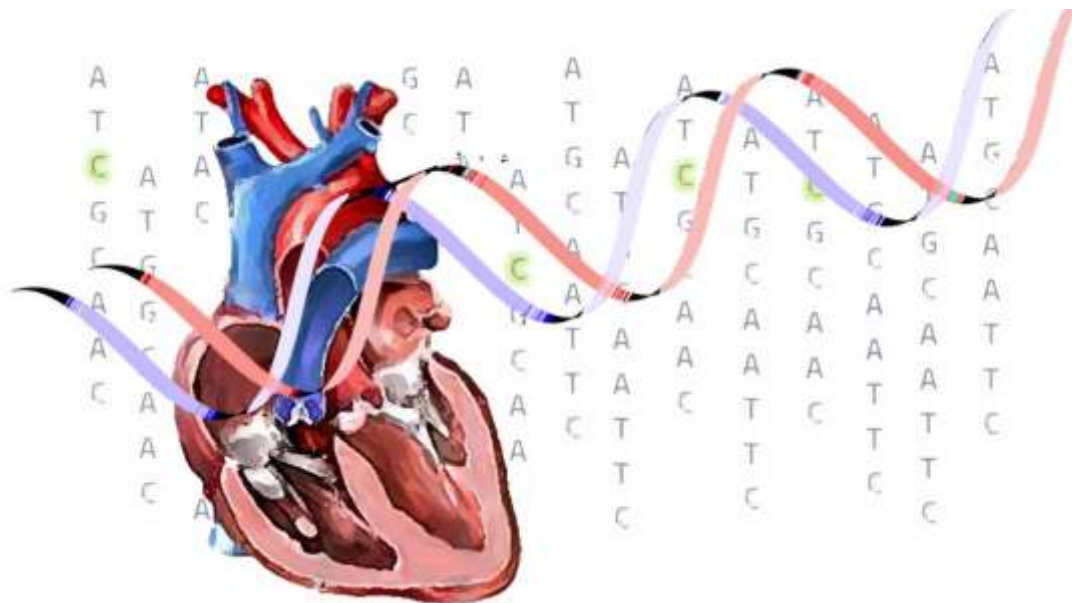


# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

UNIDAD DE SOPORTE AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

SUB UNIDAD DE SOPORTE AL DIAGNÓSTICO - GENÉTICA



Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Sub Unidad de Soporte al Diagnóstico-Genética	<ul style="list-style-type: none"><li>• Unidad de Soporte al Diagnóstico y Tratamiento</li><li>• Sub Unidad de Soporte al Diagnóstico</li><li>• Unidad de Gestión de la Calidad</li></ul>	Dra. Elizabeth Zulema Tomás Gonzáles de Palomino Directora General del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja



# Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico Genético de las Cardiopatías Congénitas

## Índice

I.	Finalidad.....	4
II.	Objetivo .....	4
III.	Ámbito de Aplicación.....	4
IV.	Diagnóstico y Tratamiento de las Cardiopatías Congénitas .....	5
	4.1. Nombre y Código.....	5
V.	Consideraciones Generales .....	5
	5.1. Definición .....	5
	5.2. Etiología .....	5
	5.3. Fisiopatología .....	5
	5.4. Aspectos Epidemiológicos.....	6
	5.5. Factores de Riesgo Asociado .....	6
	5.5.1. Medio Ambiente .....	6
	5.5.2. Estilos de Vida.....	6
	5.5.3. Factores Hereditarios .....	6
VI.	Consideraciones Específicas .....	7
	6.1. Cuadro Clínico: .....	7
	6.1.1. Signos y síntomas .....	8
	6.1.2. Interacción Cronológica.....	8
	6.1.3. Gráficos diagramas o fotografías.....	9
	6.2. Diagnóstico .....	15
	6.2.1. Criterios de Diagnóstico.....	15
	6.2.2. Diagnóstico diferencial.....	15
	6.3. Exámenes Auxiliares.....	15
	6.3.1. De Patología Clínica .....	15
	6.3.2. De imágenes .....	16
	6.3.3. De exámenes especiales complementarios.....	16
	6.4. Manejo según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva.....	16
	6.4.1. Medidas generales y preventivas .....	16
	6.4.2. Terapéutica .....	17
	6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento.....	17
	6.4.4. Signos de alarma .....	17



## Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico Genético de las Cardiopatías Congénitas

6.4.5. Criterios de Alta.....	17
6.4.6. Pronóstico.....	17
6.5. Complicaciones.....	17
6.6. Criterios de Referencia y Contrarreferencia.....	17
6.7. Fluxograma:.....	19
VII. Anexos.....	20
VIII. Referencias Bibliográficas o Bibliografía.....	22



## Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico Genético de las Cardiopatías Congénitas

### I. Finalidad

Contribuir con una herramienta clínica y documento técnico de referencia basada en la evidencia para a la atención integral de los pacientes pediátricos con diagnóstico de cardiopatía congénita de causa genética, que acuden al Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

### II. Objetivo

- Uniformizar los criterios de diagnóstico y manejo clínico de las cardiopatías congénitas de causa genética, entre los profesionales de salud para su aplicación en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.
- Definir las acciones y criterios de diagnóstico y tratamiento durante el nacimiento y las etapas de vida del niño y adolescente, para la atención integral del paciente pediátrico con cardiopatía congénita de causa genética, para evitar riesgos y complicaciones en el paciente en la atención en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

### III. Ámbito de Aplicación

La presente Guía de Práctica Clínica es de aplicación en la Unidad de Soporte al Diagnóstico y Tratamiento, Sub Unidad de Soporte al Diagnóstico - Genética, del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, establecimiento de salud altamente especializado del Ministerio de Salud, categoría III-2.

La Guía está dirigida para el personal médico especialista en Genética, Pediatras, Cardiólogos, Endocrinólogos y otros profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes pediátricos que presentan el diagnóstico de cardiopatías congénitas de causa genética.

Adicionalmente, puede aplicarse en establecimientos de salud de igual o menor complejidad que brinden atención al paciente pediátrico y cuenten con los recursos necesarios y la especialidad para la atención.

La población objetivo la constituyen todos los pacientes en edad pediátrica con sospecha clínica de esta patología, y pacientes en los cuales ya se ha confirmado el



diagnóstico y requieren tratamiento y seguimiento, teniendo atención preferente según la Ley Nacional de Enfermedades Raras, N°29698.

## IV. Diagnóstico y Tratamiento de las Cardiopatías Congénitas

### 4.1. Nombre y Código

Se encuentra en la X Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 10, en el capítulo XVII:

ENFERMEDADES CONGÉNITAS DEL SISTEMA CIRCULATORIO CIE10 Q20-Q28

## V. Consideraciones Generales

### 5.1. Definición

Las malformaciones cardiacas al nacimiento constituyen un porcentaje mayoritario de los defectos congénitos (afecta al 0.8 % de los nacidos vivos), y su frecuencia en abortos espontáneos se eleva diez veces más.<sup>1</sup> El diagnóstico genético preciso asociado a las cardiopatías congénitas es importante, porque nos permite identificar si puede haber otros órganos involucrados, realizar un posible pronóstico clínico y realizar un cálculo de riesgo familiar que permite determinar futuros riesgos reproductivos e identificar otros familiares con riesgo de sufrir la enfermedad.<sup>2</sup>

### 5.2. Etiología

Etiológicamente, las cardiopatías congénitas son heterogéneas y pueden aparecer aisladas o formando parte de una asociación, una secuencia o un síndrome.<sup>3</sup> Son resultado de alteraciones en el desarrollo embrionario del corazón, sobre todo entre la 3<sup>a</sup> y 10<sup>a</sup> semana de gestación.<sup>4</sup> Estudios en recién nacidos vivos indican que el 80-65% de las malformaciones cardiacas la causa es multifactorial, resultado de la interacción de genes y el ambiente. El 5-10% de las cardiopatías congénitas son resultado de una alteración cromosómica; 3-5% son parte de un síndrome malformativo que se hereda siguiendo las Leyes de Mendel.<sup>5</sup>

### 5.3. Fisiopatología

Existe una gran variedad de defectos congénitos asociados a mutaciones y dichas mutaciones se presentan en un amplio espectro de genes involucrados en la estructura y funcionamiento cardíaco. El nivel para la especificidad cardíaca en estas mutaciones



es altamente variable. Algunos genes mutados se asocian a síndromes con una presentación neuromuscular sistémica que también involucra al corazón (por ejemplo: Ataxia de Friedreich o Distrofia muscular de Duchenne). Un amplio rango de defectos cardíacos resulta de estas mutaciones genéticas, incluyendo anormalidades en la función electrofisiológica (defectos de la conducción y arritmias), proteínas de la matriz extracelular, enzimas y transportadores de membrana involucradas en la biosíntesis de ácidos grasos y función mitocondrial, metabolismo de la fosforilación oxidativa, estructura sarcomérica, proteínas contráctiles y factores de transcripción nuclear que regulan la expresión genética miocárdica y su desarrollo programado.<sup>6</sup>

#### **5.4. Aspectos Epidemiológicos**

Se estima que un 2-3% de los recién nacidos presenta malformaciones congénitas. Las cardiopatías son las más frecuentes y suponen un 30% de todas ellas.<sup>7</sup>

#### **5.5. Factores de Riesgo Asociado**

##### **5.5.1. Medio Ambiente**

Entre la tercera y la octava semana del desarrollo, durante la organogénesis, la acción de agentes externos o sustancias en este período de la gestación, puede interferir con los procesos celulares de proliferación, crecimiento, migración o apoptosis, y modificar sustancialmente los procesos de inducción y diferenciación. Las anormalidades generadas favorecen la aparición de defectos congénitos mayores y menores, lo que da lugar en ocasiones a defectos congénitos múltiples. Los fármacos más relacionados con la aparición de cardiopatías congénitas son: fenitoína, ácido valproico, trimetadiona, anfetaminas, el alcohol y la vitamina A, y su análogo la isotretinoína. Algunas afecciones maternas, como la fenilcetonuria, la diabetes, la rubéola y otras enfermedades infecciosas, se asocian con un mayor riesgo de cardiopatía congénita.<sup>8</sup>

##### **5.5.2. Estilos de Vida**

No existe asociación.

##### **5.5.3. Factores Hereditarios**

Las cardiopatías congénitas son etiológicamente heterogéneas. Estos pueden ser causados por anomalías cromosómicas, cuadros mendelianos, enfermedades mitocondriales y enfermedades poligénicas o multifactoriales.

## VI. Consideraciones Específicas

### 6.1. Cuadro Clínico:

Las cardiopatías congénitas ocurren en asociación con otras anomalías congénitas o forman parte de un síndrome identificado en el 25 a 40% de los casos. Aproximadamente el 30% de los niños con alteraciones cromosómicas tendrán cardiopatía congénita. Las aneuploidías, representan una proporción significativa de las cardiopatías congénitas sindrómicas (Tabla 1).<sup>9</sup> El 50% de las personas nacidas con trisomía 21 tienen cardiopatía congénita, que van desde CIA, CIV, hasta el canal auriculoventricular.<sup>10</sup> En la trisomía 13, la incidencia aumenta a 80%, siendo la heterotaxia y los defectos de lateralidad cada vez más comunes; y entre individuos con trisomía 18 (Figura 1), casi todos tendrán cardiopatía congénita. Aproximadamente un tercio de las mujeres con síndrome de Turner, o monosomía X, tendrán cardiopatía congénita; las malformaciones suelen ser las estructuras cardíacas izquierdas, y los diagnósticos más comunes incluyen a la válvula aórtica bicúspide, estenosis aórtica, corazón izquierdo hipoplásico y coartación de la aorta. En varones con Síndrome de Klinefelter, o 47, XXY, hay un 50% incidencia de cardiopatía congénita, con PCA y CIA predominantemente. Estos y otros defectos cromosómicos menos comunes se detectan en pacientes con cardiopatía congénita sindrómica desde el advenimiento del cariotipo cromosómico.<sup>11</sup> Sin embargo, el análisis de cariotipo convencional tiene una resolución de solo 5 a 10 MB, lo que limita su capacidad para detectar anomalías cromosómicas más pequeñas. Con el desarrollo de la hibridación fluorescente in situ (FISH), la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) e hibridación genómica comparada (CMA), se han dilucidado varios síndromes causados por anomalías cromosómicas no evidenciales al microscopio óptico convencional (Tabla 1).<sup>12</sup> Dos ejemplos clásicos incluyen al Síndrome de deleción 22q11 y al Síndrome de Williams-Beuren. El Síndrome de deleción 22q11 (también conocido como DiGeorge) (Figura 2), es causado por una deleción microscópica en el cromosoma 22q11.2, y se caracteriza por la asociación de cardiopatía congénita conotruncal, hipoplasia tímica y paratiroidea, y facies dismórfica característica. Las malformaciones cardíacas más comunes son el arco aórtico interrumpido, el tronco arterioso y la tetralogía de Fallot; sin embargo, puede estar asociada a cualquier cardiopatía congénita o a la ausencia de ella.<sup>13</sup> El Síndrome de Williams-Beuren, se caracteriza por la asociación de cardiopatía congénita; típicamente estenosis aórtica supra valvular, facies característica, hipercalcemia,



afectación renal y discapacidad intelectual; y se debe a la pérdida de información genética en el cromosoma 7p11.23, siendo detectable por FISH, MLPA O CMA.<sup>14</sup>

Con los avances en las tecnologías de secuenciamiento, los defectos de un solo gen que conducen a síndromes asociados a enfermedades cardíacas congénitas se han dilucidado (Tabla 2). Una mutación de la Fibrilina 1 (FBN1) es la causa del síndrome de Marfan, que se caracteriza por una dilatación progresiva de la raíz aórtica con una predisposición a la disección, dislocación del cristalino y anomalías esqueléticas.<sup>15</sup> El Síndrome de Holt-Oram, caracterizado por defectos del tabique auricular y ventricular, enfermedad progresiva del sistema de conducción auriculoventricular y anomalías en las extremidades radiales y el pulgar, se asocia con mutaciones en el factor de transcripción, TBX5. Síndrome de Alagille, causado por mutaciones en JAG1, un gen que codifica un ligando en la vía de señalización de Notch, se caracteriza por la escasez de vías biliares intrahepáticas y malformaciones cardiovasculares, que incluyen estenosis pulmonar periférica, estenosis de la válvula pulmonar y tetralogía de Fallot. El fenotipo del Síndrome de Noonan (Figura 3) consiste en defectos cardíacos, típicamente estenosis de la válvula pulmonar y miocardiopatía hipertrófica, así como discapacidad cognitiva, facies características y alteración de la coagulación. Inicialmente, las mutaciones en PTPN11, un gen involucrado en la señalización de Ras, se identificó como la causa del 50% de los casos. Estudios posteriores han encontrado que las mutaciones de otros genes involucrados en la vía de señalización Ras, incluidos RAF1, SOS1 y KRAS, también se asociaron con un espectro similar al Síndrome de Noonan. Además, los Síndromes LEOPARD y Costello, que exhiben un fenotipo similar al Síndrome de Noonan, son el resultado de mutaciones en los miembros de la vía de señalización de Ras. Por último, el Síndrome de heterotaxia, que es la aleatorización de los sitios cardíacos, pulmonares y gastrointestinales, con frecuencia se asocia con enfermedades cardíacas congénitas, específicamente defectos del tabique auriculoventricular y transposición de grandes vasos. Se ha identificado que un subconjunto de estos casos es causado por mutaciones en ZIC3, CFC1, ACVR2B y LEFTYA, genes que regulan la asimetría izquierda-derecha en el embrión en desarrollo.<sup>16</sup>

### 6.1.1. Signos y síntomas

De acuerdo al síndrome o condición genética asociada. (Ver tabla I y II)

### 6.1.2. Interacción Cronológica

Fecha: Febrero 2021	Código:GPC-013/INSN-SB/USDT/SUSD-GE-V.01	Página: 8 de 22
---------------------	--	-----------------



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico Genético de las Cardiopatías Congénitas

De acuerdo a la edad es necesario realizar evaluaciones por órganos, aparatos y sistemas en búsqueda de anomalías asociadas.

### 6.1.3. Gráficos diagramas o fotografías.

Tabla I

Síndrome	Anomalía cardíaca asociada	% CC	Otras características clínicas
Trisomía 13	CIA, CIV, PCA, Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	80%	Microcefalia, holoprosencefalia, defectos del cuero cabelludo, discapacidad intelectual severa, polidactilia, labio y paladar hendido, defectos genitourinarios, onfalocele, microftalmia
Trisomía 18	CIA, CIV, PCA, tetralogía de fallot, coartación de aorta, válvula aórtica bicúspide, doble salida de ventrículo derecho	90-100%	Polihidramnios, hipertensión, atresia biliar, discapacidad intelectual severa, hernia diafragmática, onfalocele, mano trisómica
Trisomía 21 (Síndrome de Down)	CIA, CIV, Canal AV, tetralogía de fallot	40-50%	Hipotonía, retraso del desarrollo, pliegue palmar único, epicanto
Monosomía del X (Síndrome de Turner)	coartación de aorta, válvula aórtica bicúspide, estenosis aórtica, Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	25-35%	talla corta, cuello alado, cubito valgo, linfedema, amenorrea, caracteres sexuales secundarios pobremente desarrollados
47,XXY (Síndrome de Klinefelter)	PCA, CIA, prolapso de válvula mitral	50%	talla alta, teste hipoplásico, pubertad retrasada, retraso del desarrollo psicomotor variable
Síndrome de microdelección 22q11.2	Tetralogía de fallot, truncus arterioso, arco aórtico interrumpido, doble salida de ventrículo derecho	75%	hipoplasia de paratiroide y de timo, inmunodeficiencia, hipocalcemia, malformación renal, problemas de aprendizaje y del habla
Síndrome de Williams	Estenosis aortica supravalvular, estenosis pulmonar periférica	50-85%	facies característica, hipercalcemia, retraso del desarrollo, contracturas musculares. Hipoacusia, personalidad sociable

Richards AA, Garg V. Genetics of congenital heart disease. Curr Cardiol Rev. 2010 May;6(2):91-7. .

## Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico Genético de las Cardiopatías Congénitas

Tabla II

Síndrome	Anomalía cardiaca asociada	Genes asociados	Otras características clínicas
Síndrome de Noonan	estenosis de la válvula pulmonar, coartación de aorta, cardiomiopatía hipertrófica	PTPN11, KRAS, SOS1, y RAF1	Microcefalia, holoprosencefalia, defectos del cuero cabelludo, discapacidad intelectual severa, polidactilia, labio y paladar hendido, defectos genitourinarios, onfalocele, microftalmia
Síndrome de Costello	estenosis de la válvula pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica, T. de conducción	HRAS	Polihidramnios, hipertonía, atresia biliar, discapacidad intelectual severa, hernia diafragmática, onfalocele, mano trisómica
Síndrome de LEOPARD	estenosis de la válvula pulmonar, T. de conducción	PTPN11, RAF1	Hipotonía, retraso del desarrollo, pliegue palmar único, epicanto
Síndrome de Alagille	estenosis de la válvula pulmonar, tetralogía de fallot, CIA, estenosis pulmonar periférica	JAG1, NOTCH2	talla corta, cuello alado, cubito valgo, linfedema, amenorrea, caracteres sexuales secundarios pobremente desarrollados
Síndrome de Marfan	dilatación y disección de la raíz aortica, prolapso de la válvula mitral	FBN1	talla alta, testes hipoplásicos, pubertad retrasada, retraso del desarrollo psicomotor variable
Síndrome de Holt-Oram	CIA, CIV, canal AV, T. de conducción	TBX5	hipoplasia de paratiroide y de timo, inmunodeficiencia, hipocalcemia, malformación renal, problemas de aprendizaje y del habla
Síndrome de CHARGE	CIA, CIV, defectos valvulares	CHD7	facies característica, hipercalcemia, retraso del desarrollo, contracturas musculares. Hipoacusia, personalidad sociable

Richards AA, Garg V. Genetics of congenital heart disease. Curr Cardiol Rev. 2010 May;6(2):9).

Tabla III

## Genes asociados a cardiopatías no sindrómicas

<b>DEXTROCARDIA</b>	
<i>ACVR2B</i>	<i>DNAI2</i>
<i>CCDC39</i>	<i>DNAL1</i>
<i>CCDC40</i>	<i>FOXH1</i>
<i>CFC1</i>	<i>GDF1</i>
<i>CHD7</i>	<i>INVS</i>
<i>CRELD1</i>	<i>LEFTY2</i>
<i>DNAAF1</i>	<i>NME8</i>
<i>DNAAF2</i>	<i>NODAL</i>
<i>DNAAF3</i>	<i>ZIC3</i>
<i>DNAH11</i>	<i>CFAP53</i>
<i>DNAH5</i>	<i>MMP21</i>
<i>DNAI1</i>	<i>PKD1L1</i>

<b>TETRALOGIA DE FALLOT - EIBSTEIN</b>	
<i>GATA4</i>	<i>GDF1</i>
<i>ZFPM2</i>	<i>JAG1</i>
<i>GATA6</i>	<i>TBX1</i>
<i>NKX2-5</i>	

<b>TRANSPOSICIÓN DE GRANDES VASOS</b>
<i>MED13L</i>

<b>RETORNO ANÓMALO PULMONAR TOTAL</b>
<i>ANKRD1</i>

<b>ANOMALÍA CONOTRUNCAL</b>	
<i>NKX2-5</i>	<i>TBX1</i>
<i>GATA6</i>	<i>NKX2-6</i>

<b>DEFECTOS CONGÉNITOS CARDIACOS MÚLTIPLES TIPO 4</b>
<i>NR2F2</i>

<b>DEFECTOS CONGÉNITOS CARDIACOS MÚLTIPLES TIPO 2</b>
<i>TAB2</i>

**CORAZÓN IZQUIERDO HIPOPLÁSICO***NKX2-5**GJA1***Genes asociados a cardiopatías sindrómicas****RASOPATÍAS***BRAF**PTPN11**CBL**RAF1**HRAS**RIT1**KRAS**SHOC2**MAP2K1**SOS1**MAP2K2**NF1**NRAS**SPRED1**NS2***SINDROME DE CORNELIA DE LANGE***NIPBL**SMC1A**RAD21**HDAC8**SMC3***SINDROME DE MARFAN***FBN1**TGFBR2***SINDROME DE TORTUOSIDAD ARTERIAL***SLC2A10***SINDROME DE ALAGILLE***NOTCH2**JAG1***SINDROME DE HOLT ORAM***TBX5***HOMOCISTINURIA CLÁSICA***CBS***ESTENOSIS AÓRTICA SUPRAVALVULAR***ELN***VACTERLX***ZIC3*



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico Genético de las Cardiopatías Congénitas

<b>SINDROME DE KABUKI</b>	
<i>KMT2D</i>	<i>KDM6A</i>

<b>SINDROME DE CHARGE</b>	
<i>CDH7</i>	

<b>SINDROME DE EHRLES DANLOS TIPO IV</b>	
<i>COL3A1</i>	

<b>SINDROME DE LOEYS-DIETZ</b>	
<i>TGFB2</i>	<i>TGFB3</i>
<i>TGFBR2</i>	<i>SMAD3</i>
<i>TGFBR1</i>	

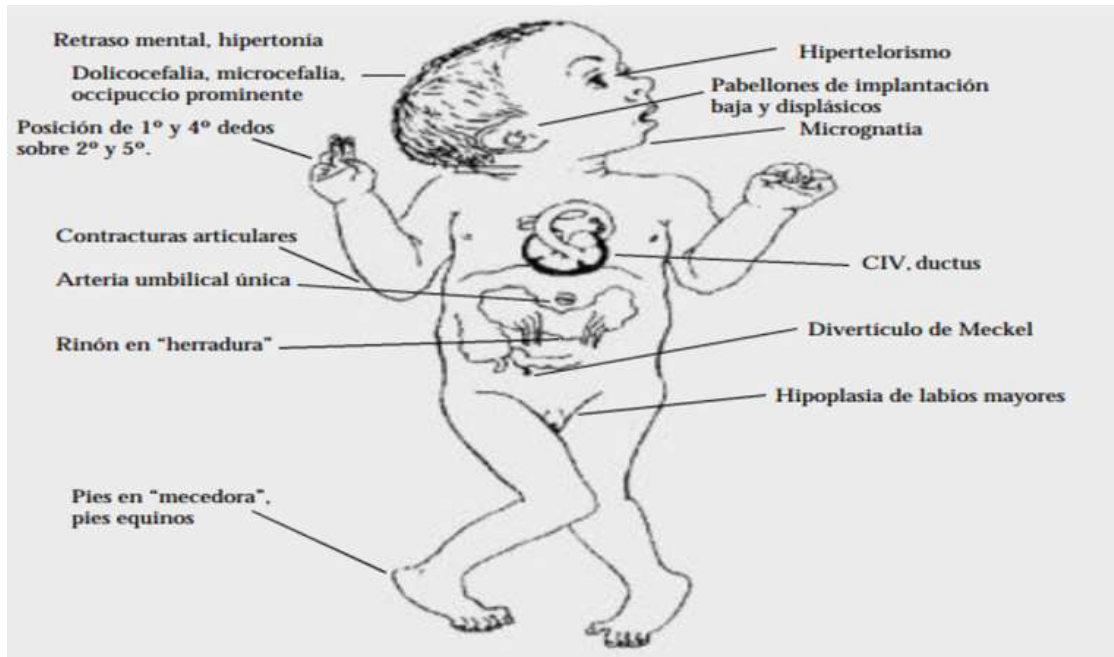
<b>SINDROME DE ELLIS-VAN CREVELD</b>	
<i>EVC2</i>	<i>EVC</i>

<b>SINDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI</b>	
<i>CREBBP</i>	<i>EP300</i>

Elaboración propia Luis Eduardo Celis García

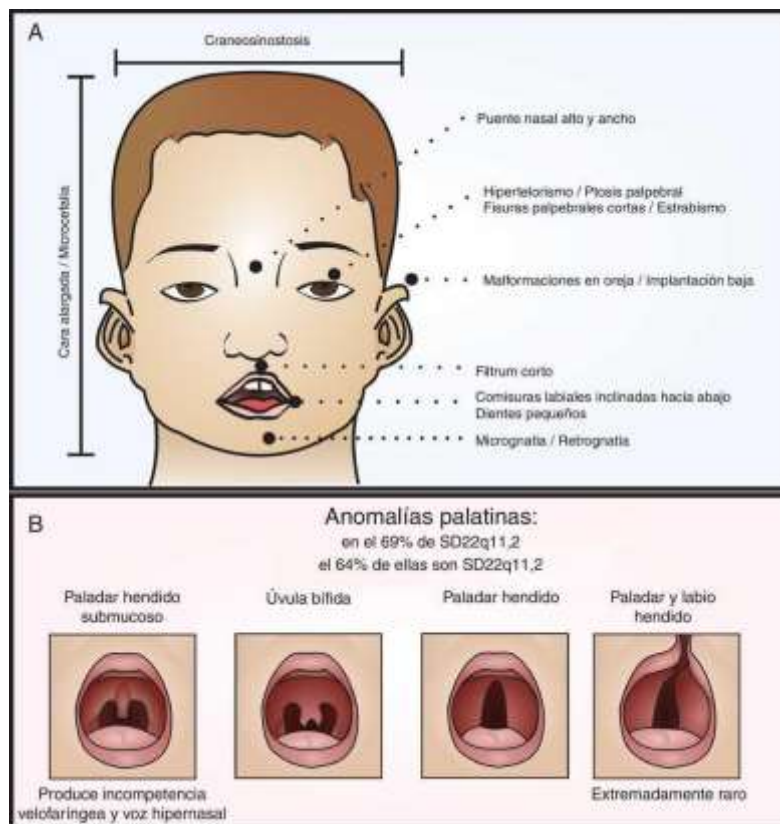
Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico Genético de las Cardiopatías Congénitas

FIGURA I

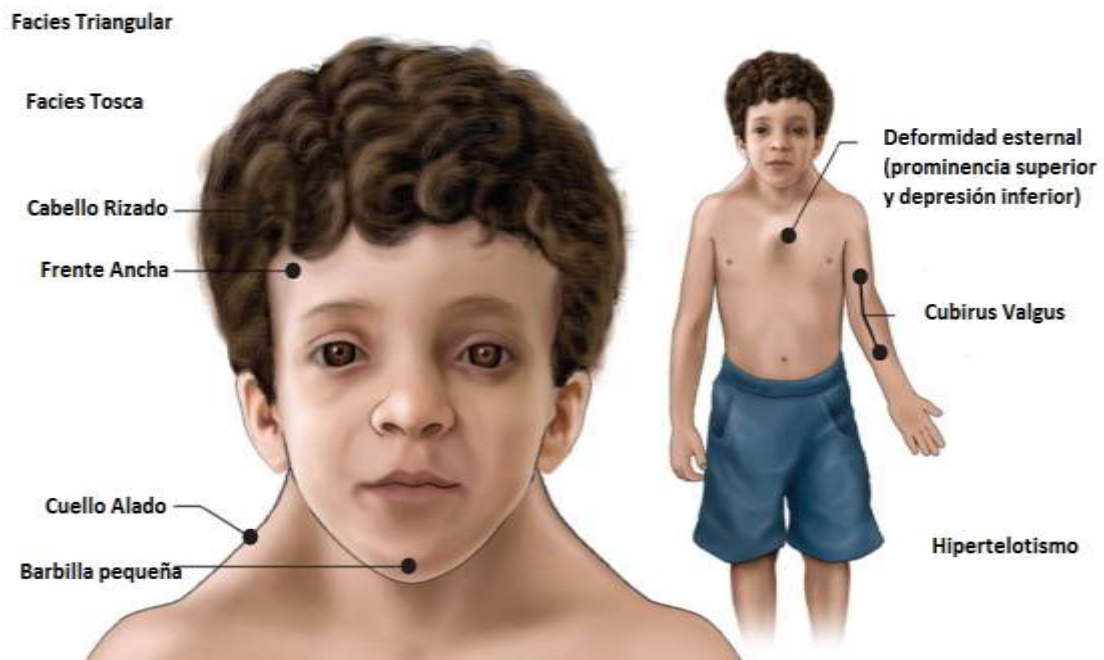


Pérez Aytés A, Trisomía 18 (síndrome de Edwards). Protoc diagn ter pediatri. 2010;1:96-100

FIGURA II



Ramírez-Cheyne J, et al. Síndrome de deleción 22q11: bases embriológicas y algoritmo diagnóstico. Rev Colomb Cardiol. 2016-647

**FIGURA III**

Bhambhani V, Muenke M. Noonan syndrome. *Am Fam Physician*. 2014;89(1):37-43.

**6.2. Diagnóstico****6.2.1. Criterios de Diagnóstico**

De acuerdo al síndrome o condición genética

**6.2.2. Diagnóstico diferencial**

De acuerdo al síndrome o condición genética. Síndrome cardio-facio-cutáneo

**6.3. Exámenes Auxiliares****6.3.1. De Patología Clínica**

- ✓ Hemograma y recuento diferencial
- ✓ Pruebas de coagulación sanguínea (Tiempo de protrombina (TP), tiempo de trombolastina parcial activada (TTPa).
- ✓ TSH
- ✓ T4L
- ✓ Examen completo de orina
- ✓ Calcio iónico

- ✓ Fosforo
- ✓ PTH
- ✓ Magnesio
- ✓ IgA
- ✓ IgG
- ✓ IgM

### 6.3.2. De imágenes

- ✓ Radiografía de columna completa
- ✓ Radiografía de torác
- ✓ Ecografía renal
- ✓ Ecografía abdominal completa
- ✓ Ecocardiograma
- ✓ Resonancia magnética cardiovascular
- ✓ Tomografía computarizada cardiaca.

### 6.3.3. De exámenes especiales complementarios

De Genética

- ✓ Cariotipo en sangre periférica.
- ✓ Cariotipo en fibroblastos.
- ✓ Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples
- ✓ Panel molecular para Síndromes de Cardiopatías Congénitas, en línea germinal (tabla III)..
- ✓ Análisis de micromatrices cromosómica .
- ✓ Secuenciamiento exómico

## 6.4. Manejo según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva

Los pacientes con cardiopatías congénitas de causa genética deben ser atendidos en establecimientos de salud altamente especializados del Ministerio de Salud, categoría III-2, como el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. Adicionalmente, puede aplicarse en establecimientos de salud de de igual o menor complejidad que brinden atención al paciente pediátrico y cuenten con los recursos necesarios y la especialidad para la atención.

### 6.4.1. Medidas generales y preventivas

Dependiente de los diagnósticos de las anomalías asociadas.



#### **6.4.2. Terapéutica**

Dependiente de los diagnósticos de las anomalías asociadas.

#### **6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento**

De acuerdo al síndrome o condición genética.

#### **6.4.4. Signos de alarma**

De acuerdo al síndrome o condición genética

#### **6.4.5. Criterios de Alta**

No aplica. Paciente requiere un control anual de por vida

#### **6.4.6. Pronóstico**

Dependiente de los diagnósticos de las anomalías asociadas.

### **6.5. Complicaciones**

Dependiente de los diagnósticos de las anomalías asociadas.

### **6.6. Criterios de Referencia y Contrarreferencia**

#### **6.6.1. Criterios de Referencia:**

Los pacientes son referidos cuando:

- ❖ Confirmación molecular mediante técnicas de secuenciamiento masivo. Se referirá a institutos del tercer nivel de atención que cuenten con las técnicas antes descritas.
- ❖ Requieran tratamiento cardioquirúrgico de alta especialización, en un instituto de tercer nivel.
- ❖ Para realizar el diagnóstico de patologías asociadas (ver anexo 1). Podrán ser realizadas en el segundo y tercer nivel de atención.
- ❖ La evaluación y el control psicológico, podrá ser realizado en cualquier nivel de atención.

#### **6.6.2. Criterios de Contrarreferencia:**

Los pacientes son contrarreferidos cuando:

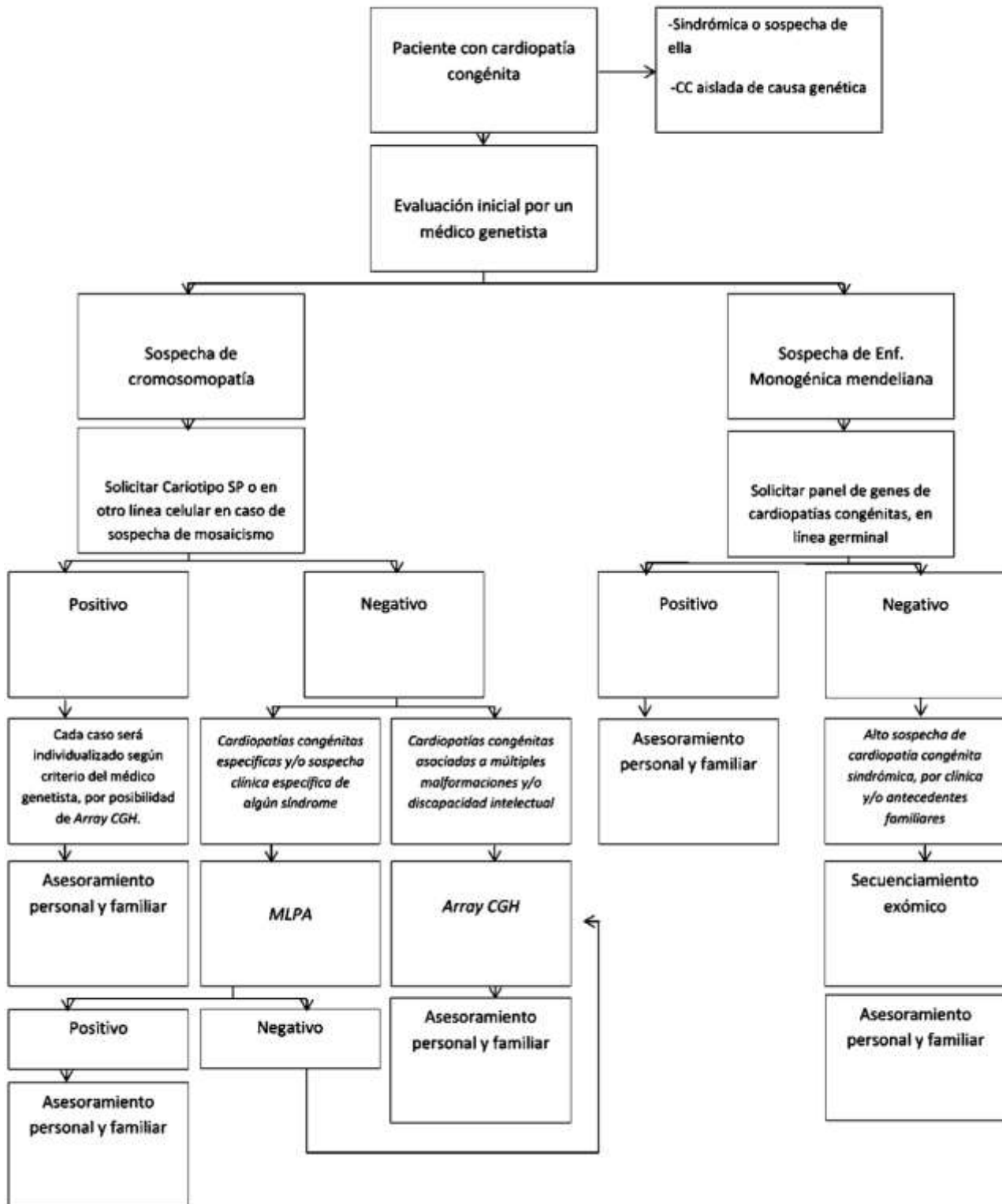


## Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico Genético de las Cardiopatías Congénitas

- ❖ Se haya realizado el diagnóstico clínico y/o molecular.
- ❖ Se ha realizado el diagnóstico de patologías asociadas.
- ❖ Se ha realizado el diagnóstico de patologías asociadas.
- ❖ Se han realizado las evaluaciones por las especialidades clínicas o quirúrgicas y se hayan definido los tratamientos específicos, según hallazgos.
- ❖ El paciente haya iniciado un Programa de Estimulación Integral Temprana.
- ❖ El seguimiento de los pacientes menores de 18 años se realiza por el pediatra en su Centro Asistencial de Origen.
- ❖ En el caso de pacientes mayores de 18 años, el seguimiento se realizará en su Centro Asistencial de Origen, por el médico Internista.

### 6.7. Fluxograma:

#### FLUXOGRAMA GENERAL EN CASO DE SOSPECHA CLÍNICA



Elaboración propia Luis Eduardo Celis García

**VII. Anexos****ANEXO 1: Evaluaciones generales recomendadas para pacientes con cardiopatía congénita de causa genética**

<b>Categoría</b>	<b>Recomendaciones</b>
<b>General</b>	Completar el examen físico y neurológico apropiado para la edad al momento del diagnóstico, y luego anualmente.
<b>Infancia</b>	Evaluaciones mensuales de crecimiento (incluido el perímetro cefálico) y alimentación. Evaluación nutricional si hay dificultades para la alimentación. El reflujo gastroesofágico puede ser un contribuyente. Derivar a cirugía pediátrica y/o urología si hay criptorquidia. Derivar a neurocirugía si se sospecha de craneosinostosis.
<b>Genética</b>	Evaluación por la especialidad de genética al momento del diagnóstico, para confirmar el diagnóstico clínico y las posibles pruebas genéticas.
<b>Hormona tiroidea</b>	Se solicitará según cada Síndrome
<b>Crecimiento</b>	Medir la altura, el peso y el perímetro cefálico al nacer y luego mensualmente. Usar tablas de crecimiento específicas para cada síndrome. Derivar a endocrinología si la velocidad de crecimiento es reducida o la talla es inferior a la esperada.
<b>Desarrollo</b>	Evaluación del neurodesarrollo por parte de pediatría, de existir alteraciones, referir a medicina física y rehabilitación. Evaluación neuropsicológica como mínimo, al inicio de la escuela primaria y secundaria. Considerar otras evaluaciones, según se requiera. Evaluación integral en presencia de ansiedad o si se sospecha deterioro cognitivo a cualquier edad.
<b>Audición</b>	Evaluación integral por otorrinolaringología al diagnóstico, luego se individualizará según cada síndrome. Reevaluar si hay inquietudes clínicas.
<b>Visión</b>	Evaluación integral por oftalmología al diagnóstico, luego se individualizará según cada síndrome.



## Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico Genético de las Cardiopatías Congénitas

<b>Categoría</b>	<b>Recomendaciones</b>
<b>Cardiología</b>	Evaluación cardíaca integral, luego se individualizará según cada síndrome.
<b>Hematología</b>	Según mutaciones específicas, solicitar un hemograma completo cada tres meses hasta la edad de cinco años en pacientes con S. Noonan  Llevar a cabo pruebas de coagulación sanguínea en pacientes mayores de 5 años (al menos una vez), o antes si se realiza un procedimiento quirúrgico importante en pacientes con S. Noonan
<b>Renal</b>	Ecografía renal al diagnóstico.
<b>Ortopédico</b>	Evaluación para el pie equinovaro (pie zambo).  Evaluación de la columna para detectar escoliosis.  Derivar a fisioterapia por retraso en el desarrollo psicomotor o hipermovilidad.
<b>Dental</b>	Evaluación anual.
<b>Piel</b>	Se individualizará según cada Síndrome
<b>Neurología</b>	Se individualizará según cada Síndrome

Elaboración propia Luis Eduardo Celis García



### VIII. Referencias Bibliográficas o Bibliografía

1. Bouma, B. J., & Mulder, B. J. (2017). Changing Landscape of Congenital Heart Disease. *Circulation research*, 120(6), 908–922. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309302>
2. Muntean, I., Togănel, R., & Benedek, T. (2017). Genetics of Congenital Heart Disease: Past and Present. *Biochemical genetics*, 55(2), 105–123. <https://doi.org/10.1007/s10528-016-9780-7>
3. Pierpont, M. E., Brueckner, M., Chung, W. K., Garg, V., Lacro, R. V., McGuire, A. L., Mital, S., Priest, J. R., Pu, W. T., Roberts, A., Ware, S. M., Gelb, B. D., Russell, M. W., & American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Genomic and Precision Medicine (2018). Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 138(21), e653–e711. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000606>
4. Sadler, T., & Sadler-Redmond, S. (2016). *Langman, embriología médica* (pp. 175-200). Barcelona: Wolters Kluwer.
5. Simmons, M. A., & Brueckner, M. (2017). The genetics of congenital heart disease... understanding and improving long-term outcomes in congenital heart disease: a review for the general cardiologist and primary care physician. *Current opinion in pediatrics*, 29(5), 520–528. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000538>
6. Cruz Robles, D., de la Peña Díaz, A., Arce Fonseca, M., García Trejo, J. de J., Pérez Méndez, Ó. A., & Vargas Alarcón, G. (2005). Genética y biología molecular de las cardiopatías congénitas y adquiridas. *Archivos de cardiología de México*, 75(4), 467-482.
7. Corsello, G., & Giuffrè, M. (2012). Congenital malformations. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 25 Suppl 1, 25–29. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.664943>
8. CorSalud4(2)2012-teratogenia. (s.f.). Recuperado 6 de octubre de 2020, de <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2012/v4n2a12/teratogenia.htm>
9. Aracena A., M. (2003). Cardiopatías congénitas y síndromes malformativos-genéticos. *Revista chilena de pediatría*, 74(4), 426-431. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062003000400014>
10. Benhaourech, S., Drighil, A., & Hammiri, A. E. (2016). Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association. *Cardiovascular journal of Africa*, 27(5), 287–290. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-019>
11. Wimalasundera, R. C., & Gardiner, H. M. (2004). Congenital heart disease and aneuploidy. *Prenatal diagnosis*, 24(13), 1116–1122. <https://doi.org/10.1002/pd.1068>
12. Durmaz, A. A., Karaca, E., Demkow, U., Toruner, G., Schoumans, J., & Cogulu, O. (2015). Evolution of genetic techniques: past, present, and beyond. *BioMed research international*, 2015, 461524. <https://doi.org/10.1155/2015/461524>
13. McDonald-McGinn, D. M., Hain, H. S., Emanuel, B. S., & Zackai, E. H. (1999). 22q11.2 Deletion Syndrome. In M. P. Adam (Eds.) et al., *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.
14. Collins R. T., 2nd (2018). Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Current opinion in pediatrics*, 30(5), 609–615. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000664>
15. Dean J. C. (2007). Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *European journal of human genetics : EJHG*, 15(7), 724–733. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201851>
- Calcagni, G., Unolt, M., Digilio, M. C., Baban, A., Versacci, P., Tartaglia, M., Baldini, A., & Marino, B. (2017). Congenital heart disease and genetic syndromes: new insights into molecular mechanisms. *Expert review of molecular diagnostics*, 17(9), 861–870. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1360766>