

Factores ambientales y genéticos que influyen en el desarrollo de las malformaciones cardíacas congénitas

Environmental and genetic factors that influence the development of congenital heart malformations

Lizeth Hernández-Rosalio^a

Abstract:

Congenital heart diseases are a group of disorders of the heart and blood vessels, currently the causes aren't known, however we can deduce that they occur in the period of the 3rd to 10th week of pregnancy. The objective of this article is to know the factors that occur (environmental and genetic) during gestational age and may predispose to the development of congenital heart malformations.

At present we know that several environmental factors (that surround the mother during gestational age) can influence the correct development of the product, such as the use of drugs, falls, the lack of nutrients in the diet, the lack of control in pregnancy, etc. All this added to a large number of genetic factors.

That's why it's complicated to fix only one cause, and we can suspect that there are several factors that predispose these conditions.

Keywords:

Congenital heart diseases, fetal development, cardiovascular system

Resumen:

Las malformaciones cardíacas congénitas son un conjunto de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos, actualmente no se conocen las causas exactas que predisponen este padecimiento, sin embargo, podemos deducir que se presentan en el periodo de organogénesis de la 3° a la 10° semana de gestación. El objetivo de este artículo es conocer los factores acontecen (ambientales y genéticos) durante la edad gestacional y pueden predisponer al desarrollo de malformaciones cardíacas congénitas.

En la actualidad sabemos que varios factores ambientales (que rodean a la madre durante la edad gestacional) pueden influir en el correcto desarrollo del producto, como el uso de fármacos, el uso de drogas, caídas, la falta de nutrientes en la dieta, la falta de control en el embarazo, etc. Todo esto sumado también a un amplio número de factores genéticos.

Es por ello que es complicado fijar solo una causa, y podemos sospechar que son varios factores los que predisponen estas condiciones.

Palabras Clave:

Malformaciones cardíacas congénitas, desarrollo fetal, Sistema Cardiovascular

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos, entre estas enfermedades se encuentran (Keith L. Moore, MG.,2008):

- ✓ La cardiopatía coronaria: enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardíaco.

- ✓ Las enfermedades cerebrovasculares: enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro.
- ✓ Las arteriopatías periféricas: enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan los miembros superiores e inferiores.
- ✓ La cardiopatía reumática: lesiones del músculo cardíaco y de las válvulas cardíacas debidas a la fiebre reumática, una enfermedad causada por bacterias denominadas estreptococos.

^a Lizeth Hernández Rosalio, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0001-7770-1735>, Email: lizethernandezrosalio@outlook.com

- ✓ Las cardiopatías congénitas: malformaciones del corazón presentes desde el nacimiento.

El sistema cardiovascular comienza a desarrollarse al final de la tercera semana de gestación. El corazón primitivo empieza a latir al principio de la cuarta semana. Las células mesenquimales procedentes del mesodermo esplácnico proliferan y forman grupos celulares aislados que al poco tiempo se convierten en dos tubos cardíacos que se unen formando el sistema vascular primitivo. El mesodermo esplácnico que rodea al tubo cardíaco forma el miocardio primitivo.

El primordio cardíaco está constituido por cuatro cavidades: el bulbo cardíaco, el ventrículo, la aurícula y el seno venoso.

El tronco arterioso (el primordio de la aorta ascendente y del tronco pulmonar) se continúa caudalmente con el bulbo cardíaco, que se convierte en parte de los ventrículos. A medida que crece el corazón, se inclina hacia la derecha y al poco tiempo adquiere el aspecto externo general del corazón adulto. El corazón queda dividido en las cuatro cavidades propias del adulto entre la cuarta y la séptima semana (Keith L. Moore, MG.,2008):

Hay tres sistemas bilaterales de venas de drenaje en el corazón primitivo: el sistema vitelino, que se convierte en el sistema porta; las venas cardinales, que forman el sistema cava y las venas umbilicales, que involucionan tras el nacimiento.

“El período crítico en el desarrollo del corazón tiene lugar desde el día 20 hasta el día 50 después de la fecundación. Durante el desarrollo cardíaco se producen numerosos acontecimientos y la menor desviación respecto al patrón normal puede originar uno o más defectos cardíacos congénitos” (Keith L. Moore, 2008)

En especial el sistema cardiovascular tiene importancia ya que es esencial su correcto funcionamiento y por lo tanto su correcta disposición anatómica para el desarrollo de la vida, esto debido a que su función en nuestro organismo es proveer los nutrientes necesarios (incluido el oxígeno) a cada uno de los tejidos del cuerpo y recoger los productos de desecho de cada uno de estos (Mozaffarian, V.L. Roger et al. 2013, Bermejo E, C.L.-F 2004)

En la actualidad contamos con muy poca información acerca de las malformaciones cardíacas congénitas en especial de sus causas al ser provocadas por aberraciones pre natales y el poder ampliar nuestra información en este ámbito nos podría ayudar a enfocar la prevención (Caiju D, D. L. (2017).

La poca información también tiene como consecuencia la falta de tratamientos para las personas que a pesar de los índices de mortalidad llegan a la adultez.

Es por ello que es relevante abordar los distintos factores (ambientales o genéticos) que podrían ser predisponentes para el desarrollo de malformaciones cardíacas congénitas.

El objetivo del presente ensayo fue conocer estos factores que acontecen durante la edad gestacional y pueden predisponer al desarrollo de malformaciones cardíacas congénitas. Proponemos que la alteración de un gen es principal factor predisponente y aunque en menor medida también contribuyen factores ambientales (NHGRI, N.H.,2017, Cardiopatía congénita,2008).

Principales factores de riesgo que intervienen en un correcto desarrollo

Las causas más importantes de cardiopatía y AVC (Accidente Cerebral Vascular) son la inactividad física, el consumo de tabaco y el consumo nocivo de alcohol. Los efectos de estos hábitos pueden manifestarse en las personas en forma de hipertensión arterial, hiperglucemia, hiperlipidemia y sobrepeso u obesidad. Estos "factores de riesgo intermediarios", que pueden medirse en los centros de atención primaria, predisponen a sufrir complicaciones cardíacas como cardíacos, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y otras complicaciones (Figura 1).

Está demostrado que el cese del consumo de tabaco, la reducción de la sal de la dieta, el consumo de frutas, la actividad física regular y la evitación del consumo nocivo de alcohol reduce el riesgo de ECV (Evento Cerebro Vascular). Por otro lado, puede ser necesario prescribir un tratamiento farmacológico para la diabetes, la hipertensión o la hiperlipidemia, con el fin de reducir el riesgo cardiovascular y prevenir como cardíacos y accidentes cerebrovasculares (Daniel L Varela, M. T.-A. 2018, Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara et al. 2013, H. Sierra, E. C, 2014)

“Las políticas sanitarias crean entornos propicios para asegurar la asequibilidad y disponibilidad de opciones saludables son esenciales para motivar a las personas para adopten y mantengan comportamientos sanos.” (OMS, 2015).



Figura 1. Factores de riesgo en el desarrollo de complicaciones cardíacas.

También hay una serie de determinantes subyacentes de las enfermedades crónicas, es decir, "las causas de las causas", son un reflejo de las principales fuerzas rigen los cambios sociales, económicos y culturales: la globalización, la urbanización y el envejecimiento de la población (Tabla 1) (Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara et al. 2013, OMS 2015).

"Otros determinantes de las ECV son la pobreza, el estrés y los factores hereditarios." (Bermejo E, 2004).

Tabla 1. Factores de riesgo determinantes

Edad materna	Menos de 20 años	11
	20-35 años	45
	Más de 35 a	3
Hijo previo con cardiopatía	---	1
Cromosomopatías	Síndrome de Down	5
	Trisomía 13	---
	Trisomía 18	---
	Otras	1
Fármacos	Hormonal	4
	Otros	5
Hábitos tóxicos	Alcohol	7
	Café	11
	Cigarro	8
Relacionados con el embarazo	Anemia	8
	Bajo peso	5
	Amenaza de aborto	7
	Infecciones	4
	Periodo intergenésico corto	2

Tomada de: Grupo de trabajo de Eurocat: vigilancia de anomalías congénitas 1980 1988, Eurocat informe núm. 4: Bruxelles Departamento de epidemiología, Universidad Católica de Lovaina; 1991.

Factores hereditarios

El factor hereditario son todos los caracteres transmitidos por el ADN de tipo fenotipo (visibles) o recesivos (genotipo) que están compactados dentro de los cromosomas en unidades específicas llamadas genes, cada gen es portador de un solo tipo de información de tipo fenotipo y genotipo.

"El gen: es la unidad física básica de la herencia. Los genes se transmiten de los padres a la descendencia y contienen la información necesaria para precisar sus rasgos." ((NHGRI), 2017).

A la fecha se han identificado varios genes candidato que modulan la respuesta oxidativa y que confieren susceptibilidad para enfermedades cardiovasculares.

Las especies reactivas de oxígeno (EROs) se producen por la presencia de factores de riesgo cardiovascular que ocasionan la oxidación de LDL (ox-LDL) y contribuyen a un daño continuo en la pared arterial, así como a la progresión de la aterosclerosis. El estrés oxidativo media procesos de reducción en la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) y la disfunción subsecuente del endotelio arterial con la sobreexpresión de moléculas pro-inflamatorias y pro-trombóticas (Khari P, et al 2010).

Varios genes candidatos son expuestos y descritos en artículos científicos, por ejemplo:

- "La delección del gen *Ino80* en las células endoteliales interrumpe la angiogénesis coronaria y causa enfermedades cardíacas congénitas" (Siyeon, 2018)

Sugiere que al ser este el gen que interviene en las células endoteliales para la compactación de los ventrículos y por lo tanto el correcto desarrollo del tabique interventricular y los vasos coronarios, su delección podría ser la causa de varias malformaciones cardíacas congénitas.

- "Mutaciones en el gen *Hnrpa1* causa malformaciones cardíacas congénitas" (Zhe, 2018)

Este artículo experimental fue realizado con ratones y extrapolado a humanos en la mayoría de los casos el gen *Hnrpa1* fue expresado lo que nos lleva a una hipótesis en la que se confirma que este gen tiene relevancia en estas malformaciones sin embargo no se llega a explicar su rol.

Sin embargo, no solo estos dos genes fueron encontrados como candidatos (Tabla 2).

La aterosclerosis se considera como la principal causante de enfermedades cardiovasculares. Es una enfermedad multifactorial, caracterizada por procesos inflamatorios y la internalización continua de moléculas lipídicas al interior del vaso. Los estudios de genes candidato han proporcionado conocimiento acerca de la fisiopatología de esta enfermedad y han permitido la postulación de algunos polimorfismos como responsables de la susceptibilidad genética en diversas poblaciones (Salud,

O. M. 2015, Than T. Haong, A. E., 2018, Tuomisto, B.R. Binder et al. 2005)

“En particular, estos polimorfismos que modulan ciertas vías moleculares tales como el estrés oxidativo, el metabolismo lipídico y la trombogénesis se asocian con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares” (H. Sierra, 2014)

Tabla 2: Genes candidatos para el desarrollo de malformaciones cardíacas congénitas

Gen	Polimorfismo	Genotipo de riesgo/protección	OR (IC 95%)	Evento
ITHFR	C677T	TT	1,44 (1,14-1,80)	Accidente cerebrovascular isquémico
PCSK9	Q192R	RR	1,25 (1,06-1,49)	Accidente cerebrovascular isquémico
PCSK9	G894T	TT	1,14 (0,99-1,31)	Accidente cerebrovascular isquémico
PCSK9	C242T	TT	2,17 (1,11-4,23)	Accidente cerebrovascular isquémico
PCSK9	A1166C	CC	1,63 (1,26-2,10)	Enfermedad arterial coronaria

Tomada de Grupo de trabajo de Eurocat: vigilancia de anomalías congénitas.

La prevalencia calculada es de 1,2 por 1, 000. Ninguno de los casos fue mortinato. Frecuencia de las distintas malformaciones se muestra en la siguiente Tabla. En 65,5% (n = 36) fueron severas, 25,5% (n = 14) moderadas, 3,6% (n = 2) leves y 5,4% (n = 3) no especificadas. Sólo un caso de CC asociada tenía una malformación menor (apéndice pre auricular); el resto se encontró en neonatos polimorformados.

Aproximadamente un tercio de las CC fueron aisladas y otro tercio fueron complejas (Salud, O. M., 2015, Siyeon, R. e., 2018).

Por otro lado, los estudios epidemiológicos en México revelan que:

- ✓ “En la ciudad de México de 23,926 nacidos vivos; 177 de ellos fueron diagnosticados con

cardiopatías congénitas diferentes.” (Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara, 2013)

- ✓ “Con base en la tasa de natalidad en México nacen en promedio 2 millones de niños (INEGI 2016), de los cuales alrededor de 16 000 niños tendrían algún tipo de malformación cardíaca”. (Calderón J, 2017).

Tabla 3: Prevalencia de cardiopatías congénitas (Tomada de Grupo de trabajo de Eurocat: vigilancia de anomalías congénitas.

Cardiopatía congénita	N	%
Defectos del septo ventricular	15	27.3
Otros*	15	27.3
Ventriculo hipoplásico*	12	21.8
Anomalías de grandes arterias	5	9.1
Defectos valvulares	5	9.1
Defectos del septo auricular	3	5.5
Total	55	100.0

* TdF, defecto AV, DAP grande, DSVD, misceláneas y no especificadas.

† Ventriculo izquierdo y/o derecho.

Sin embargo, el primer estudio fue realizado en un corto periodo de tiempo y la mayoría de los recién nacidos que fueron diagnosticados con cardiopatías congénitas también padecían algún otro síndrome (como trisomías). (Cardiopatía congénita, 2008, Van Der Linde D. 2011, Zhe Y. P., 2018)

Tratamiento

- ✓ El tratamiento de una cardiopatía congénita depende del tipo de alteración que tiene el recién nacido.
- ✓ Algunas necesitan cirugía intrauterina, es decir, durante la gestación. Otras se deben atender inmediatamente tras el nacimiento. En algunos casos es preciso un seguimiento cuidadoso por un equipo multidisciplinar de especialistas pediátricos. Algunas cardiopatías mejoran o curan con el tiempo, mientras que otras necesitan tratamiento.
- ✓ El tratamiento puede ser con medicamentos que faciliten la función del corazón o también con cirugía reparadora.
- ✓ En ocasiones, la cirugía debe realizarse en más de una ocasión dependiendo del tamaño del corazón a medida que el niño crece.
- ✓ “También hay tipos de operaciones que se deben esperar a realizar cuando el bebé tiene la edad suficiente y previamente se tratan de un modo

provisional hasta tener su reparación definitiva.”
(Cardiopatía congénita, 2008)

Conclusiones

Por medio de este artículo de revisión logramos cumplir con el objetivo de recaudar los factores que predisponen las malformaciones cardíacas entre ellos cabe destacar que los factores ambientales que tienen más relevancia en la predisposición de las malformaciones cardíacas congénitas son:

- La edad materna: ser menor de 20 años o mayor de 35.
- Síndromes causados por una aneuploidia.
- El uso de fármacos durante el periodo de gestación.
- Hábitos tóxicos como alcoholismo y tabaquismo.
- Relacionados con el embarazo como anemia, bajo peso, amenaza de aborto, infecciones y periodos intergenésicos cortos.

Aunado a estos factores, puede haber otros que intervengan en la predisposición de estas malformaciones aunque no ocurran o tengan su inicio dentro del periodo gestacional, si no antes como lo son el sedentarismo, alcoholismo, tabaquismo, alimentación desequilibrada que a su vez llevarían a hiperglicemia, hipertensión arterial, obesidad gestacional entre otros padecimientos a desarrollarse en el periodo del desarrollo embrionario. Estos factores en este caso podrían ser considerados “las causas de la causa”, ya que no son causas directas de las malformaciones cardíacas congénitas.

Por otro lado, no se han encontrado evidencias de que los factores que rodean a la madre durante el embarazo sean la causa exclusiva de que se desarrollen malformaciones cardíacas congénitas, pero tampoco se ha identificado un gen causante, si no que hasta la fecha hay varios genes candidatos por ello se dice que es un conjunto de factores que intervienen ya que no hay uno en específico que determine el fallo en el desarrollo embrionario.

Referencias

1. Mozaffarian, V.L. Roger, E.J. Benjamin, J.D. Berry, W.B. Bor den, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from de American Heart Association Circulation, 127 (2013), pp. 6-245
2. (NHGRI), N. H. (2017). National Human Genome Research Institute. Retrieved from National Human Genome Research Institute: <https://www.genome.gov/glossarys/index.cfm?id=70>
3. Bermejo E, C. L.–F. (2004). Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España, en los últimos 24 años. Revista de Dismorfología y Epidemiología, 57-82.
4. Caiju D, D. L. (2017). A meta- analysis about the screening role of pulse oximetry for congenital heart disease. Hindawi, 40-46.
5. Cardiopatía congénita. (2008). Retrieved from <https://www.medicina.com/enfermedades/cardiopatía-congénita-enfermedad/tratamiento>
6. Daniel L Varela, M. T.-A. (2018). Advanced Therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart diseases. Openheart, 546 - 550.
7. Dolk H, Loane M. (2011). Defectos congénitos del corazón en Europa: prevalencia y mortalidad perinatal. EUROCAT, 841 - 845.
8. Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara, E. S.-A.-Z.-P.-A.-O. (2013). Incidencia de las cardiopatías congénitas y los factores asociados a la letalidad en niños nacidos en hospitales del Estado de México. Gaceta Médica de México, 617 - 634.
9. H.Sierra, E. C. (Volume 21, Issue 5, September–October 2014). Genes y variantes polimórficas asociadas a la enfermedad cardiovascular. Revista Colombiana de Cardiología, Pages 318-326.
10. Díez J. (2016). Apoptosis en enfermedades cardiovasculares . Cardiología y cirugía vascular, 15-20.
11. Nazer J. (2010). Prevención primaria de los defectos congénitos. Revista médica de Chile, 132-140.
12. J., B. H. (2010). Aspectos de interés en las cardiopatías congénitas. Optimización de recursos, estudio y manejo. Archivo de cardiología México, 65 - 68.
13. Juan Calderón-Colmenero, J. L.-S.-C.-M. (2010). Problemática de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización. Archivos de cardiología México.
14. Keith L. Moore, M. G. (2008). Embriología clínica. Elsevier Saunders.
15. OMS. (2015). Enfermedades cardiovasculares.
16. Khari P, et al (2010). Changing Mortality in Congenital Heart Disease. Journal of the American College of Cardiology, 85 - 90.
17. Salud, O. M. (13 de enero de 2015). Enfermedades cardiovasculares.
18. Salud, O. M. (13 de enero de 2015). Enfermedades cardiovasculares.
19. Siyeon, R. e. (2018). Endothelial deletion of Ino80 disrupts coronari angiogenesis and causes congenital heart diseases. Nature communications, 69-75.
20. Than T. Haong, A. E. (2018). The congenital Heart disease genetic network study: Cohort description. Plos one, 55-63.
21. Van Der Linde D. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide. Journal of the american College of Cardiology, 23-30.
22. Zhe, Y. P. (2018). Mutations in Hnrnpa 1 cause congenital heart defects. JCI insight, 98-105.
23. Tuomisto, B.R. Binder, S. Ylä-Herttua Genetics, genomics and proteomics in atherosclerosis research Ann Med, 37 (2005), pp. 323-332