 %), lo que coincide con lo descrito en la literatura.

La presencia de anomalías esplénicas (ASPLENIA y POLIESPLENIA) con malposición y malformación de otros órganos esta bien descrita como cuadros sindrómicos, y se cree debida a un "insulto teratogénico" desconocido entre los días 30-40 de la gestación que afecta al proceso de lateralización corporal, dando anomalías del situs, y afectando simultaneamente el desarrollo embriológico del bazo y corazón (140,141). Las cardiopatías presentes en estos síndromes suelen ser complejas (139), y abarcan casi todos los tipos (entre

ellas, Retorno venoso pulmonar anómalo, CANAL, CIA,...).

En este trabajo encontramos asociaciones de múltiples cardiopatías en estos casos, destacando como hemos comentado anteriormente, las anomalías del drenaje venoso y el VDDS, lo cual entra dentro de lo descrito en este tipo de anomalías. Hay que destacar un caso en este trabajo, en que ambos padres eran ADVP (adictos a drogas por vía parenteral) y la madre fué consumidora habitual durante todo el embarazo (lo que pudo contribuir al complejo malformativo presente en el recién nacido).

En el Síndrome de ALAGILLE (o displasia arteriohepática) se describe como cardiopatía más frecuente la estenosis pulmonar periférica (19,134,135); en cambio, nosotros en el caso que encontramos, presentaba una miocardiopatía hipertrófica y carecía de las alteraciones óseas que suelen acompañar a este síndrome.

En la asociación VACTERL, se describen cardiopatías hasta en un 75 % de los casos, y suelen ser lesiones de flujo de tipo II (CIV, CIA, PDA, CO.Ao) (19). Todos nuestros casos presentaban cardiopatías de este tipo, e incluso, en uno de ellos había arteria umbilical única, que se añade como defecto cardiovascular asociado a este síndrome en un 15 % casos.

El resto de malformaciones se encuentran dentro de lo esperado en la mayoría de los casos, como p.e., embriopatía

rubeólica (y DAP), esclerosis tuberosa (y rabdomioma congénito), Síndrome Marfan (y DAP), etc..

5.3. MORBI-MORTALIDAD CONNATAL Y PERINATAL: FACTORES PRONOSTICOS.

Aunque en apartados anteriores se ha ido reseñando la influencia de los distintas variables, tanto clínicas como anatómicas, en la morbi-mortalidad de los niños estudiados con cardiopatías congénitas, queremos hacer hincapié en los datos más relevantes con respecto a la causa de la muerte.

Obtenemos valores altamente significativos (en todos los casos $p < 0.001$) al relacionar la muerte con las siguientes variables:

5.3.1. PESO.

El peso al nacimiento es un factor importante como causa global de mortalidad en los recién nacidos, aumentando las cifras de mortinatos y muerte en período neonatal precoz en recién nacidos con bajo peso o muy bajo peso.

En este trabajo, un 39 % de recién nacidos entre M.B.P. (12 %) y B.P. (27 %) fallecen en la primera semana y un 34 %

en el primer mes de vida (14 % de M.B.P. y 20 % de B.P.). En estos grupos:

- La presencia de malformaciones congénitas contribuye a un aumento de la mortalidad, siendo la 2° causa de éxitus en recién nacidos con B.P. y la 4° causa en M.B.P.

- Las cardiopatías congénitas constituyen la causa principal de mortalidad en recién nacidos con B.P. y la 2° en M.B.P.

Podemos deducir a la vista de estos resultados que las Malformaciones en general y las cardiopatías en particular, actúan como factor pronóstico adverso en grupos de alto riesgo (tales como recién nacidos con bajo peso) en cuanto a la supervivencia de estos niños. Es decir, si un recién nacido con B.P. ó M.B.P. tiene una Cardiopatía congénita y/o Malformaciones extracardíacas, es más probable que fallezca antes que un recién nacido con peso adecuado a su edad gestacional.

5.3.2. EDAD EN DIAS.

Como vimos con anterioridad, la Cardiopatía congénita es la causa principal de muerte en todos los grupos de edad (excepto en niños > de 1 año). Un 50 % aproximadamente fallecen en la 1ª semana de vida y el resto a lo largo del primer año. Por tipos de cardiopatías podemos destacar:

- Las de peor pronóstico y que producen un fallecimiento más precoz (en la 1^a semana) son: la Hipoplasia de cavidades izquierdas (un 93 %), el retorno venoso pulmonar anómalo (un 75 %) y con porcentajes del 40 al 50 % la Obstrucción a salida del V.I., la CIV, la CIA y el Ventrículo derecho de doble salida.

Entre un 30-40 % de los casos de TGV, Atresia Pulmonar, Tronco arterioso común, Co.Univentricular, canal AV común y miocardiopatías fallecen en esta 1^a semana de vida.

- En el primer mes destacan: la T. de Fallot (un 40 %), el Truncus (un 67 %) y el V.D.D.S. (un 55 %).

- Hasta el primer año: las miocardiopatías, el canal y la TGV.

La hipoplasia de cavidades izquierdas es la cardiopatía que encontramos con mayor tasa de letalidad, y en la mayoría de los casos no sobreviven más de uno o dos días.

La alta mortalidad de los casos con defectos septales, especialmente la comunicación interventricular, la atribuimos (igual que en algunos trabajos) (91), a su frecuente asociación a malformaciones extracardíacas y/o a otras cardiopatías congénitas más severas, dado que por sí mismas no son cardiopatías especialmente graves ni con mal pronóstico.

Las malformaciones congénitas son la 2ª causa de muerte en la primera semana de vida. Las más significativas y con peor pronóstico son las RESPIRATORIAS, especialmente la Hipoplasia pulmonar, y las MUSCULO-ESQUELETICAS, destacando de ellas la Hernia diafragmática. Es muy frecuente la asociación de ambos tipos de malformaciones, lo que produce una alta mortalidad neonatal precoz en estos casos (entre un 65-70 % de los mismos no superan la 1ª semana).

Las malformaciones Digestivas (especialmente la Atresia de esófago) y las genito-urinarias también influyen en la supervivencia, aumentando la mortalidad de los casos con este tipo de malformaciones (en el caso de las digestivas el 50 % fallecen en la 1ª semana).

Las únicas malformaciones que no comprometen la vida y por tanto, no influyen en la supervivencia son las menores externas y las menores internas.

5.3.3. EDAD GESTACIONAL.

De los 87 casos fallecidos por la Cardiopatías congénitas, un 20 % eran pretérminos (2 de < de 30 semanas, y 16 de 30-37 semanas).

De los 40 casos de fallecimiento por las malformaciones, un 45 % eran pretérminos (2 de < de 30 semanas y 16 de 30-37

semanas) .

Por otras causas obtenemos un 45 % (5 casos de < de 30 semanas y 14 entre 30-37 semanas, un 12 y un 33 % respectivamente) .

La insuficiencia respiratoria contribuye en un 23 % a la mortalidad en gestaciones de 30-37 semanas.

Podemos comprobar como las malformaciones en general son una causa relevante de mortalidad en recién nacidos prematuros, posiblemente debido a que producen un retraso del crecimiento intraútero (CIR) y un mayor número de gestaciones que no llegan a término.

5.3.4. SINDROMES MALFORMATIVOS/ANOMALIAS EXTRACARDIACAS.

La presencia de síndromes polimalformativos es altamente significativa como causa global de mortalidad ($p < 0.001$), especialmente algunos tipos sindrómicos (tales como Síndrome de Edwards, Síndrome Patau, Síndrome Turner, ...).

En este estudio, de los 21 casos de recién nacidos fallecidos, 11 presentaban síndromes malformativos (52 %):

- 7 casos con malformaciones respiratorias (hipoplasia pulmonar y/o alteración de la lobulación pulmonar); de

ellos 4 además con malformaciones graves del SNC, 1 con hernia diafragmática y 2 con Cardiopatías congénitas muy graves.

- 4 casos de síndromes donde destaca la presencia de Arteria umbilical única.

De los otros 10 casos de éxitus, 5 fallecieron por anoxia y 5 por otras causas (prematuridad, bajo peso, ...).

Esto concuerda con lo expuesto anteriormente, al resaltar las Anomalías extracardíacas como factor adverso en la supervivencia (fundamentalmente las malformaciones respiratorias), aumentando todavía más la mortalidad en caso de presentarse formando parte de determinados cuadros sindrómicos.

5.3.5. TIPO DE CARDIOPATIA CONGENITA.

Las cardiopatías con peor pronóstico y que constituyen la causa principal de muerte son: la HIPOPLASIA DE CAVIDADES IZQUIERDAS, la OBSTRUCCION. al tracto salida del Ventrículo izquierdo, el TRONCO ARTERIOSO COMUN, el RETORNO VENOSO PULMONAR ANOMALO, el CORAZON UNIVENTRICULAR, la ATRESIA PULMONAR y las MIOCARDIOPATIAS.

El resto de causas de muerte se distribuyen de la

siguiente manera:

- Por Insuficiencia Respiratoria: VDDS, EP, asociaciones.
- Por Malformaciones: CIV, CIA, Retorno venoso pulmonar anómalo.
- Por Infecciones: VDDS y asociaciones.
- Por Anoxia: otras Cardiopatías congénitas y asociadas.
- Por Cirugía: TGV, CIV .
- Por Otras: CIV, DAP, CANAL, asociaciones.

5.3.6. SINTOMAS DE DEBUT.

También se obtienen resultados significativos al relacionar estos síntomas con la causa de la muerte.

Es llamativo el hecho de que en caso de muerte por la propia Cardiopatía congénita, no suelen encontrarse los síntomas clásicos de afección cardíaca, tales como cianosis, soplo, etc., sino que suelen debutar por otras causas más generales (como p.e. edemas, aspecto séptico, anemia,...). Por insuficiencia cardíaca suelen dar clínica la Obs. al VI, Truncus, VDDS, y asociaciones de cardiopatías.

En fallecidos por las malformaciones los síntomas más frecuentes son soplo, insuficiencia cardíaca y recién nacidos éxitus.

6. RESUMEN

6. RESUMEN

Como parte del grupo de trabajo creado en el Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío de Sevilla para el estudio de las malformaciones en la infancia, se inició este trabajo sobre las **MALFORMACIONES ASOCIADAS A LAS CARDIOPATIAS CONGENITAS**, por su alta incidencia y su gran importancia y relevancia dentro de las causas globales de morbi-mortalidad infantil (especialmente neonatal y perinatal).

Se estudian 237 casos de cardiopatías congénitas entre un total de 779 autopsias infantiles, realizadas entre los años 1.980 y 1.993, procediendo todos del Hospital Infantil y Centro Maternal de Sevilla. Todos los casos debían ser exitus y en todos se realizó estudio necrópsico completo, siendo la base de nuestro trabajo los datos anatómo-clínicos de estas malformaciones. Las cardiopatías se estudiaron por el método del análisis segmentario y se clasificaron por la lesión de mayor importancia, y las malformaciones asociadas mediante estudio macroscópico de las piezas en cada órgano correspondiente.

Del resumen de la historia clínica y de la autopsia, se analizan un total de 34 variables, algunas clínicas (tales como: peso, sexo, edad gestacional, edad materna, paridad, etc.) y otras anatómo-patológicas (tipos de cardiopatías

congénitas, anomalías extracardíacas), agrupadas a su vez en distintas categorías.

Obtenemos un ligero predominio de varones sobre las hembras (con una relación de 1.07), siendo más frecuentes los casos de recién nacidos a término (un 55.2 %) y con peso adecuado a su edad gestacional (un 47.2 %). En cuanto a datos maternos, destacan el grupo de madres entre 25-35 años (un 22.3 %), y con 2-3 partos (un 30 %), lo cual entra dentro de lo habitual en la población general.

Encontramos una incidencia de malformaciones extracardíacas en este estudio de un 60.33 %, siendo las más frecuentes las malformaciones menores externas (un 32 %), y por órganos las genito-urinarias (28 %), digestivas y menores internas (20 % cada una), del sistema nervioso central (19 %) y por último las respiratorias (15 %) y musculo-esqueléticas (14 %). En estos casos con anomalías extracardíacas, un 34 % pertenecen a síndromes polimalformativos definidos (con una alta incidencia de cromosomopatías, siendo la más frecuente en la serie el Síndrome de Edward). En el resto de los casos no sindrómicos, el número de malformaciones no suele ser muy numeroso: entre 1-4 por caso, con una media de 2.2 y un máximo de 12.

No se obtienen resultados estadísticamente significativos al relacionar las anomalías extracardíacas por órganos o sistemas afectados, con la mayoría de variables materno-fetales

(especialmente con el sexo y la paridad). Destacan una mayor frecuencia de malformaciones en prematuros y bajo peso, lo que indicaría que la presencia de dichas anomalías interfiere con un crecimiento y desarrollo intraútero adecuados. También es llamativo la asociación de síndromes malformativos definidos (significativo, $p < 0.05$), especialmente cromosómicos, en los grupos de edad materna más extremos (madres < 25 años ó $>$ de 35 años).

Se observa una mayor tendencia a asociarse los grupos de malformaciones entre sí, especialmente las del tracto urinario y las digestivas con el resto de malformaciones viscerales, y entre las respiratorias y las musculo-esqueléticas destaca la conocida asociación de hipoplasia pulmonar y hernia diafragmática.

Con respecto a la edad de fallecimiento, cerca de un 50% de los casos fallecieron en la primera semana, y el resto en porcentajes similares (un 23 % cada uno) en el primer mes y hasta el primer año. Sólo 9 casos eran mayores de un año. Los principales factores adversos en cuanto al pronóstico y que desencadenan una mortalidad más precoz son: el bajo peso, la prematuridad, el tipo de cardiopatía congénita y la presencia de malformaciones extracardíacas asociadas (con una alta significación estadística, $p < 0.001$).

Las malformaciones congénitas son la 2ª causa de muerte en la 1ª semana de vida (tras la propia cardiopatía congénita)

y la 2ª causa en recién nacidos con bajo peso. De los fallecidos por sus malformaciones, un 75 % son éxitus en la 1ª semana de vida. La mortalidad aumenta en caso de presentarse las malformaciones como cuadros sindrómicos, especialmente cromosómicos, siendo mayor la letalidad en trisomías como Síndrome de Edwards y Síndrome Patau que en el Síndrome de Down.

En casi todos los grupos de malformaciones resalta la C.I.V. como la cardiopatía más frecuente, y también se asocian frecuentemente a Anomalías extracardíacas el Truncus, el V.D.D.S, el Canal AV común y la T. Fallot. Las cardiopatías más frecuentes en la serie son: C.I.V (15 %), C.I.A. (14 %) y el D.A.P. (15 %). Las que más se presentan asociadas a otras cardiopatías son el Truncus, el V.D.D.S. y el Co.Univentricular.

Los síntomas de debut más frecuentes son la cianosis, la insuficiencia respiratoria y las malformaciones (englobadas en el apartado otras).

Encontramos muy pocos casos con un factor etiopatogénico claro en la producción de las malformaciones extracardíacas (excepto algunos por infecciones maternas y los cuadros cromosómicos ya descritos). Esto apoyaría la Hipótesis Multifactorial, por la cual las malformaciones congénitas están producidas por la interacción de factores tanto genéticos como ambientales, y modulado a veces por hechos aleatorios.

También concuerda con lo publicado en los trabajos referidos a este tema, donde se refiere que hasta el 60 % de malformaciones congénitas son de causa desconocida.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 1.- La incidencia de **MALFORMACIONES EXTRACARDIACAS** en niños fallecidos con **CARDIOPATIAS CONGENITAS** en nuestro estudio es de un 60,33 %, porcentaje algo superior a los publicados en otras series de características similares.
- 2.- Las malformaciones más frecuentes encontradas son las **Menores Externas** (32 %), destacando entre ellas los "rasgos dismórficos faciales".
- 3.- Por órganos o sistemas, las más frecuentes en orden decreciente son:
 - **Genito-Urinarias** (28 %), correspondiendo un 50 % de ellas a malformaciones renales, especialmente displasia renal.
 - **Digestivas** (20 %), siendo las más frecuentes la atresia de esófago, y **Menores Internas** (20 %).
 - **Sistema Nervioso Central** (19%), entre las que destaca la hidrocefalia.
 - **Respiratorias** (15 %), siendo la más frecuente la hipoplasia pulmonar, y **Musculo-Esqueléticas** (14 %), especialmente frecuente la hernia diafragmática.
 - **Faciales** (9 %) (lo más frecuente labio leporino y/o fisura palatina) y **Otras** (7,5 %).

- 4.- En casos de malformaciones no sindrómicas, el número total de anomalías no suele ser muy numeroso: entre 1-4, con una media de 2,2 anomalías/por cada caso y un máximo de 12.
- 5.- Entre los síndromes polimalformativos definidos (34 %) destacan los síndromes cromosómicos (31,4 %), siendo el más frecuente en nuestro estudio el Síndrome de Edwards. De los síndromes no cromosómicos destacan la asociación VACTERL, el Síndrome DiGeorge y anomalías del situs viscerocrural.
- 6.- No existen diferencias significativas por razón del sexo en cuanto al número y localización de las malformaciones extracardíacas, ni influye tampoco la paridad.
- 7.- Hay mayor frecuencia de síndromes cromosómicos en los grupos de edad materna más extremos: madres jóvenes menores de 25 años y madres mayores de 35 años.
- 8.- Las Anomalías extracardíacas son más frecuentes en recién nacidos con bajo peso y prematuros, lo que contribuye a un aumento significativo de la mortalidad en etapas precoces.
- 9.- La mayoría de las malformaciones (excepto las menores externas) presentan una clara tendencia a asociarse entre sí, en muchos casos formando parte de síndromes con anomalías múltiples donde se incluyen las cardiopatías

congénitas.

- 10.- En la mayoría de los grupos de malformaciones, la C.I.V. es la cardiopatía más frecuentemente encontrada, destacando su presencia en el Síndrome de Edwards (60 %). Es además la cardiopatía más frecuente, junto con la C.I.A. y el D.A.P., del total de la serie.
- 11.- El Tronco Arterioso Común es la cardiopatía que más se presenta asociada a malformaciones extracardíacas (100 %), siendo muy típica su presencia en el Síndrome DiGeorge y en la asociación CHARGE (30-40 %).
- 12.- Las miocardiopatías son las más frecuentes en cuanto a presentación aislada (tanto sin otras malformaciones extracardíacas como sin otras cardiopatías).
- 13.- Las malformaciones extracardíacas (excepto las menores externas y menores internas) aumentan significativamente la mortalidad en todos los grupos de alto riesgo. Constituyen la 2ª causa de muerte en bajo peso y la 4ª en muy bajo peso, y un 45 % de los fallecidos por sus malformaciones eran pretérminos.
- 14.- Las malformaciones con peor pronóstico a corto plazo son la respiratorias y musculo-esqueléticas (entre un 65-70% no superan la 1ª semana de vida) y las digestivas (un 50% fallecen en la 1ª semana).

- 15.- La cardiopatía con peor pronóstico es la Hipoplasia de cavidades izquierdas (un 93 % fallecen en la 1ª semana, y en la mayoría de casos no sobreviven más de uno o dos días).
- 16.- La causa de muerte más frecuente en todos los grupos de edad la constituye la propia cardiopatía congénita. Las malformaciones son la 2ª causa de muerte en la primera semana de vida.
- 17.- En la mayoría de los casos la etiología de las malformaciones es desconocida, a pesar de hacerse estudio necrópsico completo y cultivos y pruebas específicas en medios adecuados.

8. GRAFICOS Y TABLAS

SEXO

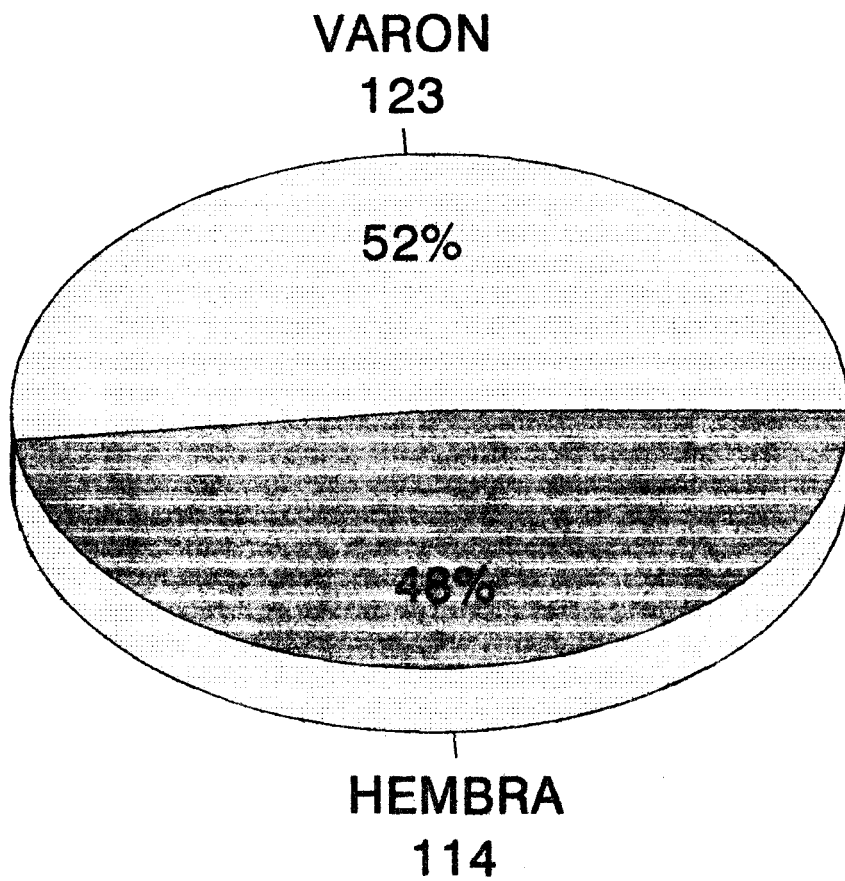


GRAFICO I

MALFORMACIONES ASOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGENITAS

EDAD GESTACIONAL

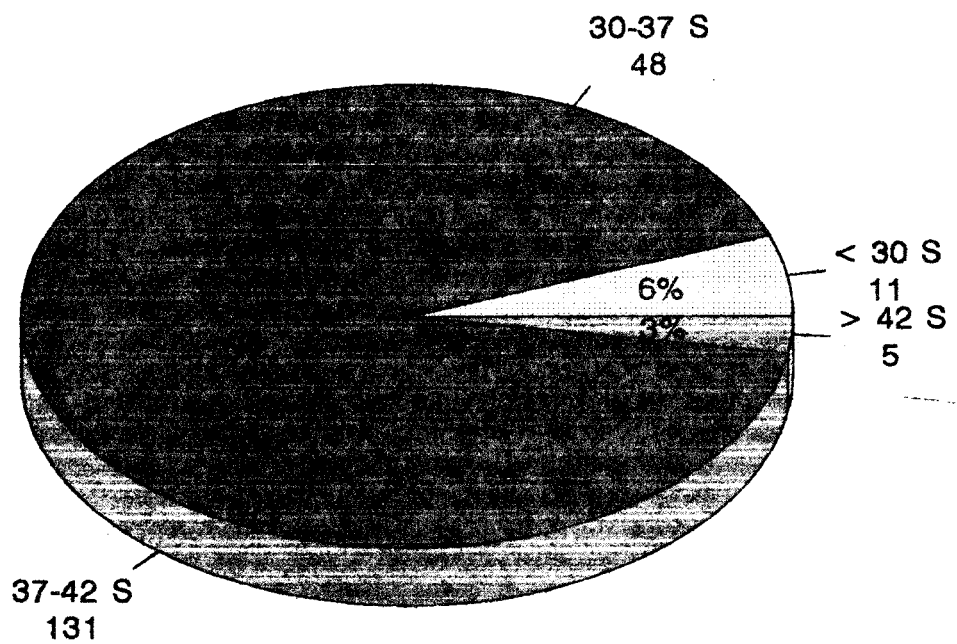


GRAFICO II

MALFORMACIONES ASOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGENITAS

PESO

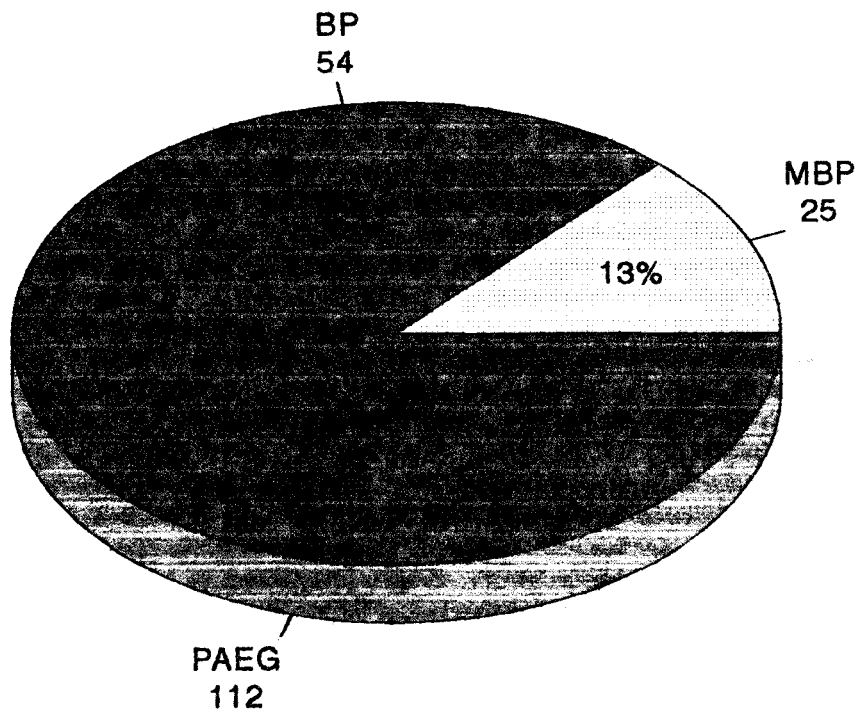


GRAFICO III

MALFORMACIONES ASOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGENITAS

EDAD MATERNA

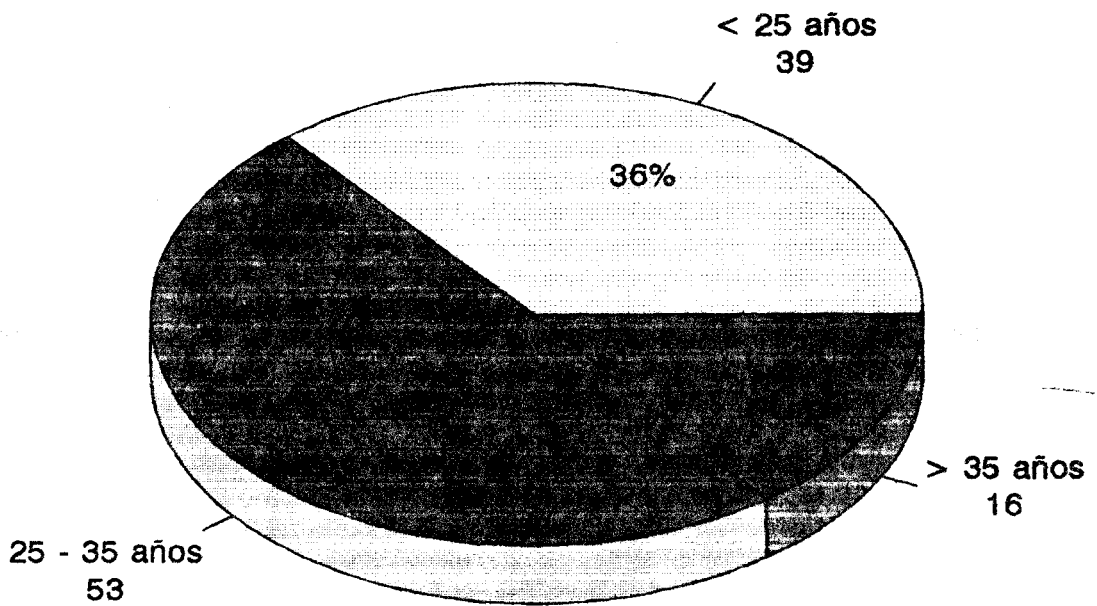


GRAFICO IV

MALFORMACIONES ASOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGENITAS

PARIDAD

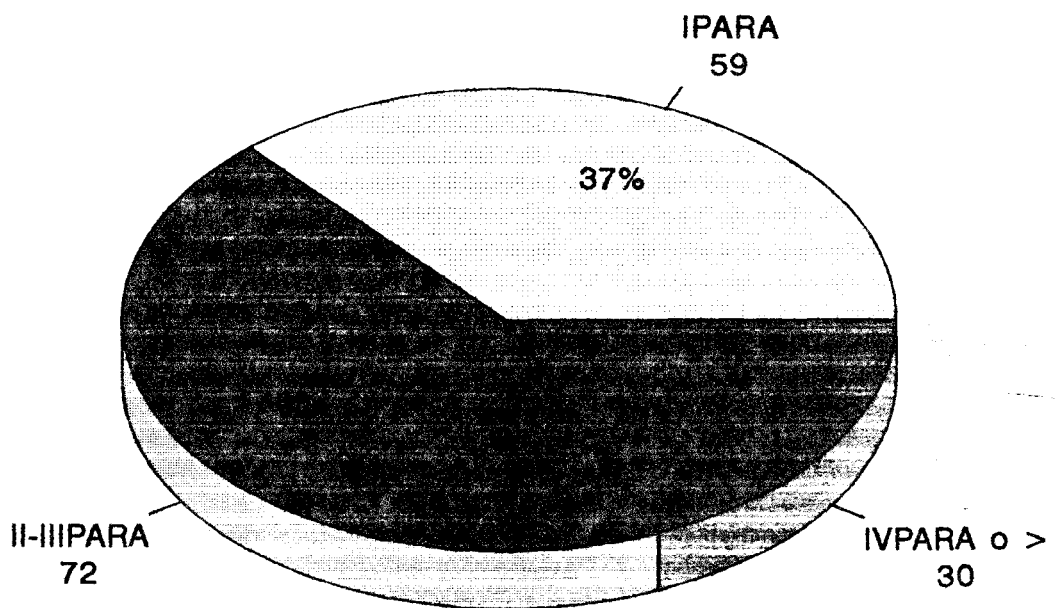


GRAFICO V

MALFORMACIONES ASOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGENITAS

EDAD DIAS

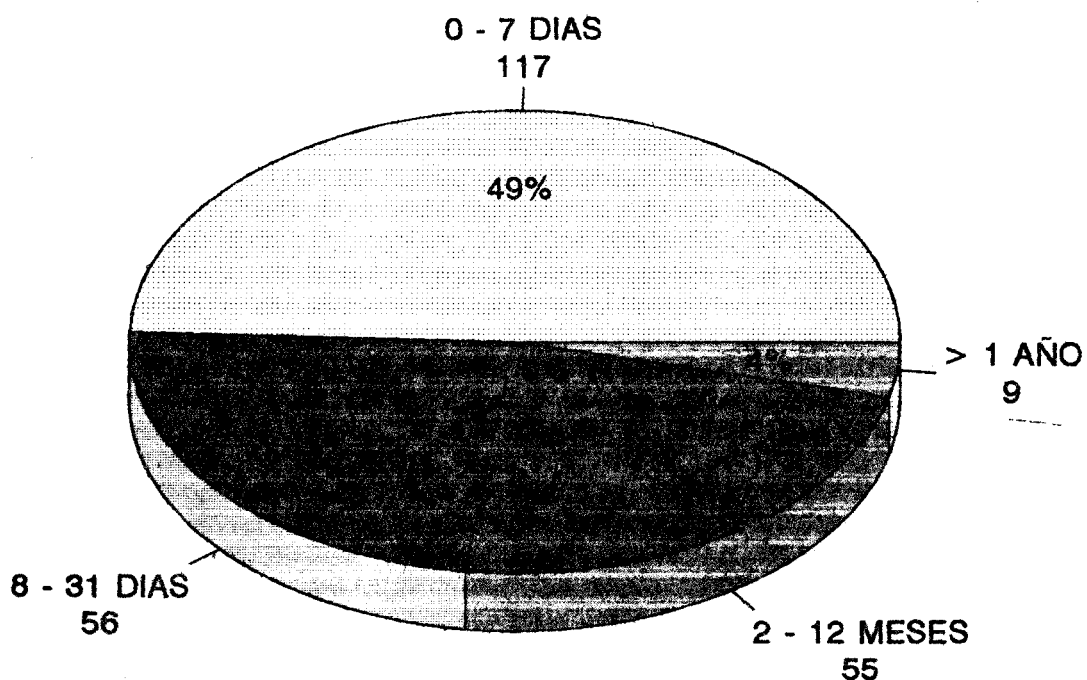
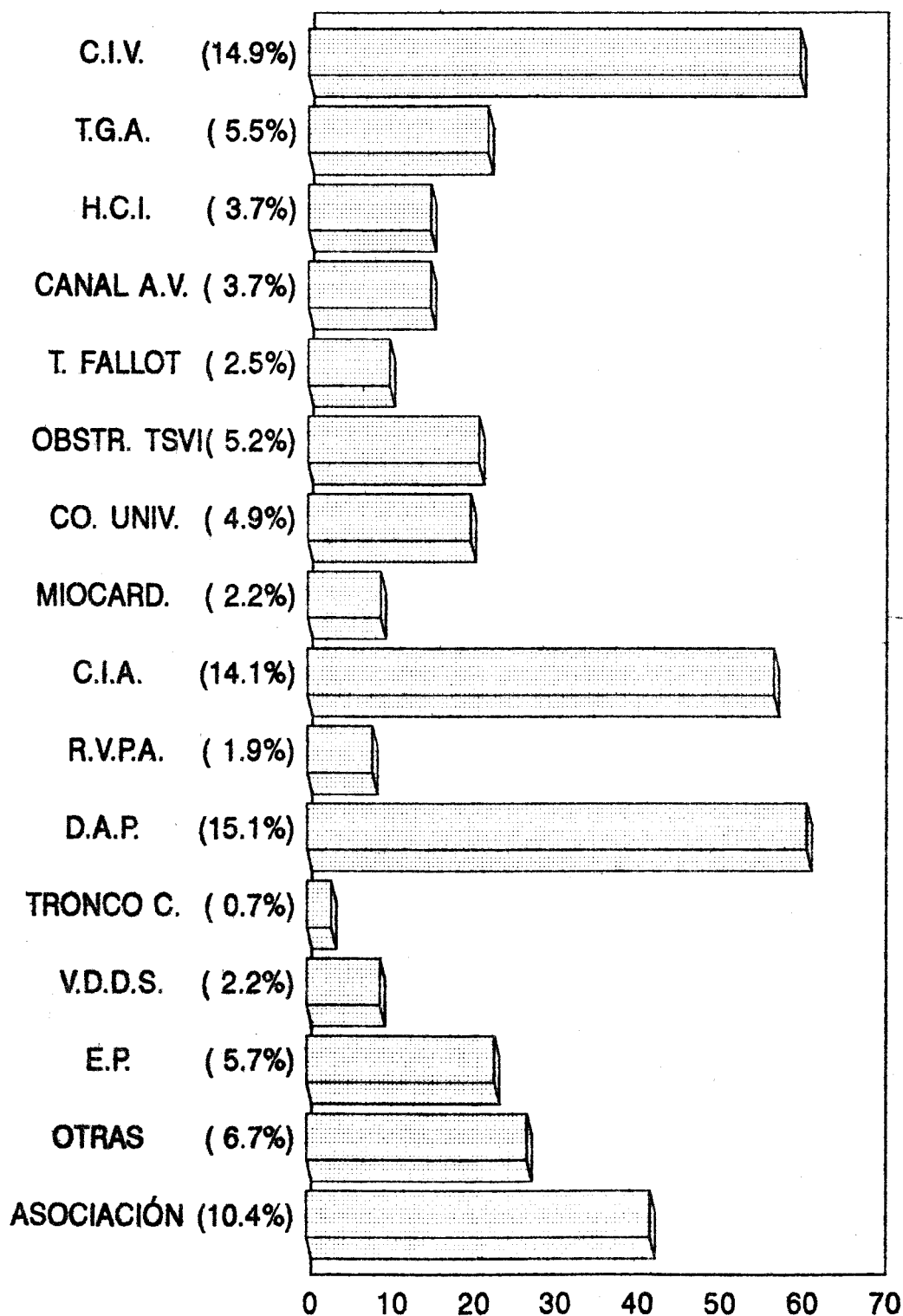


GRAFICO VI

MALFORMACIONES ASOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGENITAS

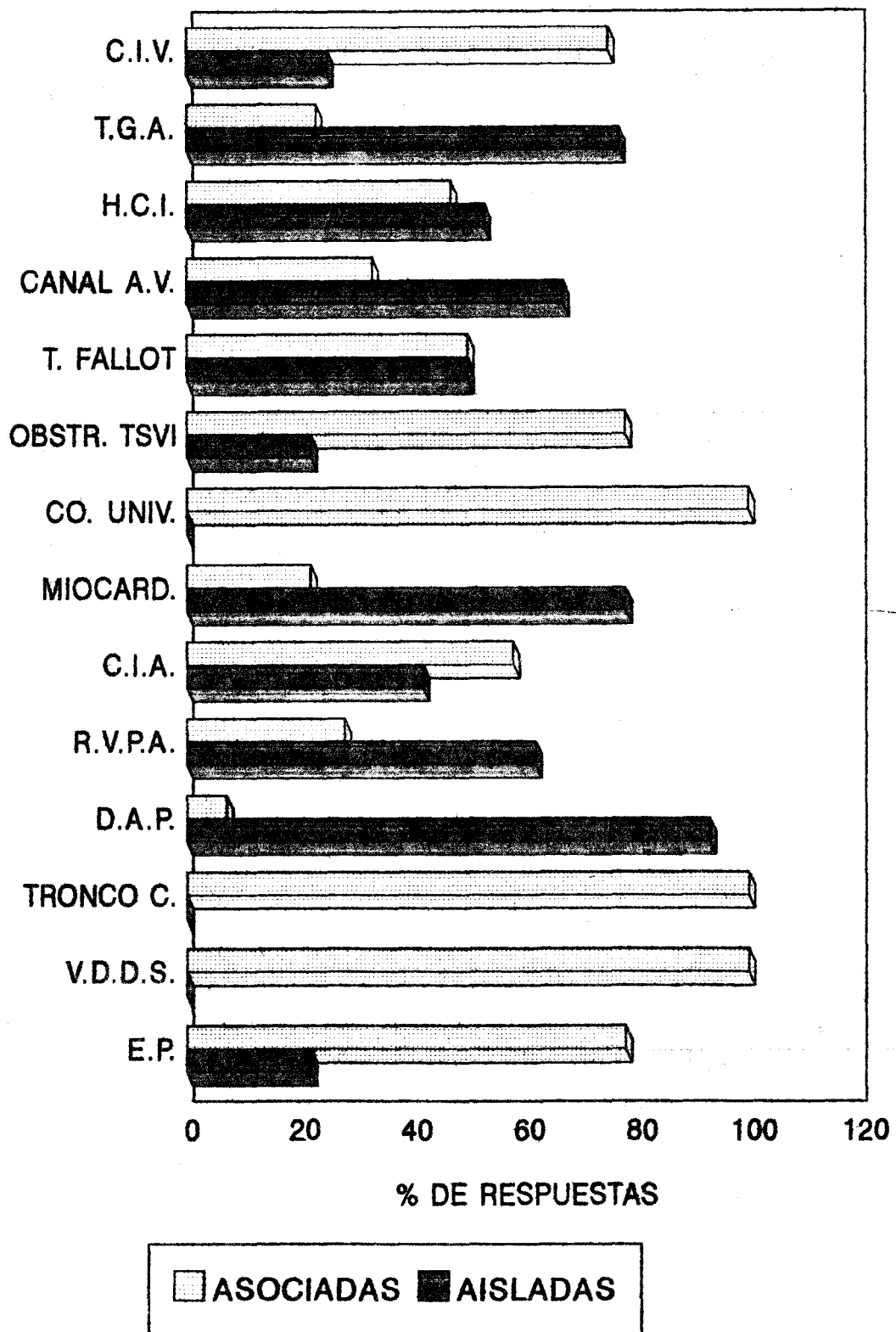
TIPO DE CARDIOPATÍA CONGENITA

GRÁFICO VII



C.C. ASOCIACIONES

GRÁFICO VIII



ANOMALÍAS EXTRACARDIACAS

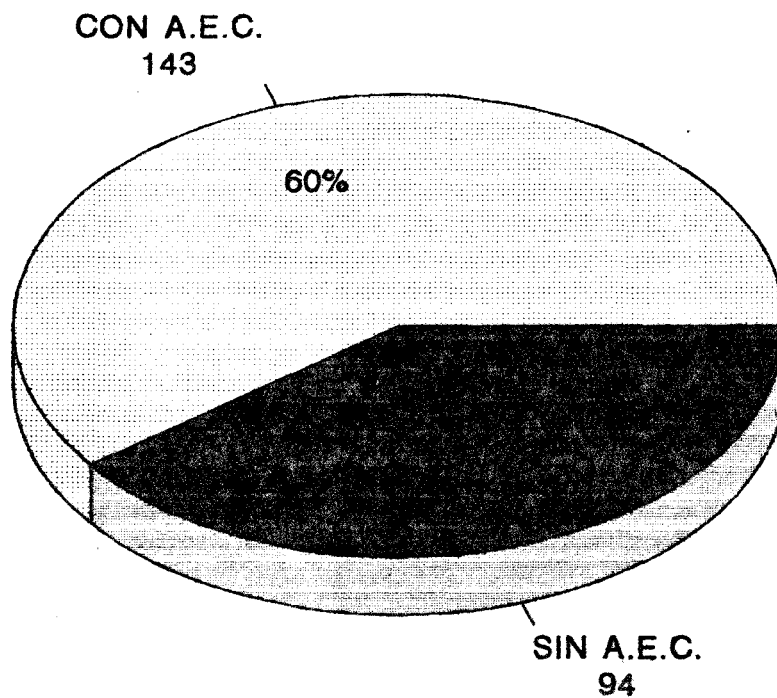
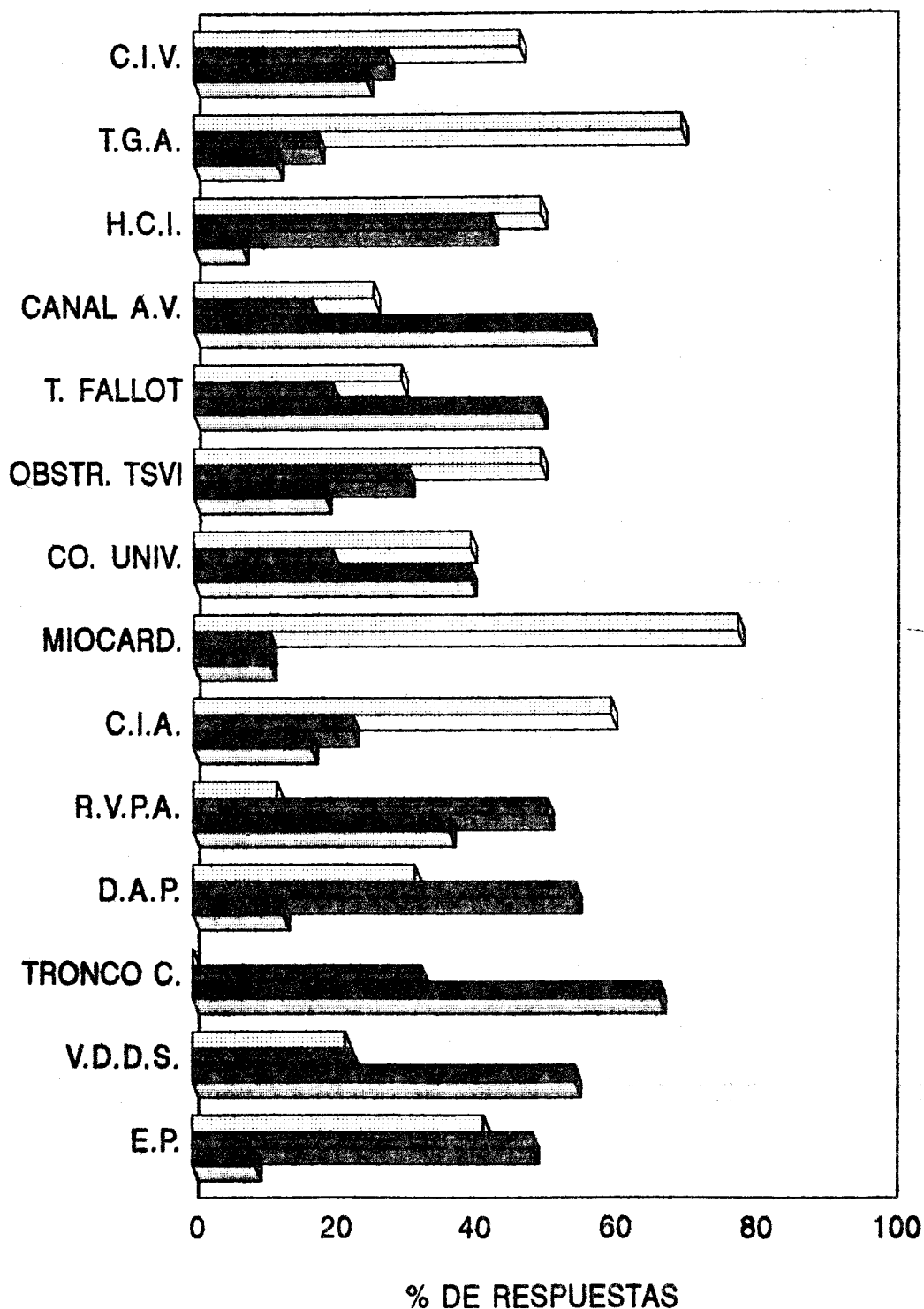


GRAFICO IX

MALFORMACIONES ASOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGENITAS

C.C.-ANOM. EXTRACARDIACAS

GRÁFICO X



SIN A.E.C.
 POCOS A.E.C.
 SINDROME

SINDROME MALFORMATIVO

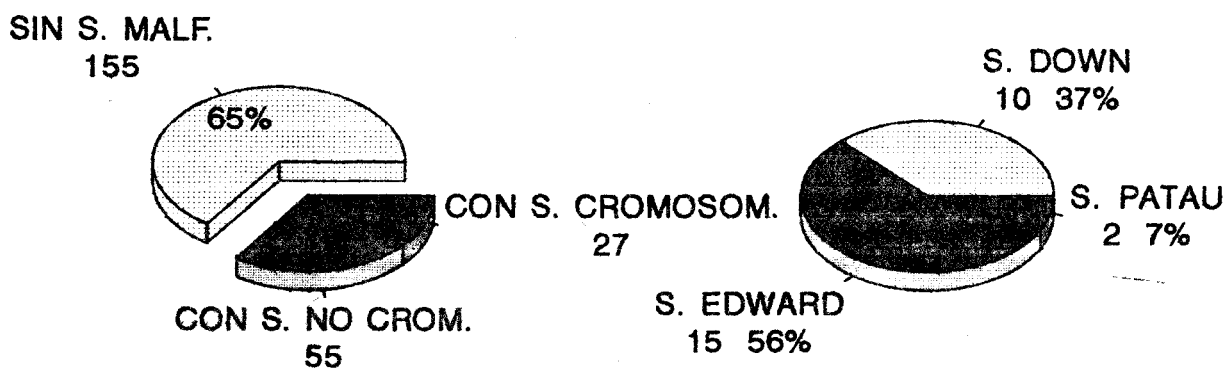
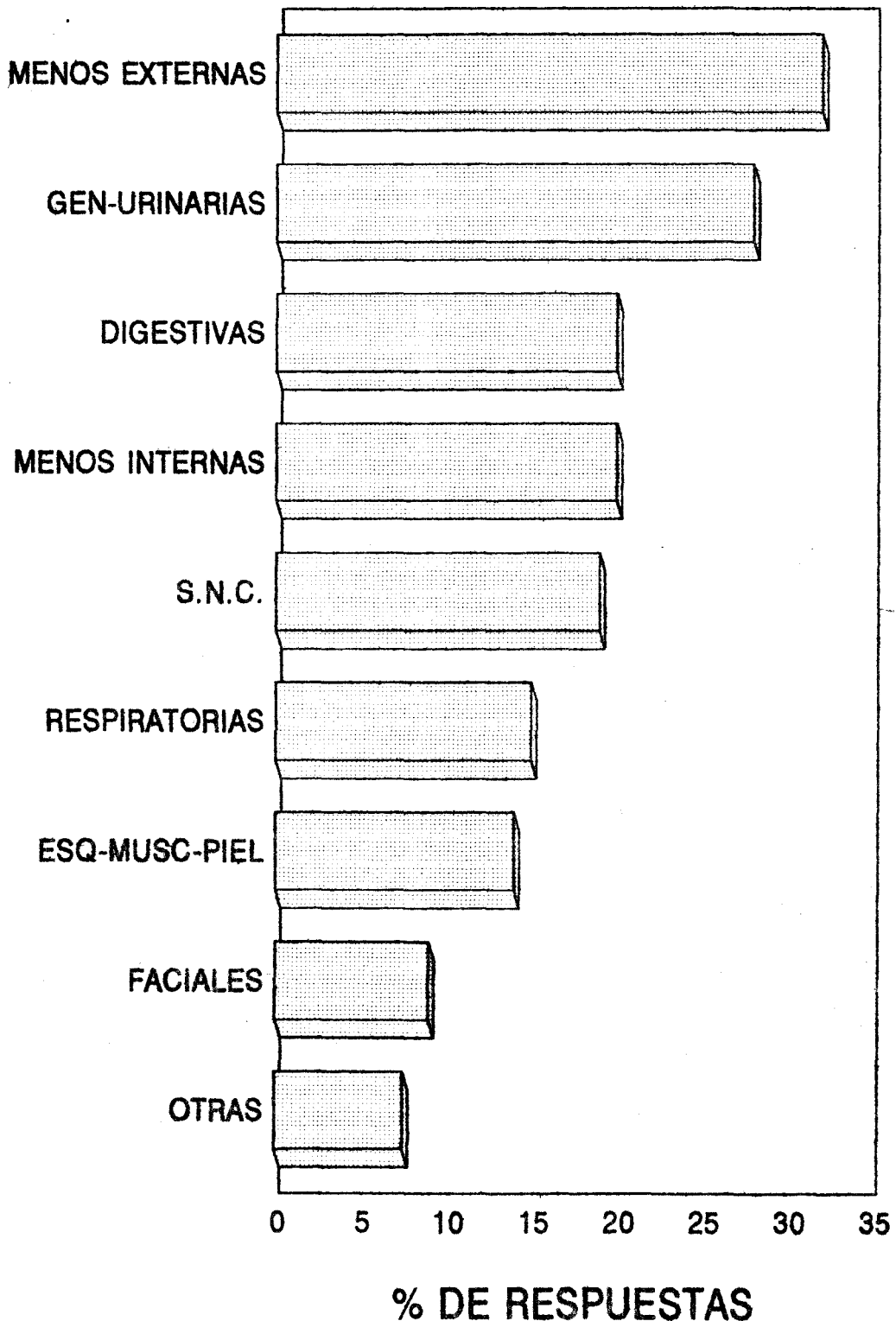


GRAFICO XI

MALFORMACIONES ASOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGENITAS

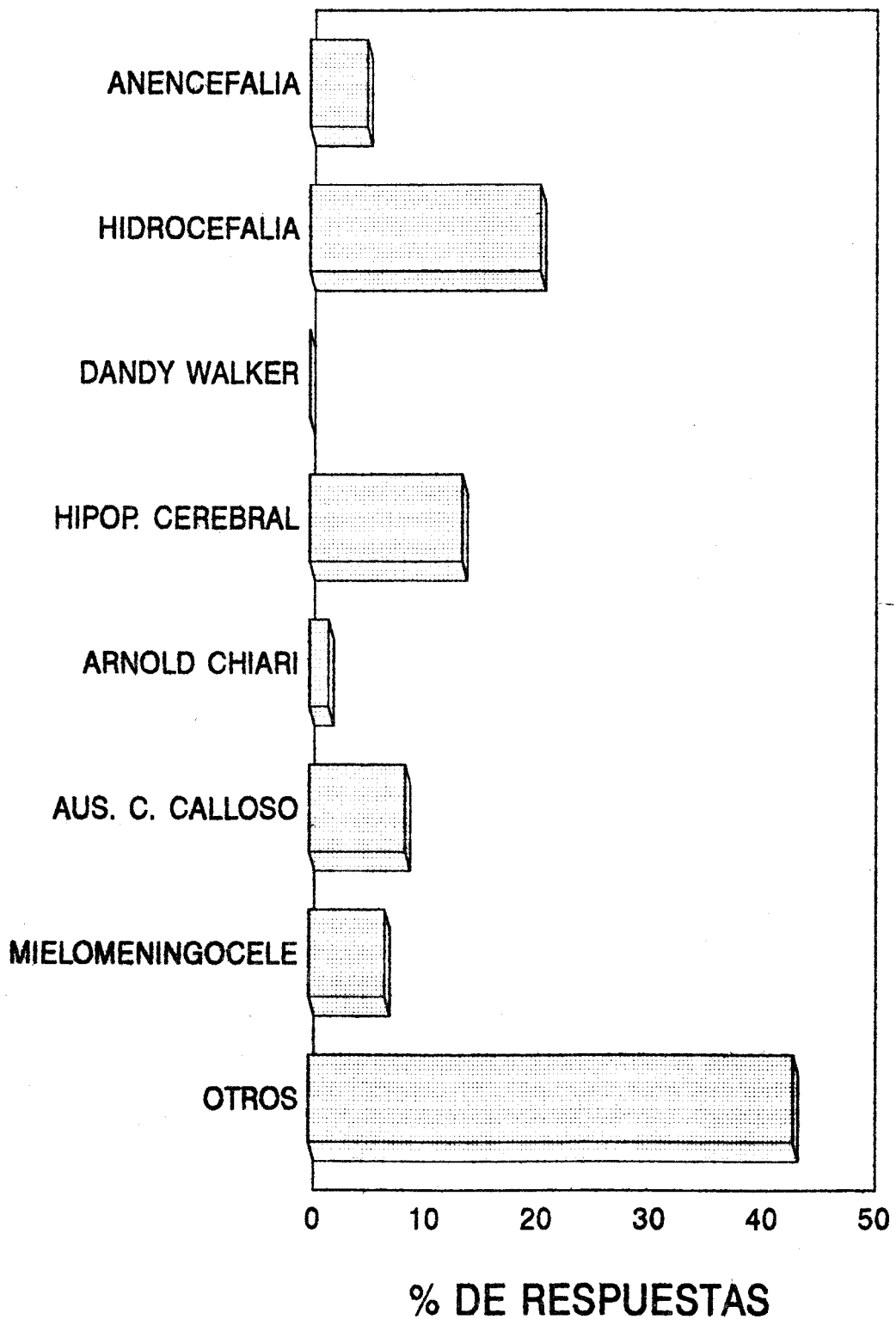
ANOMALÍAS EXTRACARDIACAS

GRÁFICO XII



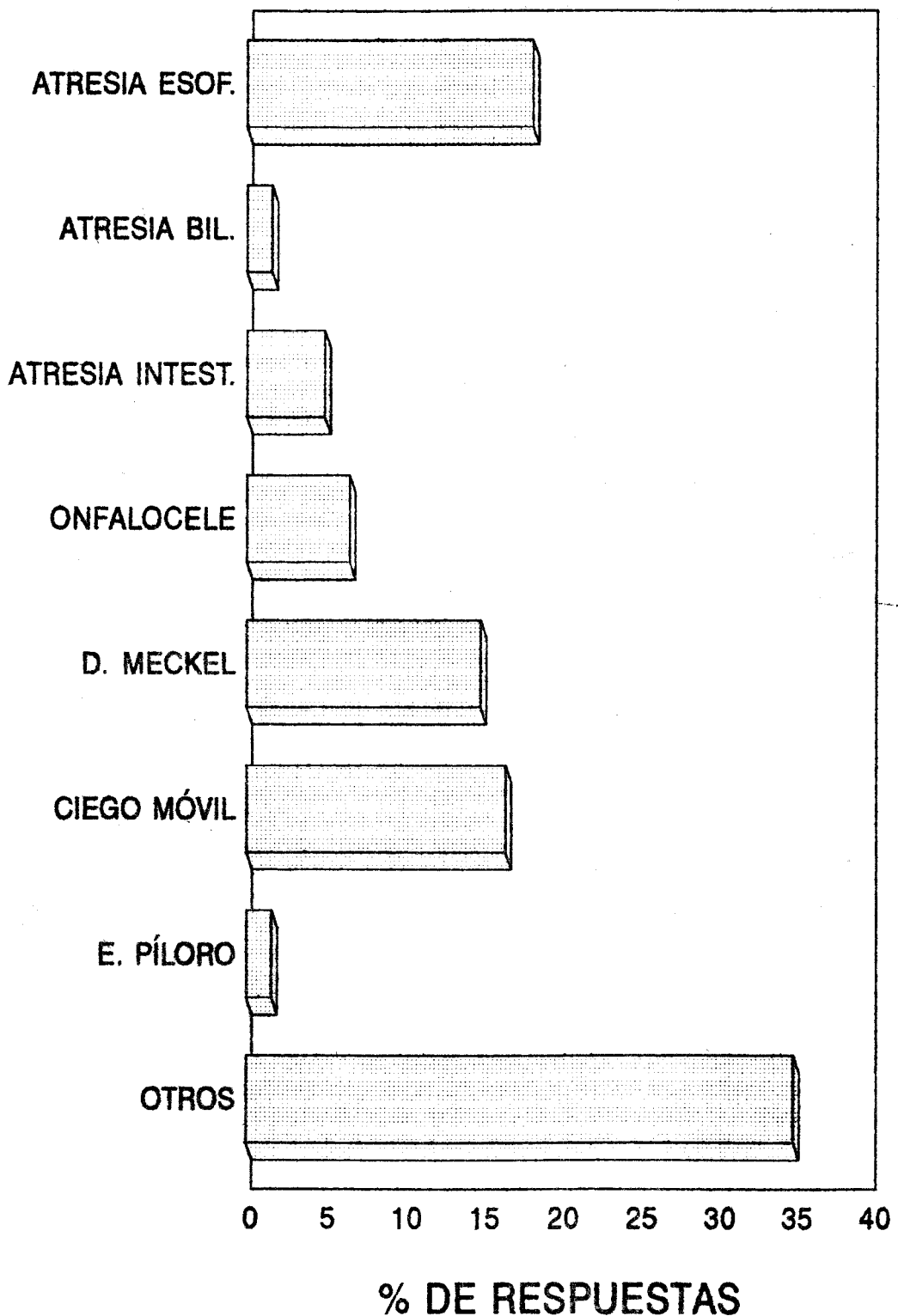
MALFORMACIONES S.N.C.

GRÁFICO XIII



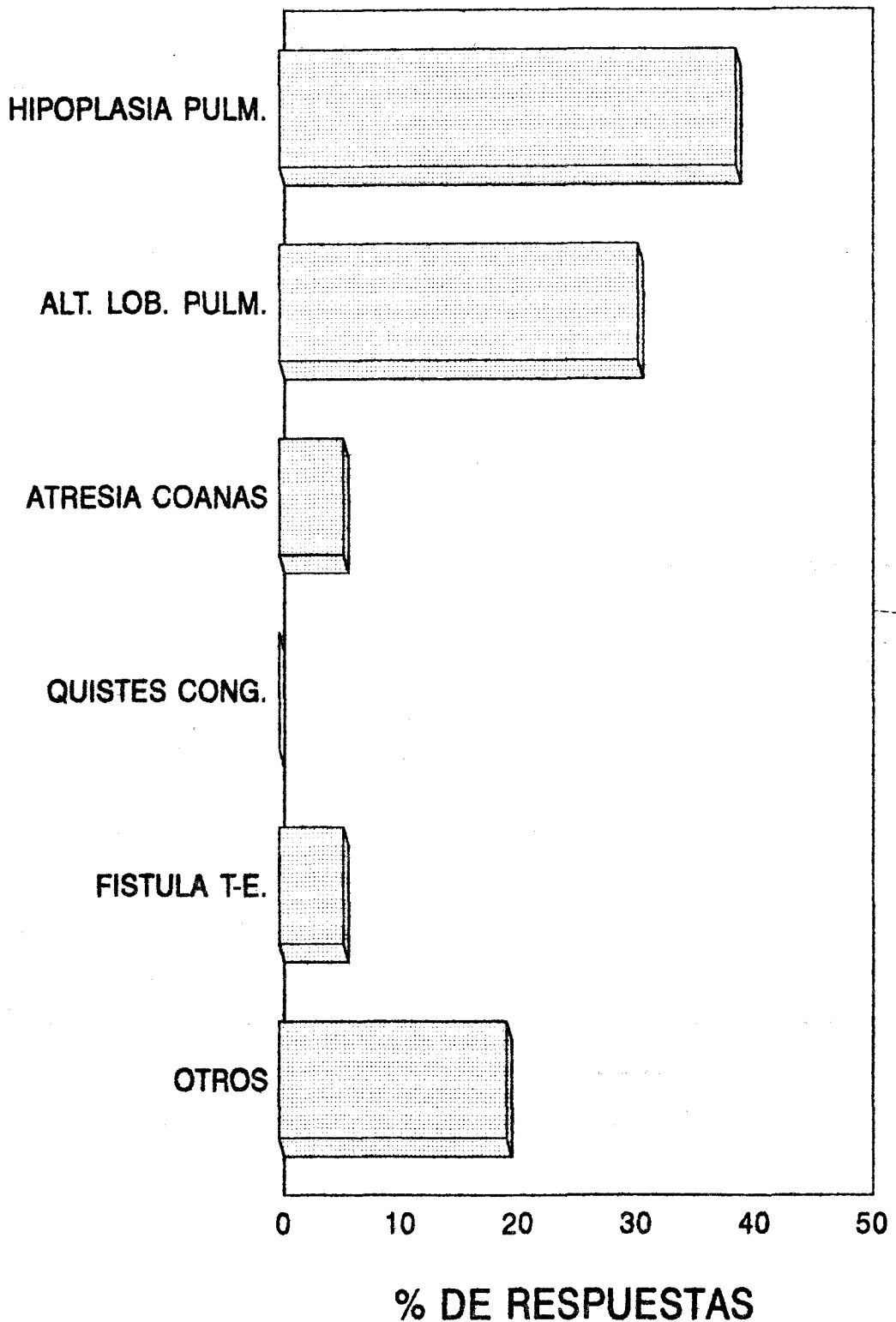
MALFORMACIONES DIGESTIVAS

GRÁFICO XIV



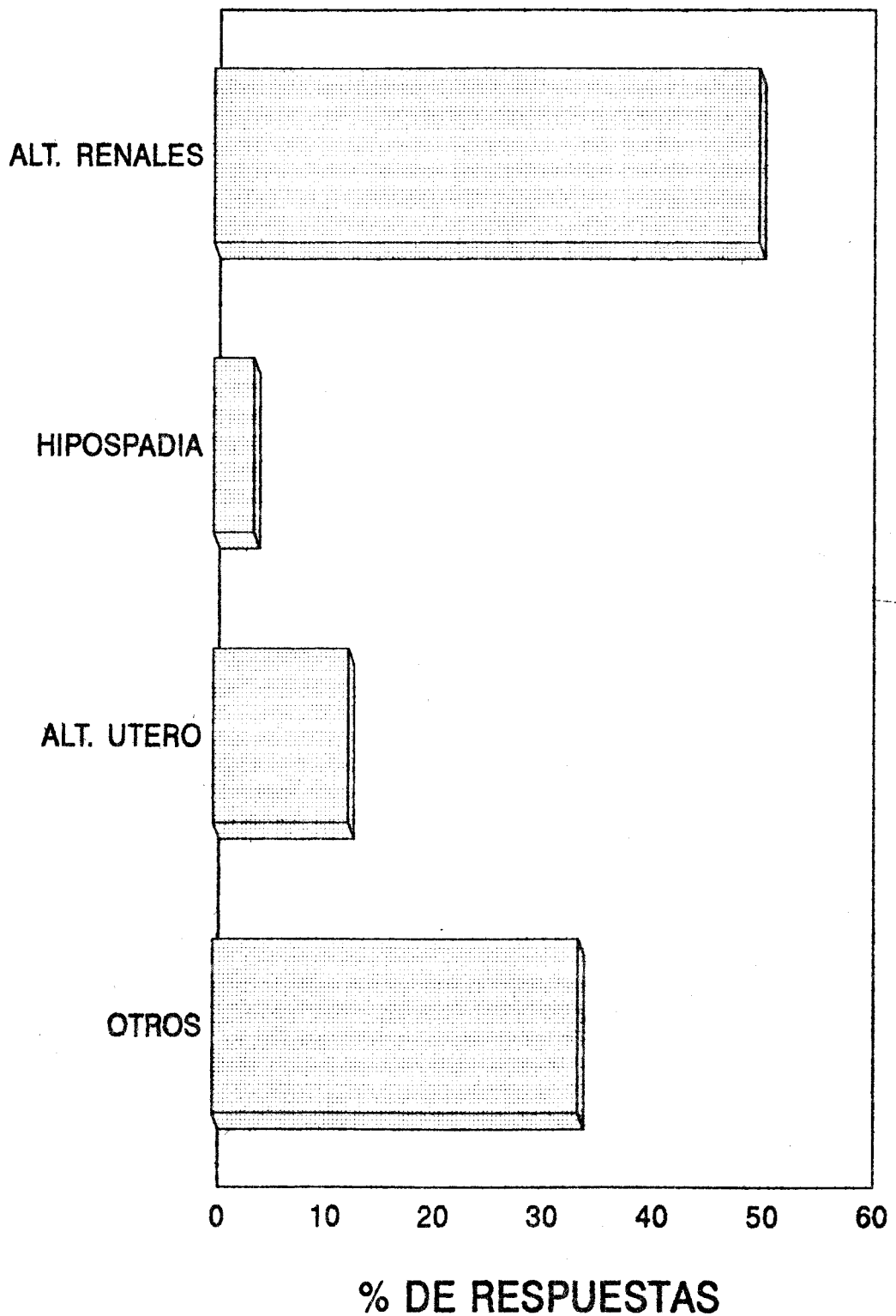
MALFORMACIONES RESPIRATORIA

GRÁFICO XV



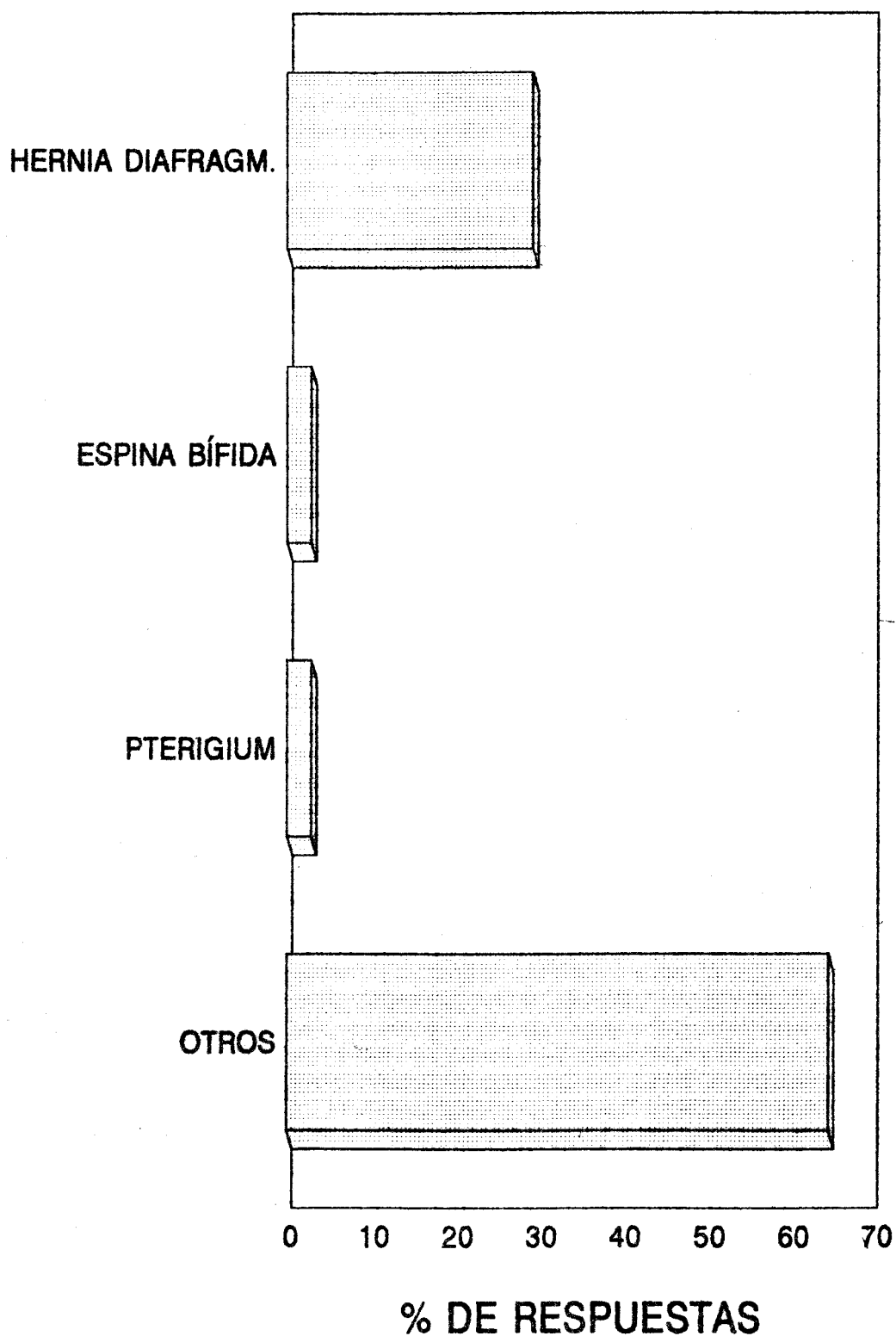
MALFORM. GENITO-URINARIAS

GRÁFICO XVI



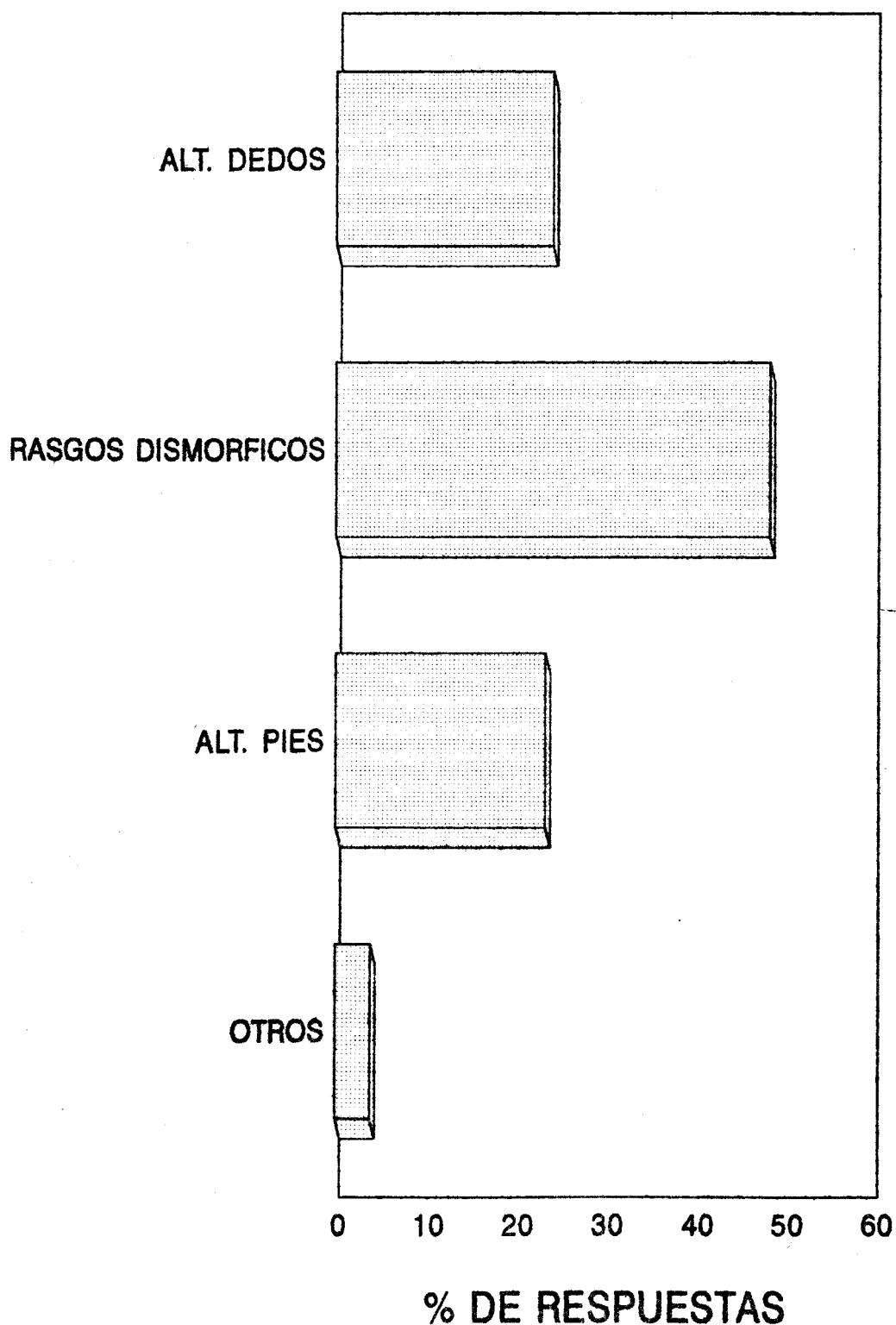
MALFORM. MUSCULO-ESQUELÉTICAS

GRÁFICO XVII



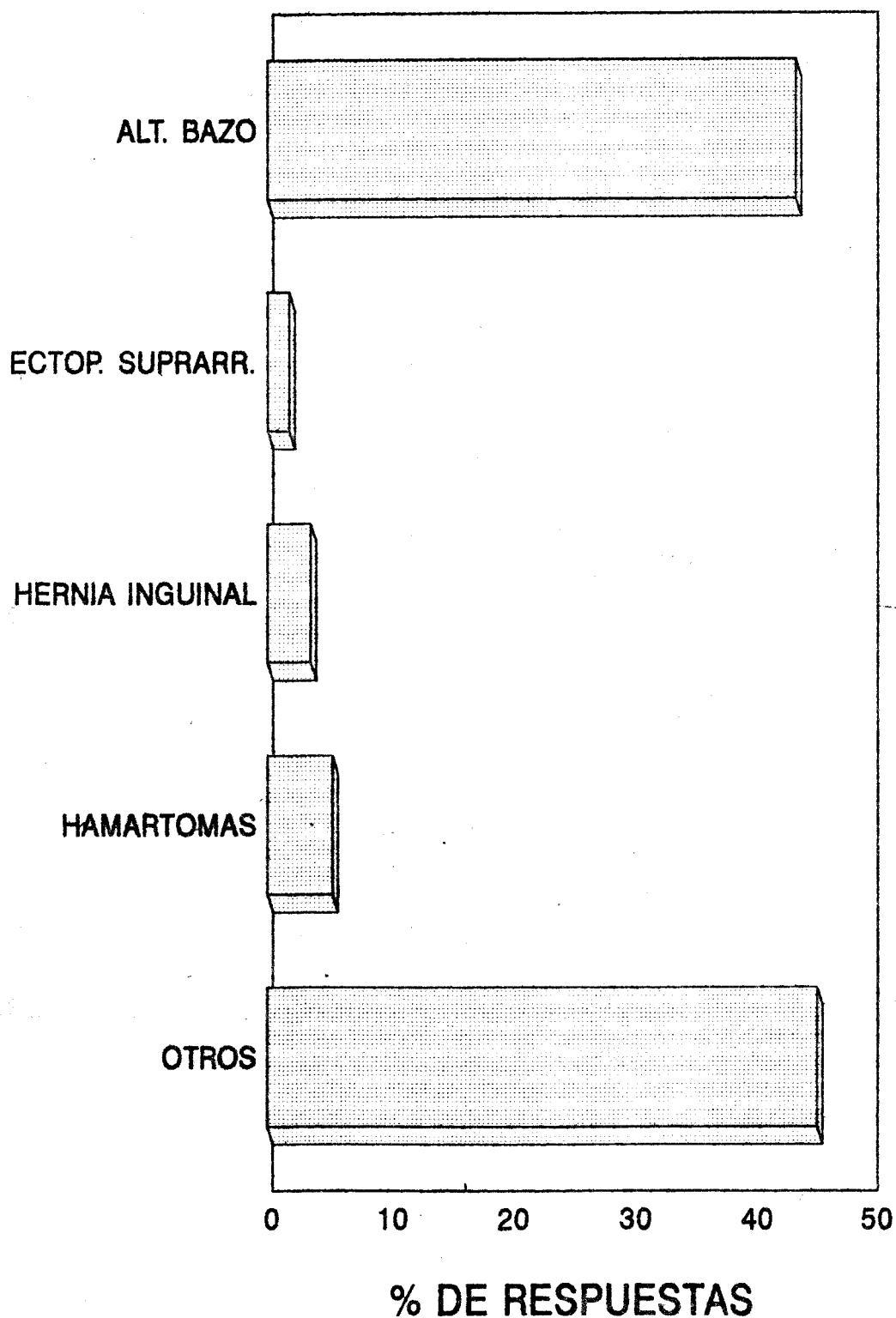
MALF. MENORES EXTERNAS

GRÁFICO XVIII



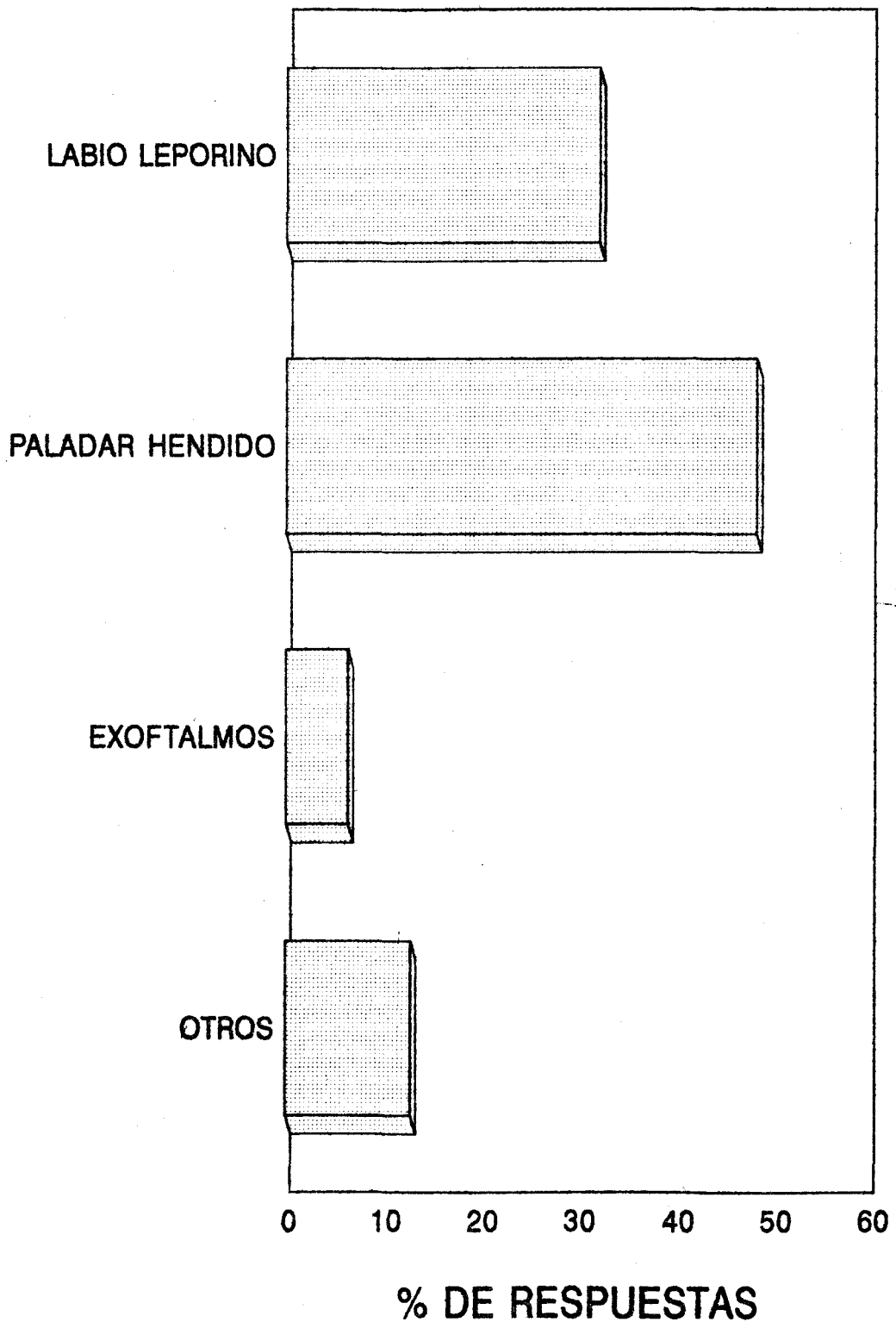
MALF. MENORES INTERNAS

GRÁFICO XIX



MALFORMACIONES FACIALES

GRÁFICO XX



DEBUT

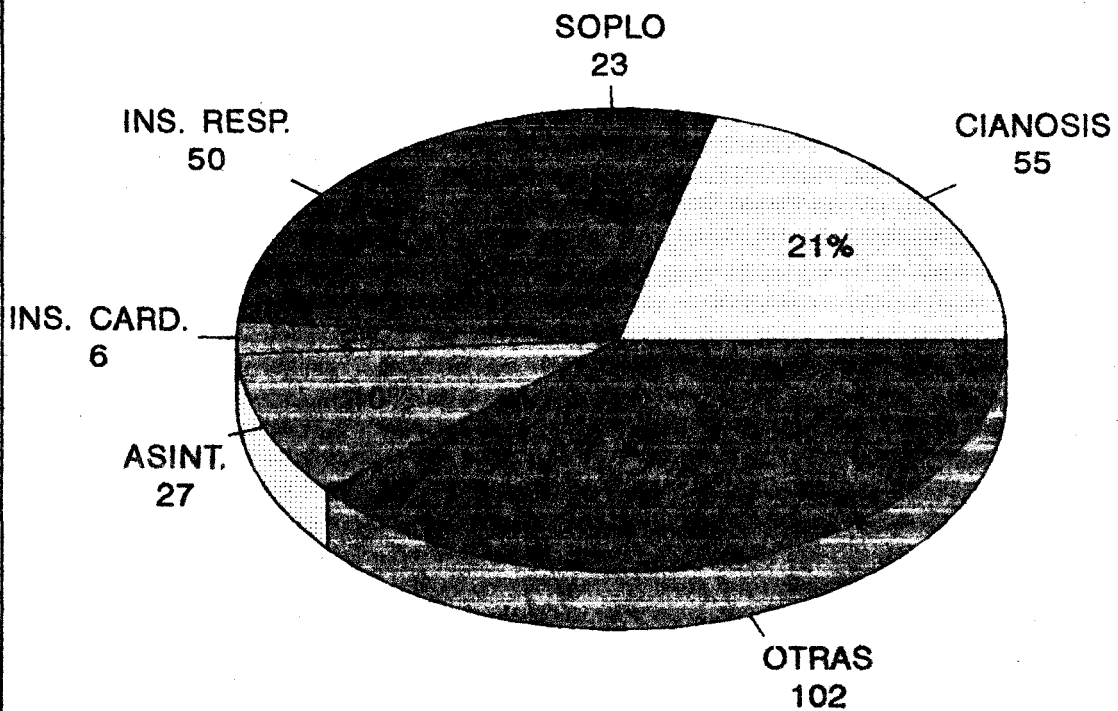


GRAFICO XXI

MALFORMACIONES ASOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGENITAS

CAUSA MUERTE

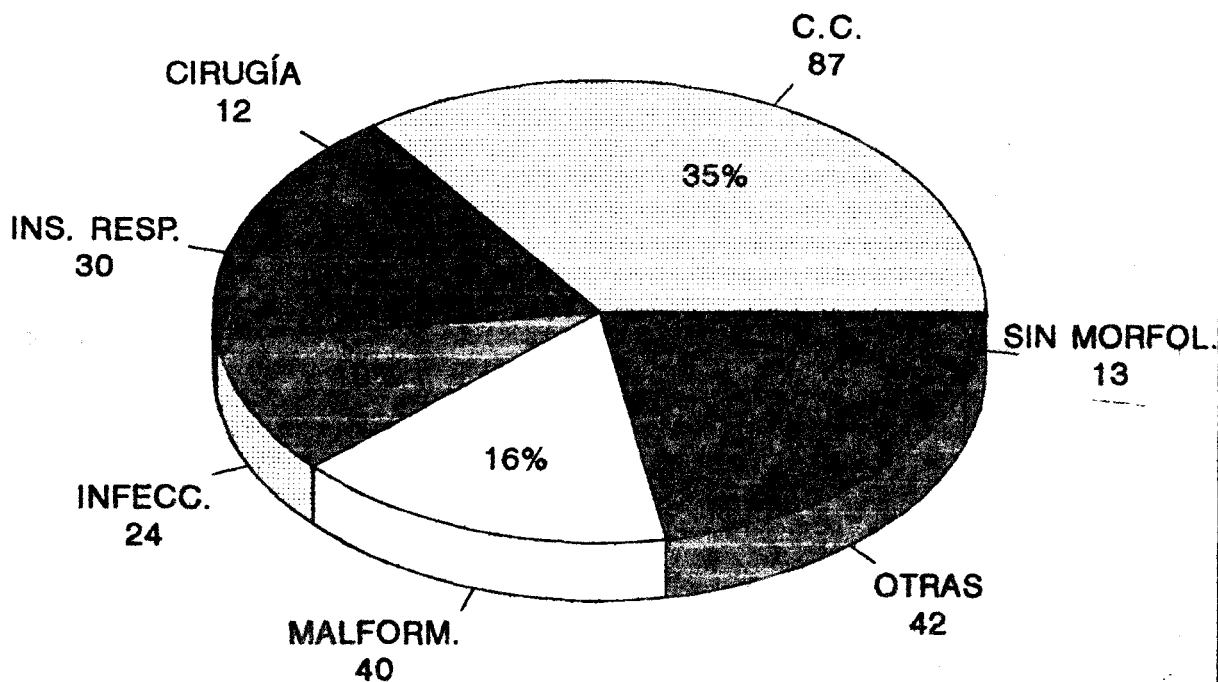


GRAFICO XXII

MALFORMACIONES ASOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGENITAS

TABLA I

AÑO	NECROPSIAS	EXITUS INF.	NECROPSIAS INF.	CC
1980	184	241	81	19
1981	205	244	92	25
1982	159	218	83	16
1983	128	172	51	12
1984	129	151	58	6
1985	179	203	58	16
1986	183	160	56	32
1987	171	168	48	23
1988	172	164	31	11
1989	202	164	40	20
1990	213	155	53	24
1991	183	169	40	9
1992	147	147	46	15
1993	208	137	42	9
TOTAL	2.463	2.493	779	237

TABLA II**NUMERO DE ANOMALIAS EXTRACARDIACAS**

MEDIA	2.2068
DESVIACION TIPICA	2.7609
TAMAÑO	237
MINIMO	0
MAXIMO	12
RANGO	12
COEFICIENTE VAR.	125.1095
INTERVALO DE CONFIANZA ($p < 0.05$) PARA MEDIA	1.8553-2.5583

TABLA III

SINDROMES MALFORMATIVOS. TIPOS DE C.C.

1. ANOMALIAS CROMOSOMICAS.

- S. Down (10 casos):
 - Canal AV Completo (8 casos)
 - Canal AV incompleto (1 caso)
 - Tetralogía de Fallot (1 caso)
- S. Edwards (15 casos):
 - CIV aislada (3 casos)
 - CIV asociada a otras C.C. (6 casos)
 - CIA aislada (1 caso)
 - Tetralogía de Fallot (1 caso)
 - Co. Univentricular con PCA (1 caso)
 - Co. Aorta con PCA y alt. valv. (1 caso)
 - RVPA con Co. Aorta y CIA (1 caso)
 - Otras C.C. (1 caso)
- S. Patau (2 casos):
 - Estenosis Pulmonar (1 caso)
 - VDDS, CIA, Est. Mitral y alt. Ao (1 caso)

2. DEFECTOS GENETICOS.

- S. Holt-Oram (1 caso) : Estenosis Ao.
- S. Alagille (1 caso) : M. Hipertrofica
- S. Pierre-Robin (2 casos):
 - VDDS con CIV (1 caso)
 - CIA y A. Umbilical única (1 caso)
- S. Marfan (1 caso) : DAP.
- Esclerosis tuberosa (1 caso) : Rbdomioma cong.

3. FACTORES AMBIENTALES.

- E. Rubeólica (2 casos):
 - DAP (1 caso)
 - Tetralogía de Fallot (1 caso)
- Listeriosis (1 caso) : DAP
- Citomegalovirus (1 caso) : Ebstein, DAP y CIA.
- Antidepresivos (1 caso) : CIV.

4. S. DE ORIGEN DESCONOCIDO.

- S. Rubinstein-Taybi (1 caso) : Co. Aorta

5. S. DE HETEROGENEIDAD ETIOLOGICA.

- S. Di GEORGE (2 casos):
 - Tronco común, CIA, CIV (1 caso)
 - CIV y alt. vasculares (1 caso)
- S. VACTERL (5 casos):
 - DAP (1 caso)
 - Co. Aorta (1 caso)
 - VDDS con CIV (1 caso)
 - AP con Canal AV Común y DAP (1 caso)
 - Tetralogía de Fallot (1 caso)
- Asociación CHARGE (1 caso):
 - Tronco arterioso común con CIA y CIV.

TABLA IV**PESO-CAUSA DE MUERTE**

	MUY BAJO PESO	BAJO PESO	PESO ADECUADO
C.C.	4	16	45
I.Resp.	3	5	18
Infec.	3	9	9
Cirugía	-	-	4
Malform.	2	10	6
Otras	10	9	25
Sin exp.morf.	3	5	5
TOTAL	25	54	112

TABLA V**EDAD DIAS- CAUSA DE MUERTE**
(% sobre cada causa de muerte)

	1ª Semana	1º Mes	2-12 Meses	>1 Año
C.C.	48 %	27.5 %	24.5 %	-
I.Resp.	64 %	12 %	12 %	12 %
Infec.	21 %	24 %	50 %	5 %
Cirugía	16.5 %	25 %	42 %	16.5 %
Malform.	75 %	19 %	6 %	-
Otras	71 %	24 %	2.5 %	2.5 %
Sin exp.	54 %	15.4 %	23 %	7.6 %

TABLA DE ABREVIATURAS.

Ao.:	Aorta
AV:	Auriculo-ventricular
BP:	Bajo peso
C. Congénita/ C.C.:	Cardiopatía congénita
CIV:	Comunicación interventricular
CIA:	Comunicación interauricular
CoA.:	Coartación de aorta
DAP:	Ductus arterioso persistente
EP/AP:	Estenosis ó atresia pulmonar
GEG:	Grande para su edad gestacional
HCI:	Hipoplasia de cavidades izquierdas
Insuf. card.:	Insuficiencia cardíaca
Insuf. resp.:	Insuficiencia respiratoria
MBP:	Muy bajo peso
Obs.TSVI:	Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo
PAEG:	Peso adecuado a edad gestacional
RN:	Recién nacido
TGV:	Transposición de grandes vasos
T.A.C.:	Tronco arterioso común
V.I.:	Ventrículo izquierdo
V.D.:	Ventrículo derecho
VDDS:	Ventrículo derecho de doble salida

9. BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Oakley GP.: Frecuencia de malformaciones congénitas en seres humanos. En: Clínicas de Perinatología. Teratología. Philadelphia: Ed. Interamericana, 1.986; 3:545-555 .
- 2.- Estrada M, Vera D.: Malformaciones congénitas asociadas a fisuras labiales y/o palatinas. Rev Esp Pediatr 1.992; 48 (3): 210-214.
- 3.- Trujillo R.: Patología prevalente y causas de mortalidad en la población infantil española de 0 a 14 años. An Esp Pediatr 1.992; 36 (48):78-82.
- 4.- Czeizel AE, Intody Z, Modell B.: ¿Qué proporción de anomalías congénitas puede ser prevenida?. Br Med J 1.993; 3 (3):28-37.
- 5.- Ferencz C, Rubin J D, McCarter R J, Brenner J I, Neill CA, Perry L W.: Congenital heart disease: Prevalence at live-birth. The Baltimore Washington Infant Study. Am J Epidemiol 1.985; 121:31-36.
- 6.- Sánchez Cascos A.: Etiología general e incidencia de las cardiopatías congénitas. En: Sánchez P A. Cardiología Pediátrica. Clínica y Cirugía. 1ª edición. Barcelona: Ed.

Salvat, 1.986; 3-9.

- 7.- Martínez Frías ML, Salvador J, Adán A, Frías JL.: Frecuencia de defectos congénitos en España: 1.976-1.983. An Esp Pediatr 1.986; 25 (3):145-153.
- 8.- Brent RL.: Complejidades del problema de las malformaciones en los seres humanos. En: Clínicas de Perinatología. Teratología. Philadelphia: Ed. Interamericana, 1.986; 3:530-533.
- 9.- Kalter H, Warkany J.: Congenital Malformations. Etiologic factors and their role in prevention. The New Engl J of Med 1.983; 308 (8):424-496.
- 10.- Ballesta Martínez F.: Orientación diagnóstica en las malformaciones congénitas. Arch Pediat 1.987; 38:495-510.
- 11.- Hoffman J I E.: Cardiopatías Congénitas: incidencia y herencia. En: Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Philadelphia: Ed. Interamericana, 1.990; 23-41.
- 12.- Maitre Azcarate M J, Fernandez Pineda L, Quero Jimenez M.: Presentación familiar de las cardiopatías congénitas. Diagnóstico prenatal. An Esp Pediatr 1.993; 38 (3):221-223.
- 13.- Kingston H M.: Genetics of common disorders. Br Med J

1.989; 298:949-952.

- 14.- Sánchez Cascos A.: Genética de las malformaciones cardíacas aisladas. En: Sánchez P A. Cardiología Pediátrica. Clínica y Cirugía. Barcelona: Ed. Salvat, 1.986; 240-244.
- 15.- Sánchez Cascos A.: Malformaciones congénitas asociadas a las cardiopatías congénitas. Rev Clin Esp 1.987; 180 (5):253-255.
- 16.- De la Cruz M V.: Curso de embriología aplicada a las cardiopatías congénitas. Barcelona: Ed. Laboratorios B.O.I., 1.970.
- 17.- De la Cruz M V, Cayré R O.: Desarrollo embriológico del corazón y de las grandes arterias. En: Sánchez P A. Cardiología Pediátrica. Clínica y Cirugía. Barcelona: Ed. Salvat, 1.986; 10-18.
- 18.- Otero Coto E.: Clasificación de las cardiopatías congénitas. En: Sánchez P A. Cardiología Pediátrica. Clínica y Cirugía. Barcelona: Ed. Salvat, 1.986; 229-239.
- 19.- Lin A E.: Cardiopatías congénitas en síndromes de malformación. En: Clínicas de Perinatología. Dismorfología fetal. Philadelphia: Ed. Interamericana, 1.990; 649-680.

- 20.- Greenwood R D.: Cardiovascular malformations associated with extracardiac anomalies and malformation syndromes. Clin Pediatr 1.984; 23 (3):145-151.
- 21.- Kramer H-H, Majewski F, Trampisch H J, Rammos S, Bourgeois M.: Malformation patterns in children with congenital heart disease. Am J Dis Child 1.987; 141:789-795.
- 22.- Copel J A, Pilu G, Kleinman CH.: Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. Am J Obstet Gynecol 1.986; 154:1.121-1.132.
- 23.- Greenwood R D, Rosenthal A, Parisi L, Fyler D C, Nadas A S.: Extracardiac abnormalities in infants with congenital heart disease. Pediatrics 1.975; 55:485.
- 24.- Wallgren E I, Landtman B, Rapola J.: Extracardiac malformations associated with congenital heart disease. Eur J Cardiol 1.978; 7:15.
- 25.- Gallo P, Nardi F, Marinozzi V.: Congenital extracardial malformations accompanying congenital heart disease. G Ital Cardiol 1.976; 6:450.
- 26.- Landtman B.: Clinical and morphological studies in congenital heart disease. Act Paediatr Scand 1.971; 213:5-27.

- 27.- Rubin J D, Ferencz Ch, Brenner J I, Neill C A, Perry L W.:
Early detection of congenital cardiovascular malformations
in infancy. Am J Dis Child 1.987; 141:1.218-1.220.
- 28.- Carey J C.: Guías para el tratamiento en ciertos
trastornos genéticos. En: Clínicas pediátricas de
Norteamérica. Genética Médica. Philadelphia: Ed.
Interamericana, 1.992; 32-43.
- 29.- Tarroch X, Rovirosa M, Toran N, Lozano C.: Hipoplasia e
hipertensión pulmonar en un S. de Down: valoración
pronóstica mediante la biopsia pulmonar. Rev Esp Cardiol
1.989; 42:348-350.
- 30.- Ferencz Ch, Neill C A, Boughman J A, Rubin J D, Brenner
J I, Perry L W.: Congenital cardiovascular malformations
associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic
study. J Pediatr 1.989; 114 (1):79-86.
- 31.- Martínez Frias M L.: Defectos congénitos en España: diez
años de vigilancia epidemiológica. Madrid: Ministerio de
Sanidad y Consumo. Dirección general de planificación
sanitaria, 1.989.
- 32.- Ferencz Ch, Boughman J A.: Teratology, genetics, and
recurrence risks. Cardiol Clin 1.993; 4:557-567.
- 33.- Farreras P, Rozman C.: Medicina Interna (Volúmen I). 11ª

edición. Barcelona: Ed. Doyma, 1.988; 520.

- 34.- Ardura J.: Cardiopatías congénitas. En: Cruz Hernández M. Tratado de Pediatría. 7ª edición. Barcelona: Ed. Espaxs, 1.993: cap.113.
- 35.- Nadas A S.: Cardiología Pediátrica. 1ª edición. Madrid: Ed. Mosby, 1.994; 274-276.
- 36.- Clark E B.: Cardiac Embryology. Am J Dis Child 1.986; 140 (1):41-45.
- 37.- Kirby M L, Waldo K L.: Role of neural crest in congenital heart disease. Circulation 1.990; 82 (2):332-340.
- 38.- Gerlis L M.: Cardiac malformations in spontaneous abortions. Int J Cardiol 1.985; 7 (1):29-43.
- 39.- Allan L D, Crawford D C, Anderson R H, Tynan M.: Spectrum of congenital heart disease detected echocardiographically in prenatal life. Br Heart J 1.985; 54:523-526.
- 40.- Fischer H, Sonnweber N, Sialer M, Fink C, Trawoger R, Hammerer I.: Incidence of congenital heart disease in Tyrol, Austria 1.979-1.983. Pediatr Padol 1.991; 26 (1):57-60.
- 41.- Soria P, Merino G, Díez J I, Campillo A, Collado R, Pérez

de León J.: Análisis de 466 casos de cateterismos cardíacos realizados en niños menores de 3 meses de edad. Rev Lat Cardiol 1.984; 5 (2):105-109.

42.- Stoll C, Alembik Y, Roth M P, Dott B, De Geeter B.: Risk factors in congenital heart disease. Eur J Epidemiol 1.989; 5 (3):382-391.

43.- Ardura Fernandez J.: Epidemiología de las cardiopatías congénitas en España. An Esp Pediatr 1.984; 21 (6):610-615.

44.- Baker R D.: Exámen externo y extirpación de los órganos. En: Técnicas de necropsia. Ed. Interamericana, 1.969; 13.

45.- Layman T E, Edwards J E.: A method for dissection of the heart and major pulmonar vessels. Arch Path 1.966; 82:314.

46.- Rezek P R, Millard M.: General examination and the autopsy report. En: Autopsy Pathology Rezek and Millard. Springfield: Ed. Charles C. Thomas Publisher, 1.963; 24-48.

47.- Spranger J, Benirschke K, Hall J G, Lenz W, Lowry R B, Opitz J M, et al.: Errors of morphogenesis: concepts and terms. J Pediatr 1.982; 100 (1):160-165.

48.- López-Linares M, Sandiumenge J.: Diagnóstico prenatal de

las malformaciones congénitas. Introducción. Incidencia. Causas. An Esp Pediatr 1.985; 22 (22):137-139.

49.- Laursen H B.: Some epidemiological aspects of congenital heart disease in Denmark. Acta Paediatr Scand 1.980; 69 (5):619-624.

50.- Kingston H M.: Dysmorphology and teratogenesis. Br Med J 1.989; 298:1.235-1.239.

51.- Maitre M J, Fernández L, López M.: Diagnóstico cardiológico prenatal. Rev Esp Cardiol 1.993; 46 (2):3-11.

52.- Cañadas M, García E.: Estudio estadístico necrópsico de cardiopatías congénitas. I Simposium para la Organización de la Cardiología Pediátrica en sus vertientes médica y quirúrgica. Madrid; Junio 1.978.

53.- Bueno M, Perez Gonzalez J.: Patología prenatal. En: Cruz Hernández M. Tratado de Pediatría (Volúmen I). 7ª edición. Barcelona: Ed. Espaxs, 1.993; cap. 20:276-277.

54.- Nelson K, Holmes L.: Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. New Eng J Med 1.989; 320:19.

55.- Fixler D E, Talner N S.: Enfermedades cardiovasculares: epidemiología de la cardiopatía congénita. En: Oski F A,

DeAngelis C D, Feigin R D, Warshaw J B. *Pediatría. Principios y Práctica (Volúmen I)*. Buenos Aires: Ed. Interamericana, 1.993; 367-370.

56.- Hoffman J E.: *Enfermedades cardíacas congénitas*. En: Rudolph A M. *Pediatría (II Tomo)*. 18 edición. Ed. Labor, 1.995; 1.359-1.361.

57.- Plouffe L, Donahue J.: *Técnicas para el diagnóstico temprano del feto anormal*. En: *Clínicas de Perinatología. Valoración Prenatal*. Philadelphia: Ed. Interamericana, 1.994; 4:723-725.

58.- Gelahrter T D, Collins F S.: *Principles of Medical Genetics*. Baltimore: Ed. Williams & Wilkins, 1.990; 324.

59.- Holmes L B.: *Malformaciones congénitas*. En: Oski F A, DeAngelis C D, Feigin R D, Warshaw J B. *Pediatría. Principios y Práctica (Volúmen I)*. Buenos Aires: Ed. Interamericana, 1.993; 272-273.

60.- Emerit I, Vernant P, Corone P.: *Malformations extracardiaques associées a des cardiopathies congénitales: étude statistique portant sur 1000 cas*. *Act Genet Med Gemellol* 1.967; 16:27-51.

61.- García O, Vall O.: *Genética clínica*. En: *Protocolos Prácticos de Pediatría (P3)*. 2ª edición. Barcelona: Ed.

Doyma, 1.994; 592-616.

- 62.- Camarena Bolaños J M.: Diagnóstico prenatal y salud materno-infantil. An Esp Pediatr 1.990; 33 (41):63-66.
- 63.- Evans J A, Stranc L C.: Cystic renal disease and cardiovascular anomalies. Am J Med Genet 1.989; 33 (3):398-401.
- 64.- Czeizel. Cystic kidney and cardiovascular malformation. Am J Med Genet 1.986; 2:17-21.
- 65.- Murugasu B, Yip W C, Tay J S, Kit-Yee CH, Hui-Kim Y, Hock-Boon W.: Sonographic screening for renal tract anomalies associated with congenital heart disease. J Clin Ultrasound 1.990; 18 (2):79-83.
- 66.- Ferencz C, Rubin J D, McCarter R J, Brenner J I, Neill C A, Perry L W, et al.: Congenital heart disease: prevalence at live-birth. The Baltimore-Washington infant Study. Am J Epidemiol 1.985; 121:31-36.
- 67.- Naganuma M, Tsunemoto M, Naito T.: Case histories of nonates with congenital heart disease. Jpn Circul J 1.981; 45:215.
- 68.- Pernot C.: Cardiopathies congénitales et syndromes polymalformatifs. La revue du praticien 1.980; 19:1.235.

- 69.- Barakat A, Drougas J G, Barakat R.: Association of congenital abnormalities of the kidney and urinary tract with those of other organ systems in 13.775 autopsies. Child Nephrol Urol 1.988-89; 9 (5):269-272.
- 70.- Cruz M, Ballesta F.: Síndromes polimalformativos con cardiopatía congénita. Arch Pediatr 1.973; 24 (1):1-21.
- 71.- Cano A, Solís G, Coto G D, Cepeda A, Ramos A, López J, et al.: Atresia de esófago y anomalías asociadas. An Esp Pediatr 1.992; 36 (6):455-459.
- 72.- David T J, O, Callaghan S E.: Cardiovascular malformations and oesophageal atresia. Br Heart J 1.974; 36:559-565.
- 73.- Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely E M, Brereton R J.: Esophageal atresia and associated anomalies. Arch Dis Child 1.989; 64:364-368.
- 74.- Khoury M J, Cordero J F, Greenberg F, James L M, Erickson J D.: A population study of the VACTERL association: evidence for its etiologic heterogeneity. Pediatrics 1.983; 71:815-820.
- 75.- Greenwood R D, Rosenthal A.: Cardiovascular malformations associated with tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. Pediatrics 1.976; 57 (1):87-91.

- 76.- Landing B H.: Syndromes of congenital heart disease with tracheobronchial anomalies. Am J Roentgenol 1.975; 123:679.
- 77.- Mellins R B, Blumenthal S.: Cardiovascular anomalies and esophageal atresia. Am J Dis Child 1.964; 107:160.
- 78.- Voisin M, Galifer R B, Kadiri T, Grolleau R, Dumas R, Jean R.: Malformations intestinales et cardiopathies congénitales. Arch Mal Cœur 1.987; 80 (4):524-528.
- 79.- DeLorimier A A, Fonkalsrud E W, Hays D M.: Congenital atresia and stenosis of the jejunum and ileum. Surgery 1.969; 65:819.
- 80.- Cereijo A I, Martínez-Frías M L.: Vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología 1.993; serie III (4):47-57.
- 81.- Chervenak F A, Berkowitz R L, Romero R J.: The diagnosis of fetal hydrocephalus. Am J Obstet Gynecol 1.983; 147:703.
- 82.- Parrish M L, Roessmann U, Levinsonhn M W.: Agenesis of the corpus callosum: a study of the frequency of associated malformations. Ann Neurol 1.979; 6:349.

- 83.- Cohen M M.: Perspectives on craniosynostosis. West J Med 1.980; 132:508-514.
- 84.- Greenwood R D, Rosenthal A, Nadas A S.: Cardiovascular abnormalities associated with congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics 1.976; 57 (1):92-97.
- 85.- Sánchez Cascos A.: El corazón en los síndromes polimalformativos. Ed. Labor, 1.976.
- 86.- Wyse R K, Mars M, Al-Mahdawi S, Russell-Eggitt I M, Blake K D.: Congenital heart anomalies in patients with clefts of the lip and/or palate. Cleft palate J 1.990; 27 (3):258-265.
- 87.- Curry C J.: Guía para el pediatra en casos de pérdida del embarazo, óbito fetal y muerte neonatal. En: Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Genética Médica. Philadelphia: Ed. Interamericana, 1.992; 1:157-180.
- 88.- Shprintzen R J, Goldberg R B, Young D, Wolford L.: The velo-cardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis. Pediatrics 1.981; 67 (2):167-172.
- 89.- Bourne G L, Benirschke K.: Absent umbilical artery. A review of 113 cases. Arch Dis Child 1.960; 35:534.
- 90.- Froelich L A, Fujikura T.: Follow-up of infants with

single umbilical artery. Pediatrics 1.973; 52:22.

- 91.- Fyler D C, Buckley L P, Hellenbrand W E, Cohn H E.: Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. Pediatrics 1.980; 65 (2):377-461.
- 92.- Levy R J, Rosenthal A, Fyler D C.: Birthweight of infants with congenital heart disease. Am J Dis Child 1.978; 132:249.
- 93.- Caldeyro-Barcia R, Duhagon P.: Circulación fetal y adaptación posnatal del sistema circulatorio. En: Sánchez P A. Cardiología Pediátrica. Clínica y Cirugía. Barcelona: Ed. Salvat, 1.986; 76-87.
- 94.- Freed M D.: Insuficiencia cardíaca congestiva. En: Nadas A S. Cardiología Pediátrica. 1ª edición. Madrid: Ed. Mosby, 1.994; 64.
- 95.- Gómez-Junquera J M.: Causas de mortalidad y patología prevalente en el recién nacido en España. An Esp Pediatr 1.992; 36 (48):76-78.
- 96.- Park M K.: Manual de Cardiología Pediátrica. 1ª edición. Barcelona: Ed. Mosby, 1.992.
- 97.- Chamberlain G.: Checking for fetal wellbeing-I. Br Med J 1.991; 302:837-839.

- 98.- Cortejoso F J, Arqueros J J, Del Palacio R.: Triple screening bioquímico durante la gestación. Med Integral 1.995; 25 (3):122-126.
- 99.- Navarro González J.: Asistencia hospitalaria del niño con Síndrome de Down. Vox Pediatr 1.994; 2 (3):72-79.
- 100.-Sondheimer H M, Byrum C J, Blackman M S.: Unequal cardiac care for children with Down's syndrome. Am J Dis Child 1.985; 139:68-70.
- 101.-Chamberlain G.: Detection and management of congenital abnormalities-II. Br Med J 1.991; 302:1.013-1.016.
- 102.-Hook E B.: Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. Obstet Gynecol 1.981; 58:282-285.
- 103.-Wald N J, Cuckle H S, Densem J W, Nanchahal K, Canick J A, Haddow J A.: Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. Br Med J 1.988; 297:883-887.
- 104.-Carey J C.: Evaluación diagnóstica del mortinato. En: Clínicas de Obstetricia y Ginecología. Ed. Interamericana, 1.987; 2:325-333.
- 105.-Sánchez M J, Alonso T, Blanco M L, García E, Taboada M L, De la Guerra R, et al.: Hipoplasia pulmonar en el recién nacido. An Esp Pediatr 1.988; 28 (3):205-209.

- 106.-Reale F R, Esterly J R.: Pulmonary hypoplasia: a morphometric study of the lung of infants with diaphragmatic hernia, anencephaly and renal malformations. Pediatrics 1.973; 51:91-96.
- 107.-Page D V, Stocker J T.: Anomalies associated with pulmonary hypoplasia. Am Rev Res Dis 1.982; 125:216-221.
- 108.-Greenwood R D, Rosenthal A, Nadas A S.: Cardiovascular malformations associated with congenital anomalies of the urinary system. Clin Pediatr 1.976; 15:1.101.
- 109.-Engle M A.: Associated urologic anomalies in infants and children with congenital heart disease. En: Associated Congenital Anomalies. Baltimore: Ed. Williams & Wilkins, 1.981; 137-142.
- 110.-Pongiglione G, Marasini M, Ribaldone D, Rovida S, Bertolini A, Garello-Cantoni L.: Extracardiac malformations and congenital heart disease: frequency and patterns of associations. G Ital Cardiol 1.987; 17 (5):419-425.
- 111.-Mehrizi A, Folger G M, Rowe R D.: Tracheoesophageal fistula associated with congenital cardiovascular malformations. Bull Johns Hopkins Hosp 1.966; 118:246.
- 112.-Ikeda K, Goto S.: Additional anomalies in Hirschsprung's

disease: an analysis based on the nationwide survey in Japan. Z Kinderchir 1.986; 41 (5):279-281.

113.-Petitti D B.: Epidemiología de la muerte fetal. En: Clínicas de Obstetricia y Ginecología. Ed. Interamericana, 1.987; 2:237-241.

114.-Kochenour N K.: Otras causas de muerte fetal. En: Clínicas de Obstetricia y Ginecología. Ed. Interamericana, 1.987; 2:293-301.

115.-Dewald G W, Michels V V.: Aborto habitual: causas citogenéticas. En: Clínicas de Obstetricia y Ginecología. Ed. Interamericana, 1.986; 4:1.094-1.108.

116.-Warburton D.: Causas cromosómicas de muerte fetal. En: Clínicas de Obstetricia y Ginecología. Ed. Interamericana, 1.987; 2:251-259.

117.-Pérez-González J M, Ventura M P, Bueno M.: Diagnóstico prenatal. Medicine 1.991; 79:15-27.

118.-García J J, Ramos J, Cassinello E, Calvo M D, Lorente M J, Cañabate F.: Disgenesias del cuerpo calloso: estudio de cuarenta casos. Rev Esp Pediatr 1.995; 51 (3):231-235.

119.-Ward O C, Ducasse C.: Association of extracardiac anomalies with congenital heart disease. Ir J Med Sc

1.968; 1:423-430.

120.-Sánchez Cascos A.: Association of cardiac and sternal malformations. An Esp Pediatr 1.989; 30 (4):272-274.

121.-Greenwood R D, Waldman J D, Rosenthal A.: Cardiovascular abnormalities associated with Pierre Robin anomaly. Pediatr Digest 1.977; 19:31.

122.-Glauser T A, Rorke L B, Weinberg P M, Clancy R R.: Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. Pediatrics 1.990; 85:984-990.

123.-Delgado Rubio A.: Síndrome de Down. Pediatr Clinic 1.994; 5:1-25.

124.-San Miguel P, Fernández R, Fogué L.: Displasia vascular en un enfermo con síndrome de Down. Estudio necrópsico y revisión de la literatura. Rev Esp Pediatr 1.995; 51 (1):103-105.

125.-Park S C, Mathews R A, Zuberbuhler J R, Rowe R D, Neches W H, Lenox C C.: Down syndrome with congenital heart malformation. Am J Dis Child 1.977; 131 (1):29-33.

126.-Sánchez Cascos A.: Afectación cardíaca en los síndromes polimalformativos. En: Sánchez P A. Cardiología Pediátrica. Clínica y Cirugía. Barcelona: Ed. Salvat,

1.986; 845-860.

- 127.-Balderston S M, Shaffer E M, Washington R L, Sondheimer H M.: Congenital polyvalvular disease en trisomy 18: echocardiographic diagnosis. *Pediatr Cardiol* 1.990; 11 (3):138-142.
- 128.-Musewe N N, Alexander D J, Teshima I, Smallhorn J F, Freedom R M.: Echocardiographic evaluation of the spectrum of cardiac anomalies associated with trisomy 13 and trisomy 18. *J Am Coll Cardiol* 1.990; 15 (3):673-677.
- 129.-Goodman R M, Gorlin R J.: *The Malformed Infant and Child*. New York: Ed. Oxford University Press, 1.983.
- 130.-Van Praagh S, Antoniadis S, Otero-Coto E, Leidenfrost R D, van Praagh R.: Common atrioventricular canal with and without conotruncal malformations: an anatomic study of 251 postmortem cases. En: *Congenital Heart Disease: causes and processes*. New York: Futura 1.984; 599-639.
- 131.-Tuma S, Svobodova M, Hrobonova V, Belikova H, Jansa M.: Roentgenologic phenotype in syndromes associated with congenital heart defects. *Cesk Pediatr* 1.989; 44 (1):15-18.
- 132.-Van Mierop LHS, Kutsche L M.: Cardiovascular anomalies en DiGeorge syndrome and importance of the neural crest as

a possible pathogenetic factor. Am J Cardiol 1.986;
58:133-137.

133.-Radford D J, Perkins L, Lachman R.: Spectrum of DiGeorge syndrome in patients with truncus arteriosus: expanded DiGeorge syndrome. Pediatr cardiol 1.988; 9:95-101.

134.-Behrman R E, Vaughan V C.: Nelson. Tratado de Pediatría (Tomo II). 13ª edición. Madrid: Ed. Interamericana-Mc Graw Hill, 1.989; 898.

135.-Correra M, Zuazo E, Camarero C, Gardeazabal J, Cabrera A, Vitoria J C.: Hipoplasia de vías biliares intrahepáticas de tipo sindrómico (síndrome de Alagille). Act Pediatr Esp 1.991; 49 (8): 527-532.

136.-Avery G B.: Neonatology: pathophysiology and management of the newborn. Ed. Lippincott, 1.975; 299.

137.-Natowicz M, Kelley R I.: Association of Turner syndrome with hypoplastic left-heart syndrome. Am J Dis Child 1.987; 141:218-220.

138.-Wilkinson J L, Holt P A, Dickinson D F, Jivani S K.: Asplenia syndrome in one of mono-zygotic twins. Eur J Cardiol 1.979; 10 (4):301-304.

139.-Wang J K, Hsieh K H.: Immunologic study of the asplenia

- syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1.991; 10 (11):819-822.
- 140.-Hergueta R, Sáenz C, García J.: Síndrome de poliesplenía: presentación de un caso. *Vox Pediatr* 1.994; 2 (4):200-202.
- 141.-Ivemark B I.: Implications of agenesis of the spleen on the pathogenesis of conotruncus anomalies in childhood: analysis of the heart malformations in splenic agenesis syndrome, with fourteen new cases. *Acta Paediatr* 1.955; 44 (104):1.
- 142.-Claros I, Riaño I, Triviño A, Rey C, Orejas G, Argüelles J.: Malformación cardíaca compleja: defecto del septo interventricular asociado a truncus arteriosus tipo II y C.I.A. XVI Reunión Anual del ECEMC y Curso de Actualización sobre la investigación de los Defectos Congénitos. Nov 1.993.
- 143.-Hall B.: Malformaciones no cromosómicas y síndromes asociados con el mortinato. En: *Clínicas de Obstetricia y Ginecología*. Ed. Interamericana, 1.987; 2:261-265.
- 144.-Wyse R K, Al-Mahdawi S, Burn J, Blake K.: Congenital heart disease in CHARGE Association. *Pediatr Cardiol* 1.993; 14:75-81.
- 145.-Lin A B, Chin A J, Devine W, Park S C, Zackai E.: The pattern of cardiovascular malformation in the CHARGE

Association. Am J Dis Child 1.987; 141:1.010-1.013.

146.-Sixto Ríos.: Métodos Estadísticos. 6ª edición. Madrid: Ed. Del Castillo, 1.975.

147.-Canavos G C.: Probabilidad y Estadística. Aplicaciones y Métodos. Ed. Mac Graw-Hill, 1.988.

148.-Carrasco J L.: El método estadístico en la investigación médica. Madrid: Ed. Ciencia, 1.983; 3.

149.-Barker DIP, Rose G A.: Epidemiología en la práctica médica. Barcelona: Ed. Salvat, 1983.

150.-Sánchez-Cascos A.: Etiología general. Criterios de alto riesgo genético. An Esp Pediatr 1.985; 22 (22):139-141.

151.-Palacios S.: Técnicas clínicas en el diagnóstico fetal. An Esp Pediatr 1.985; 22 (22):141-143.

152.-Díaz J, Recasens L.: Anatomía fetal ecográfica. An Esp Pediatr 1.985; 22 (22):143-146.

153.-Nora J J, Nora A H.: Genetics and counseling in cardiovascular diseases. Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1.978.

154.-Minton S D, Seegmiller R E.: An improved system for

reporting congenital malformations. JAMA 1.986; 256
(21):2.976-2.979.

155.-Junta de Andalucía. Registro de mortalidad en Andalucía.
Boletín Epidemiológico de Andalucía 1.994; 8 (13):53-56.


156.-Junta de Andalucía. Registro de Mortalidad de Andalucía.
Boletín Epidemiológico de Andalucía 1.993; 7 (13):53-56.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal Integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. Manuel Trinidad Frayre Ortega titulada Aportación al estudio Químico-clínico de las Malformaciones asociadas en niños con Cardiopatías Congénitas acordó otorgarle la calificación de Apto con laud.
por unanimidad.

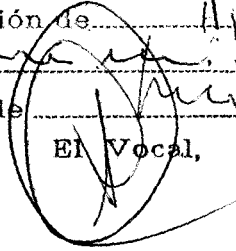
Sevilla, 27 de Nov 1996

El Vocál,

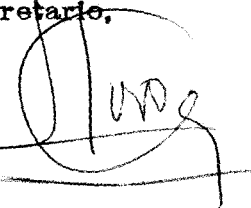


El Presidente

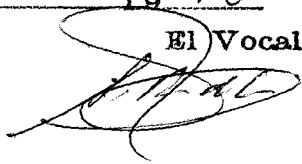
El Vocál,



El Secretario,



El Vocál,



El Doctorado,

