



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

T E S I S

**Asociación de las características placentarias de fetos y
madres con y sin cardiopatía congénita**

Para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA:

Dra. Stephanie Rubí Tobón Delgado

**Dra. Diana Yazmin Copado
Mendoza**

Asesora de Tesis

**Dra María Yolotzin Valdespino
Vázquez**

Dra. Sandra Acevedo Gallegos

Asesores Metodológicos

Dra. Sandra Acevedo Gallegos

Profesora Titular del curso de Especialización
de Medicina Materno Fetal





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

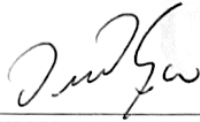
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

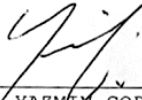
Asociación de las características placentarias de fetos y madres con y sin cardiopatía congénita



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina
Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA DIANA YAZMIN COPADO MENDOZA
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA MARIA YOLCEPIN VALDÉS PINO VÁZQUEZ
Asesor (a) Metodológico (a)
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Asesor (a) Metodológico (a)
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Dedicatoria

A mi familia, mis padres, mis hermanos y Mari... que a distancia han sabido mantener la inspiración en mí para seguir adelante, son lo más importante y valioso que tengo en la vida y sin ustedes nada sería posible. Les debo todo lo que soy y lo que soy, lo soy por ustedes.

A Eduardo Jiménez por ser el compañero incondicional en este viaje, siendo testigo y complemento para cada una de las metas trazadas, gracias por seguir siendo el motor de mil objetivos.

A todos mis profesores del Instituto Nacional de Perinatología, por enseñarme a ser un profesional de la salud de calidad pero también con calidez, gracias por hacerme apasionarme por esta carrera y por cada lección dada.

Al Instituto Nacional de Perinatología, siempre consideraré mi mejor elección haberme formado aquí, gracias por 6 años de aprendizaje, de buenos momentos que me hicieron feliz, y de no tan buenos que me hicieron crecer, extrañaré cada pasillo y cada rincón de este lugar.

Índice

Resumen.....	5
Abstract.....	5
Antecedentes.....	6
Material y Métodos.....	7
Resultados.....	7
Discusión.....	11
Conclusión.....	14
Bibliografía.....	14

Descripción de las características placentarias de fetos y madres con y sin cardiopatía congénita

Tobón Delgado Stephanie Rubí*, Copado Mendoza Diana Yazmín**, Acevedo Gallegos Sandra***, Valdespino Vázquez María Yolotzin****

Residente del Departamento de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología, **Médico adscrito del Departamento de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología, * Jefe de Servicio del Departamento de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología, **** Jefa del Departamento de Anatomía Patológica*

Resumen

Antecedentes: La cardiopatía congénita (CC) es el defecto más común a nivel mundial, y conlleva una gran morbimortalidad de los supervivientes. Las mujeres con CC conllevan un mayor riesgo en sus embarazos debido a una placentación anormal. Se sabe que el corazón fetal y la placenta se desarrollan simultáneamente y existe una creciente evidencia de que los defectos primarios en el desarrollo placentario puede influir en el desarrollo de la corazón fetal y su función después del parto.

Objetivo: Investigar la asociación de la cardiopatía materna con la CC fetal y (2) describir las características de la placenta en la CC.

Material y métodos: Estudio analítico, retrolectivo, transversal, se buscarán pacientes divididas en 4 grupos: madres sanas con feto sano, madre sana con feto con cardiopatía, madre con CC con feto sano y madre con CC con feto con cardiopatía. El análisis de placentas incluyó cordón umbilical, membranas y parénquima. Los hallazgos placentarios o patología placentaria se describieron de acuerdo con la terminología reciente incluyendo datos de mala perfusión vascular materna, mala perfusión fetal y arteriopatía decidual.

Resultados: Se estudiaron 66 pacientes, con características basales similares. La edad de resolución en promedio fue a las 38 SDG, 60.6% fue resuelto por cesárea, el sangrado de 400 ml, hubo 4 casos de hemorragia obstétrica, el peso de los recién nacidos fue de 2782, talla 48 cm, Capurro 38.2 SDG, sin ningún caso de asfixia, 4 RN presentaron Silverman >3 atribuibles a la edad gestacional de resolución. En cuanto a la histopatología placentaria no hubo datos significativos en los grupos; se encontró más tendencia a hipoplasia vellosa en los grupos con algún tipo de cardiopatía sin importar el origen materno o fetal, se obtuvo un resultado estadísticamente significativo en la presencia de nodos sincitiales siendo más predominantes en la madre con cardiopatía, se encontró más presencia de fibroesclerosis de la placa coriónica en los grupos con cardiopatía.

Conclusión: El presente estudio no puede esclarecer una relación clara o relevante entre la cardiopatía materna o fetal con alteraciones placentarias, los cambios histológicos que pudieran estudiarse a más profundidad son hipoplasia vellosa, nodos sincitiales y fibroesclerosis de la placa coriónica.

Palabras clave: Cardiopatía materna, cardiopatía fetal, placenta, alteraciones placentarias

Abstract

Background: Congenital heart disease (CHD) is the most common defect worldwide, and it carries great morbidity and mortality in survivors. Women with CC are at increased risk in their pregnancies due to an abnormal placentation. It is known that the fetal heart and the placenta coexist and there is growing evidence that primary defects in placental development may influence the development of the fetal heart and its postpartum function.

Objective: To investigate the association of maternal heart disease with fetal CHD and (2) describe the characteristics of the placenta in CHD.

Material and methods: Analytical, retrolective, cross-sectional study, patients divided into 4 groups will be searched: healthy mothers with healthy fetus, healthy mother with fetus with heart disease, mother with CHD with healthy fetus and mother with CHD with fetus with heart disease. The placental analysis included umbilical cord, membranes, and parenchyma. Placental findings or placental pathology are described according to recent terminology including data on poor maternal vascular perfusion, poor fetal perfusion, and decidual arteriopathy.

Results: 66 patients were studied, with similar baseline characteristics. The average age of resolution was 38 SDG, 60.6% was resolved by caesarean section, the bleeding was 400 ml, there were 4 cases of obstetric hemorrhage, the weight of the newborns was 2782, height 48 cm, Capurro 38.2 SDG, without any case of asphyxia, 4 NBs presented Silverman > 3 attributable to gestational age of resolution. Regarding placental histopathology, there were no significant data in the groups; a more tendency to hairy hypoplasia was found in the groups with some type of heart disease regardless of the maternal or fetal origin, a statistically significant result was obtained in the presence of syncytial nodes being more predominant in the mother with heart disease, a more presence of fibrosclerosis was found of chorionic plaque in the groups with heart disease.

Conclusion: The present study cannot clarify a clear or relevant relationship between maternal or fetal heart disease with placental alterations, the histological changes that could be studied in more depth are hairy hypoplasia, syncytial nodes and fibrosclerosis of the chorionic plaque.

Key words: Maternal heart disease, fetal heart disease, placenta, placental alterations

Antecedentes

La cardiopatía congénita (CC) es el defecto congénito más común a nivel mundial y se estima que afecta al 1% de todos los recién nacidos vivos. (1) A pesar de las mejoras en la atención clínica, es la causa principal de mortalidad infantil relacionada con defectos al nacimiento y los sobrevivientes tienen una morbilidad significativa el resto de su vida. Se estima una incidencia mundial aproximada de 8 por cada 1000 nacimientos y constituye el 20% de las muertes fetales (2, 3) En México las cardiopatías congénitas se presentan con una cifra estimada entre 18,000-20,000 nuevos casos por año. (4) Actualmente se desconocen las causas de la cardiopatía congénita. (5, 6,7) A pesar de los esfuerzos en la investigación, hasta el día de hoy la base genética, epigenética o ambiental que pudiera explicar la etiología de la CC siguen siendo interrogantes sin contestar. (8) En las últimas décadas los investigadores han tratado de disminuir esta brecha de conocimiento estudiando el genoma de herencia mendeliana en familias con CC y secuenciando genes posiblemente implicados.

Es bien conocido que los embarazos de mujeres con CC también conllevan un mayor riesgo de desarrollar patologías asociadas con una placentación anormal que incluyen trastornos del crecimiento fetal (9,10), preeclampsia (11), parto prematuro (12) y muerte fetal (9,13,14). Por otro lado el antecedente de un hijo con cardiopatía congénita aumenta el riesgo de CC recurrente en embarazos posteriores de 0.8 a 3-5%. El riesgo de un padre afectado para tener un hijo con anomalía cardíaca es de 10.7%, con 2 o más casos recurrentes la tasa de concordancia para el tipo de

CC es del 55%. (5)

La placenta es uno de los órganos humanos menos entendidos y posiblemente uno de los más importantes, no sólo para la salud de una mujer y el feto durante el embarazo, también para la salud de por vida de ambos; es un órgano complejo que influye en el crecimiento y desarrollo prenatal, y a través de los impactos de la programación fetal que influye en la salud y bienestar postnatal de por vida. Existe poca información sobre la patología placentaria en presencia de CC. (15) Se sabe que el corazón fetal y la placenta se desarrollan simultáneamente, (9, 16, 17, 18) y existe una creciente evidencia de que los defectos primarios en el desarrollo placentario pueden influir en el desarrollo de la corazón fetal y su función después del parto. (16) La placenta y el corazón son 2 de los primeros órganos en diferenciarse y esto hace suponer que su desarrollo esta interconectado. Hay múltiples genes y micronutrientes en común, que regulan los pasos esenciales en la formación de ambos órganos es por eso que es común que tanto anomalías cardíacas y placentarias coexistan (19)

Por todo lo anteriormente presentado se cree que es posible que la disfunción placentaria pueda contribuir significativamente a la incidencia de CC. Se desconoce aún si la placenta contribuye al desarrollo de CC o si la interrupción de las vías de desarrollo comunes contribuyen a la disfunción placentaria y las enfermedades del corazón (11)

Los objetivos de este estudio son (1) investigar la asociación de la cardiopatía materna con la CC fetal y (2) describir las características de la placenta en la CC.

Material y Métodos

Se llevó a cabo un estudio retrolectivo analítico transversal, en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", en las pacientes estudiadas en UNIMEF, se utilizará la base de datos del cubículo de Cardiología Fetal, del año 2016 a mayo 2021.

Los criterios de inclusión del estudio serán pacientes del INPer "IER" con diagnóstico de cardiopatía estructural, que tengan seguimiento en el instituto y se haya realizado un diagnóstico por ecocardiograma fetal de cardiopatía fetal y que se hayan resuelto en el INPer y además tengan análisis placentario. Los criterios de exclusión serán las pacientes que tengan enfermedades basales que afecten la placentación como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica crónica, enfermedades autoinmunes, y pacientes no tengan análisis histopatológico placentario, con expediente incompleto y que hayan perdido seguimiento en el instituto.

Se buscaron cuatro grupos para comparar sus características placentarias y su probable relación: madre sana con feto sano, madre sana con feto con cardiopatía, madre con CC con feto sano y madre con CC con feto con cardiopatía.

El análisis de placentas incluyó cordón umbilical, membranas y parénquima. Los hallazgos placentarios o patología placentaria se describieron de acuerdo con la terminología reciente incluyendo datos de mala perfusión vascular materna, mala perfusión fetal y arteriopatía decidual. (35)

Para el análisis estadístico se obtuvo la

estadística descriptiva utilizando frecuencias y porcentajes para las variables discretas y para las variables continuas se usaron medianas y medias con desviaciones estándar. Las comparaciones entre los 4 grupos se realizó con la prueba de ANOVA usando Bonferroni como pos hoc, las prevalencias se compararon con prueba de Xi. Se buscaron variables significativas con $p < 0.05$ y con p marginal $p < 0.08$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el el programa IBM SPSS statistic 25, para MacOs.

Resultados

Se estudiaron a 66 pacientes, divididas en los grupos previamente mencionados. Las características basales del estudio se describen en la tabla 1.

La edad promedio de las pacientes fue de 24.3 años con una edad mínima de 14 años hasta 39 años. En cuanto al lugar de origen de nuestra población más del 50% provenía de Ciudad de México o Estado de México, siendo esperado por la ubicación del Instituto, sin embargo al ser un centro de referencia encontramos pacientes de diferentes estados de la República tales como Veracruz, Guanajuato, Chiapas, Jalisco. Ninguna paciente padecía Diabetes Mellitus, hipertensión arterial sistémica crónica, lupus eritematoso generalizado, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, trombofilias, dislipidemia o tabaquismo. Sólo una paciente tenía antecedente de haber padecido preeclampsia en un embarazo previo y llama la atención estaba en el grupo de madre sana con feto sano.

Tabla 1. Características epidemiológicas de la población

Grupos					
	Madre sana y Feto sano (n=20)	Madre sana y Feto con cardiopatía (n=20)	Madre con cardiopatía y feto sano (n=20)	Madre y feto con cardiopatía (n=6)	p
Edad (años ±DE)	24 (7) 14-37	26 (7) 17-39	24(5) 16-34	24 (5) 16-29	NS
DM	0	0	0	0	*
HASC	0	0	0	0	*
LEG	0	0	0	0	*
Trombofilia	0	0	0	0	*
Hipotiroidismo n, (%)	0	0	2 (10)	0	NS
PGR	0	0	0	0	*
Antecedente de preeclampsia n,(%)	1(5%)	0	0	0	NS
Dislipidemia	0	0	0	0	*
Tabaquismo	0	0	0	0	*
Toxicomanías	0	0	0	0	*
Gestas (#)	2	2	1	1	*
Antecedente de hijo con cardiopatía	0	0	0	0	*
Peso pregestacional (kg)	61.46 (10.08)	61.15 (9.83)	55.53 (11.6)	61.33 (15.92)	NS
IMC (kg/m2)	24.58 (4.52)	24.75 (3.60)	23.46 (4.06)	25.3 (6.6)	NS
Clase por IMC					
Peso bajo	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (16.7%)	NS
Peso normal	7 (35%)	12 (60%)	15 (75%)	3 (50%)	
Sobrepeso	7 (35%)	6(30%)	2 (10%)	0 (0%)	
Obesidad	4(20%)	1 (5%)	2 (10%)	2 (33.3%)	
Edad gestacional de ingreso (SDG)	28.6 (10.1)	28.6 (6.9)	27.2 (8.9)	23.0 (9.3)	NS
DM: diabetes mellitus HASC: hipertensión arterial sistémica crónica					
LEG: lupus eritematoso generalizado PGR: pérdida gestacional recurrente IMC: índice de masa corporal, *: no se utiliza comparación estadística al no tener diferencia en los grupos.					

El 56.1% de la población era primigesta, seguido del 30.3% de la población secundigesta. En cuanto al Índice de Masa Corporal el 7.6% se encontraba en desnutrición, el 56.1% en peso normal, el 22.7% en sobrepeso y el 13.6% en obesidad, cabe destacar que el grupo en que había una mayor proporción de obesidad fue el grupo de madre y feto cardiopata. El promedio de

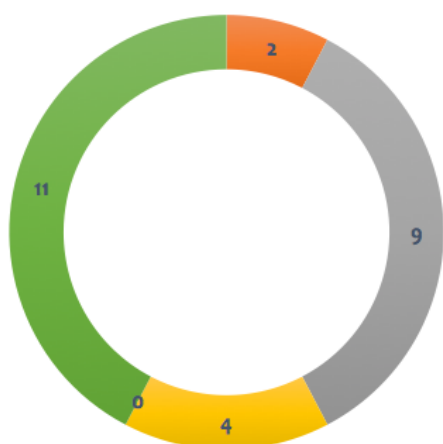
ingreso para control prenatal en el Instituto es de 28.3 SDG con un rango de 12.1 a 42.1 SDG siendo en general un ingreso tardío, esto se puede explicar ya que la mayoría de las pacientes ingresan al instituto por referencias de centros de atención de menor nivel por lo que no se pueden captar a todas las pacientes a tiempo, incluso una de ellas presentaba un embarazo postérmino.

Todas las características basales de nuestra población fueron estadísticamente no significativas lo que favorece su comparación para evitar sesgos.

Se dividió para su estudio a las cardiopatías maternas según la clasificación de la OMSm (3), la distribución de esta patología se ilustra en el gráfico1.

Gráfico1.

Tipo de cardiopatía OMSm



■ Cardiopatía OMSm ■ I ■ II ■ II-III ■ III ■ IV

En cuanto a los resultados perinatales, los embarazos de estas mujeres se resolvieron en promedio a las 38 SDG, siendo la edad gestacional menor 32.5 SDG y la mayor 42.1 SDG. En el 60.6% (40 pacientes) de la población la vía de resolución fue cesárea por indicación de cardiopatía materna con trabajo de parto, o trazo no tranquilizador principalmente. Hubo únicamente 3 nacimientos con fórceps (4.5%) y el resto fueron nacimientos vaginales (23 pacientes, 34.8%). Como era esperado hubo una

resolución más temprana y por cesárea en el grupo de feto y madre con cardiopatía, así como la estancia intrahospitalaria más prolongada entre menor edad gestacional al nacimiento y si el RN presentaba patología. El sangrado durante la resolución fue en promedio 400 ml, encontrando 4 casos de hemorragia obstétrica en la población. El procedimiento anestésico fue bloqueo peridural en 98.5% y en el resto fue anestesia general. El peso promedio de los recién nacidos fue de 2782 gramos, talla de 48 cm, Capurro 38.2 SDG, en la tabla 2 se describen las características por grupo sin haber diferencias estadísticamente significativas. Hubo 11 casos de Apgar bajo recuperado, 2 casos de Apgar bajo no recuperado sin presentar ningún caso de asfixia perinatal, 4 casos de Silverman >3 atribuibles a la edad gestacional de resolución así como a las maniobras tempranas de reanimación por lo que no se pudo valorar el Silverman al estar realizando intubación temprana en los neonatos. El destino de los recién nacidos fue en su mayoría a zonas de baja vigilancia, 42.7% a alojamiento conjunto y 27.3% a UCIREN. La estancia intrahospitalaria fue en promedio de 3.0 días, con un rango de 1-196 días influenciado por la cardiopatía fetal como tal, o patologías asociadas propias de la prematuridad. Estos datos se ilustran en la tabla 2.

En cuanto a los resultados de histopatología no se encontraron datos significativos en cuanto a malperfusión materna, fetal o arteriopatía decidual (Tabla 3).

Tabla 2. Características perinatales

Grupos					
	Madre sana y Feto sano (n=20)	Madre sana y Feto con cardiopatía (n=20)	Madre con cardiopatía y feto sano (n=20)	Madre y feto con cardiopatía (n=6)	p
Vía de resolución					
Parto					
Cesárea	11 (55%)	9 (45%)	3 (15%)	0	NS
Fórceps	8 (40%)	10 (50%)	16 (80%)	6 (100%)	
	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	0	
Sangrado (ml)	463 (100-2500)	446 (100-1500)	470 (150-900)	467 (300-800)	NS
SDG de resolución	38.5 (33.6-42.1)	37.6 (33.4-41.0)	38.0 (34.4- 41.4)	35.4 (26.5-38.6)	0.065 **
Peso RN (gr)	3002 (608)	2606 (558)	2728 (379)	2479 (946)	NS
Talla RN (cm)	48.0 (2.9)	46.9 (3.4)	48.1 (2.0)	45.3 (7.2)	NS
Apgar 1 minuto	7	7	8	7	NS
Apgar 5 minutos	9	8	9	8	NS
Silverman	1	1	1	1	NS
Capurro/Ballard (SDG)	38.1 (31.5-41.1)	37.6 (34.2-41.0)	37.6 (35.0-41.0)	36.6 (28.0-39.5)	NS
Destino RN					
UCIN	0	3 (15%)	0	2 (33.3%)	NS
UCIREN	5 (27.8%)	9 (45%)	4 (20%)	1 (16.7%)	NS
Alojamiento conjunto	10 (55.6%)	4 (20%)	12 (60%)	2 (33.3%)	NS
Cunero de transición	3 (16.7%)	4 (20%)	4 (20%)	1 (16.7%)	NS
Días de estancia de RN	4 (2-25)	31 (1-196)	7 (2-64)	9 (2-32)	0.022
Estados hipertensivos del embarazo					
PSDS					
PCDS	0	0	1 (5%)	0	NS
	0	0	2 (10%)	0	NS

SDG: semana de gestación, RN: recién nacido; PSDS: preeclampsia sin datos de severidad; PCDS: preeclampsia con datos de severidad; **: resultado marginal

Al analizar cada subgrupo, se encontró más tendencia a hipoplasia vellosa en los grupos con algún tipo de cardiopatía sin distinguir si fuera de origen materno o fetal, por otro lado se obtuvo un resultado estadísticamente significativo en la presencia de nodos sincitiales siendo más

predominantes en la madre con cardiopatía aunque llama la atención grupo de madres/fetos con cardiopatía se encontró sin alteraciones; por otro lado se encontró más presencia de fibroesclerosis de la placa coriónica en grupos con madre o feto con cardiopatía.

Tabla 3. Resultados de histopatología placentarios por grupo

Grupos					
	Madre sana y Feto sano (n=20)	Madre sana y Feto con cardiopatía (n=20)	Madre con cardiopatía y feto sano (n=20)	Madre y feto con cardiopatía (n=6)	p
Malperfusión materna	12 (60%)	13 (65%)	14 (70%)	4 (66.7%)	NS
Malperfusión fetal	10 (50%)	14 (70%)	12 (60%)	3 (50%)	NS
Arteriopatía decidual	7 (35%)	3 (15%)	1 (5%)	1 (16.7%)	NS

Tabla 4. Resultados de histopatología placentarios, maternos y fetales

Grupos					
	Madre sana y Feto sano (n=20)	Madre sana y Feto con cardiopatía (n=20)	Madre con cardiopatía y feto sano (n=20)	Madre y feto con cardiopatía (n=6)	p
Malperfusión materna					
Hipoplasia vellosa	0	4 (20%)	6 (30%)	1 (16.7%)	0.081 **
Maduración vellosa acelerada	8 (40%)	9 (45%)	7 (35%)	2 (33.3%)	NS
Nodos sinciciales	1 (5%)	2 (10%)	7 (35%)	0	0.027
Aglutinación vellosa	0	0	0	0	*
Infarto placentario	7 (35%)	3 (15%)	4 (20%)	1 (16.7%)	NS
Malperfusión fetal					
Vellosidades fibrosas	1 (5%)	1 (5%)	0	0	NS
Trombosis	0	0	0	0	*
Fibrinoide	8 (40%)	7 (35%)	8 (40%)	3 (50%)	NS
Cariorrexis	0	0	0	0	*
Fibroesclerosis de la placa coriónica	3 (15%)	11 (55%)	7 (35%)	2 (33.3%)	0.07**

** : resultado marginal; * : no se utiliza comparación estadística al no tener diferencia en los grupos.

Discusión

La placenta es el órgano fetal más grande, y hacia el final del embarazo, la circulación umbilical recibe al menos el 40% del gasto cardíaco materno. No es sorprendente, por lo tanto, que haya vínculos cercanos entre el desarrollo de la placenta y el corazón fetal. (14) Aproximadamente 12 días después de la concepción, la placenta comprende una capa de mesodermo extraembrionario y dos poblaciones de trofoblasto, un núcleo de células de citotrofoblasto cubiertas por una capa de

sincitiotrofoblasto. Durante los próximos 3 a 8 días, las células de los núcleos mesenquimales de las vellosidades primarias se transforman en los primeros precursores de células hemangiogénicas (20). El trofoblasto vellosito en esta etapa temprana de desarrollo es primordial en la regulación del desarrollo de la vasculatura placentaria con diversos componentes clave en las vías de señalización que sólo se expresan en el trofoblasto (21). Al mismo tiempo se forma el corazón, primero como placas cardiogénicas bilaterales de

mesodermo, luego como un tubo cardíaco primitivo cuando las dos placas se fusionan durante la gastrulación. (22,23) Se sabe que los mecanismos del desarrollo cardíaco y placentario tienen vías reguladoras comunes, por ejemplo, la diferenciación de cardiomiocitos y la invasión del trofoblasto están reguladas por los factores Notch y Wnt (24,25) El cojín endocárdico se desarrolla a partir de las células de la cresta neural para formar las válvulas cardíacas y tabiques y requieren genes similares a los de la placenta para una adecuada formación y remodelación incluido el VEGF y conexina 43 (26,27). La conexina 43 media las interacciones célula-célula en los cardiomiocitos y ayuda a la fusión del trofoblasto para la comunicación intercelular placentaria. (26) Se han encontrado niveles más bajos de VCAM1 en RCIU, pero también se ha encontrado que conduce a la alteración de la placentación y muerte fetal así como anomalías graves en el desarrollo cardíaco (28)

En madres que cursan embarazos con un feto con CC, se ha encontrado un desequilibrio en factores pro-angiogénico y antiangiogénico tanto en la sangre materna como en la sangre del cordón umbilical. (15) Se ha encontrado que un gasto cardíaco relativamente bajo o el suministro de oxígeno bajo como en el síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico o transposición de las grandes arterias, puede afectar el crecimiento y desarrollo placentario, impactando aún más la funcionalidad de esta interfaz esencial para maduración fetal. Se ha propuesto también que esta relación entre cardiopatía materna esta tan

relacionada que por eso es un factor de riesgo para tener un hijo con CC y esta estructura y función placentarias pueden influir en los resultados en el feto con CC. Sin embargo en nuestro estudio a pesar de encontrarse en un centro de referencia con una prevalencia aproximada de 0.007, atendiendo entre 35 a 85 casos por años, encontramos muy pocos casos de madres cardiopatas con fetos con cardiopatía, encontrando en una búsqueda de cinco años únicamente 6 casos de este grupo de pacientes.

Estudios en animales sugieren que una angiogénesis alterada esta relacionada con el desarrollo anormal del corazón. Se ha reportado que el PIGF esta disminuido en la 11-13 SDG en defectos cardíacos fetales mayores lo que indica una angiogénesis alterada placentaria (3) Además, se ha observado mayor expresión de factores antiangiogénicos (sFlt-1 y VEGF-A) en tejidos cardíacos y sangre de cordón en fetos con CC comparado con controles así como PIGF disminuido y sFlt.1 mayor en sangre materna de la semana 18-37 de gestación, lo que indica que estos fetos pueden tener alteraciones intrínsecas en la angiogénesis que conduzca a una formación anormal del corazón (29), este sería un campo interesante de estudio ya que en nuestra investigación no se pudo incluir los marcadores bioquímicos previamente mencionados.

Múltiples estudios epidemiológicos y de casos y controles humanos respaldan una asociación entre la disfunción placentaria, que se manifiesta como preeclampsia (PE) de inicio temprano y CC

y que se ha observado con más frecuencia en madres con CC (30). En el análisis multivariante de PE de inicio temprano (<34 semanas) fue el factor de para CC con un OR de 5.5. (31) En el estudio de Noruega, la PE de inicio temprano se asoció con un aumento de 2,9 veces de CC severa (30). En el estudio de Dinamarca (32), la CC se asoció fuertemente con la aparición temprana PE de inicio (riesgo siete veces mayor) y débilmente asociado con PE tardía pero no se asoció con hipertensión gestacional; sin embargo a pesar de todos estos antecedentes en nuestro estudio únicamente se presentaron 3 casos de preeclampsia, sin ser estadísticamente significativo.

En cuanto a la incidencia de cardiopatía en bebés de embarazos complicada por PE incrementa según la literatura, el estudio de Quebec (31), en donde se encontró que los defectos críticos (hipoplasia ventricular, conotruncal y otros) y defectos no críticos (definidos como auriculares y ventriculares defectos septales y valvulares, y otros) se incrementaron 1.5 veces a tres veces. La asociación más fuerte fue con defectos atrioventriculares y septales con relaciones de 15.5 y 13.5, respectivamente. (30) En nuestra población las cardiopatías congénitas más frecuentes fueron comunicación interventricular, alteraciones en el arco aórtico y estenosis tricuspídea.

Un estudio de cohorte de un solo centro encontró que los fetos con CC compleja tenían patología placentaria significativa, incluyendo baja relación

de peso placentario al nacimiento, corangiosis anormal, hipomadurez de las vellosidades, trombosis e infarto (32). Se ha descrito que mujeres de baja estatura que tenían una mayor diferencia entre la longitud y anchura de su superficie placentaria eran más propensas a tener un hijo con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca. Del mismo modo, las mujeres que tenían un IMC mayor y una placenta con un área de superficie pequeña o un IMC más bajo la eficiencia placentaria reducida, que confirmó un riesgo elevado de enfermedad coronaria a sus hijos (30) Además, tener una placenta delgada o un área grande de placenta la relación con el peso al nacer, se asocia con una mayor incidencia de muerte cardíaca súbita en hombres y mujeres, respectivamente. El tamaño y la forma alterados de la placenta pueden ser un reflejo de un entorno materno pobre, pero también puede contribuir a un entorno pobre ambiente fetal (30) En nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en el peso de la placenta ni en el diámetro del cordón umbilical, se encontró más tendencia a hipoplasia vellosa en los grupos con algún tipo de cardiopatía sin distinguir si fuera de origen materno o fetal, se obtuvo un resultado estadísticamente significativo en la presencia de nodos sincitiales siendo más predominantes en la madre con cardiopatía aunque llama la atención grupo de madres/fetos con cardiopatía sin alteraciones; por otro lado se encontró más presencia de fibroesclerosis de la placa coriónica en los grupos con cardiopatía, y llama la atención que las pacientes que tenían a esta alteración tenían un IMC alterado (obesidad).

Respecto a los resultados perinatales se comprobó que se resuelven de manera más temprana los embarazos de pacientes con cardiopatía materna y fetal, y que esta es la principal causa de cesárea en este grupo de población, no hubo resultados perinatales adversos asociados a la patología y no hubo ningún caso de muerte materna, de asfixia perinatal.

Este tema sigue siendo un terreno en donde hace falta mucha investigación para poder crear intervenciones en este grupo poblacional de riesgo.

Conclusión

El presente estudio no puede esclarecer una relación clara entre la cardiopatía materna o fetal con alteraciones placentarias, los cambios histológicos que pudieran estudiarse a más profundidad son hipoplasia vellosa, nodos sincitiales y fibroesclerosis de la placa coriónica. Hacen falta estudios con mayor población para tener más información y poder hacer inferencias sobre el tema.

Bibliografía

1. van der Linde, D., Konings, E. E., Slager, M. A., Witsenburg, M., Helbing, W. A., Takkenberg, J. J., et al. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 2241–2247. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025
2. van der Linde, D., Konings, E. E., Slager, M. A., Witsenburg, M., Helbing, W. A., Takkenberg, J. J., et al. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 2241–2247. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025
3. Ruiz A, Ferrer Q, Sánchez O, Ribera I, Arévalo S, Alomar O, et al. Placenta-related Complications in Women Carrying a Foetus With Congenital Heart Disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Oct;29(20):3271-5. doi: 10.3109/14767058.2015.1121480.
4. Márquez GH, Yañez GL, Rivera MJL, López GD, Almeida GE. Demographic analysis of a congenital heart disease clinic of the Mexican Institute of Social Security, with special interest in the adult. *Arch Cardiol Mex.* 2018;88 (5):360-368
5. Huhta J, Linask K. Environmental origins of congenital heart disease: The heart placenta connection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013 Oct;18(5):245-50. doi: 10.1016/j.siny.2013.05.003.
6. Zaidi, S., and Brueckner, M. (2017). Genetics and genomics of congenital heart disease. *Circ. Res.* 120, 923–940. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309140
7. Brodwall, K., Leirgul, E., Greve, G., Vollset, S. E., Holmstrom, H., Tell, G. S., et al. (2016). Possible common aetiology behind maternal preeclampsia and congenital heart defects in the child: a cardiovascular diseases in Norway project study. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 30, 76–85. doi: 10.1111/ppe.12252
8. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res* 2013;112:707e20.
9. Courtney JA, Cnota JF, Jones HN. The Role of Abnormal Placentation in Congenital Heart

Disease; Cause, Correlate, or Consequence? *Front Physiol.* 2018 Aug 7;9:1045. doi: 10.3389/fphys.2018.01045

10. Puri, K., Warshak, C. R., Habli, M. A., Yuan, A., Sahay, R. D., King, E. C., et al. (2017). Fetal somatic growth trajectory differs by type of congenital heart disease. *Pediatr. Res.* 83, 669–676. doi: 10.1038/pr.2017.275

11. Auger, N., Fraser, W. D., Healy-Profitos, J., and Arbour, L. (2015). Association between preeclampsia and congenital heart defects. *JAMA* 314, 1588–1598. doi: 10.1001/jama.2015.12505

12. Laas, E., Lelong, N., Thieulin, A. C., Houyel, L., Bonnet, D., Ancel, P. Y., et al. (2012). Preterm birth and congenital heart defects: a population-based study. *Pediatrics* 130, e829–e837.

13. Jorgensen, M., McPherson, E., Zaleski, C., Shivaram, P., and Cold, C. (2014). Stillbirth: the heart of the matter. *Am. J. Med. Genet. A* 164A, 691–699. doi: 10.1002/ajmg.a.36366.

14. Burton GJ, Jauniaux E. Development of the Human Placenta and Fetal Heart: Synergic or Independent? *Front Physiol.* 2018 Apr 12;9:373. doi: 10.3389/fphys.2018.00373

15. Rychik J, Goff D, McKay E, Mott A, Tian Z, Licht J, Gaynor JW. Characterization of the Placenta in the Newborn With Congenital Heart Disease: Distinctions Based on Type of Cardiac Malformation. *Pediatr Cardiol.* 2018 Aug;39(6):1165-1171. doi: 10.1007/s00246-018-1876-x

16. Schleich, J.M. (2002). Development of the human heart: days 15–21. *Heart* 87:487. doi: 10.1136/heart.87.5.487

17. Khong, T. Y. (2004). Placental vascular

development and neonatal outcome. *Semin. Neonatol.* 9, 255–263. doi: 10.1016/j.siny.2003.11.010

18. Tyser, R. C., Miranda, A. M., Chen, C., Davidson, S. M., Srinivas, S., and Riley, P. R. (2016). Calcium handling precedes cardiac differentiation to initiate the first heartbeat. *Elife* 5:e17113. doi:10.7554/eLife.17113

19. Linask, K. K. (2013). The heart-placenta axis in the first month of pregnancy: induction and prevention of cardiovascular birth defects. *J. Pregnancy* 2013:320413. doi: 10.1155/2013/320413

20. Huppertz, B., and Peeters, L. L. (2005). Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis* 8, 157–167. doi: 10.1007/s10456-005-9007-8

21. Rossant, J., and Cross, J. C. (2001). Placental development: lessons from mouse mutants. *Nat. Rev. Genet.* 2, 538–548. doi: 10.1038/35080570

22. Gittenberger-de Groot, A. C., Bartelings, M. M., Deruiter, M. C., and Poelmann, R. E. (2005). Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformations. *Pediatr. Res.* 57, 169–176. doi: 10.1203/01.PDR.0000148710.69159.61

23. Demir, R., Kaufmann, P., Castellucci, M., Erben, T., and Katowski, A. (1989). Fetal vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi. *Acta Anat.* 136, 190–203.

24. De Falco, M., Cobellis, L., Giraldi, D., Mastrogiacomo, A., Perna, A., Colacurci, N., et al., (2007). Expression and distribution of notch protein members in human placenta throughout pregnancy. *Placenta* 28, 118–126. doi:

10.1016/j.placenta.2006.03.010

25. de la Pompa, J. L., and Epstein, J. A. (2012). Coordinating tissue interactions: notch signaling in cardiac development and disease. *Dev. Cell* 22, 244–254. doi: 10.1016/j.devcel.2012.01.014

26. Maschhoff, K. L., and Baldwin, H. S. (2000). Molecular determinants of neural crest migration. *Am. J. Med. Genet.* 97, 280–288. doi: 10.1002/1096-8628(200024)97:4<280::AID-AJMG1278>3.0.CO;2-N

27. Dor, Y., Camenisch, T. D., Itin, A., Fishman, G. I., McDonald, J. A., Carmeliet, P., et al. (2001). A novel role for VEGF in endocardial cushion formation and its potential contribution to congenital heart defects. *Development* 128, 1531–1538.

28. Gurtner, G. C., Davis, V., Li, H., McCoy, M. J., Sharpe, A., and Cybulsky, M. I. (1995). Targeted disruption of the murine VCAM1 gene: essential role of VCAM-1 in chorioallantoic fusion and placentation. *Genes Dev.* 9, 1–14.

29. Llurba E, Sa´nchez O, Ferrer Q, et al. Maternal and foetal angiogenic imbalance in congenital heart defects. *Eur Heart J* 2014;35:701–7

30. Llurba OE, Xiao E, Natale DR, Fisher SA. Oxygen and lack of oxygen in fetal and placental development,

feto–placental coupling, and congenital heart defects. *Birth Defects Res.* 2018 Dec 1;110(20):1517-1530. doi: 10.1002/bdr2.1430

31. Auger, N., Fraser, W. D., Healy-Profítos, J., & Arbour, L. (2015). Association between preeclampsia and congenital heart defects. *JAMA*, 314(15), 1588–1598. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12505>

32. Boyd, H. A., Basit, S., Behrens, I., Leirgul, E.,

Bundgaard, H., Wohlfahrt, J., ... Oyen, N. (2017). Association between fetal congenital heart defects and maternal risk of hypertensive disorders of pregnancy in the same pregnancy and across pregnancies. *Circulation*, 136(1), 39–48. <https://doi.org/10.1161/>

CIRCULATIONAHA.116.024600

33. Rychik, J., Goff, D., McKay, E., Mott, A., Tian, Z., Licht, D. J., & Gaynor, J. W. (2018). Characterization of the placenta in the newborn with congenital heart disease: Distinctions based on type of cardiac malformation. *Pediatric Cardiology*. 39, 1165–1171. <https://doi.org/10.1007/s00246-018-1876-x>

34. Presbitero, P., Somerville, J., Stone, S., Aruta, E., Spiegelhalter, D., & Rabajoli, F. (1994). Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation*, 89(6), 2673–2676. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.89.6.2673>

35. Benton SJ, Lafreniere AJ, Gynspan D, Bainbridge SA. A synoptic framework and future directions for placental pathology reporting. *Placenta*. 2019;77(January):46–57.