



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“IDENTIFICACIÓN DE DESBALANCES GENÓMICOS PATOGENICOS MEDIANTE LA
TÉCNICA DE MLPA EN FETOS Y RECIÉN NACIDOS CON CARDIOPATÍA
CONGÉNITA ATENDIDOS EN EL INPER”.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. CARMEN VICTORIA CERECEDO PONCE

DR. NORBERTO REYES PAREDES

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia :

:

DR. ALEJANDRO MARTÍNEZ JUÁREZ

Director de Tesis y Asesor Metodológico



CIUDAD DE MÉXICO

2019



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



"IDENTIFICACIÓN DE DESBALANES GENÓMICOS PATOGENICOS EN FETOS Y
RECIÉN NACIDOS CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA Y DEFECTOS
EXTRACARDIACOS ASOCIADOS".

DRA VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes"

DR. NORBERTO REYES PAREDES

Profesor Titular Del Curso De Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes"

DR. ALEJANDRO MARTÍNEZ JUÁREZ

Director de Tesis / Asesor Metodológico.
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes"

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Al Dr. Alejandro Martínez.

Por orientarme en el tema de tesis, con el propósito de continuar en estudios de investigación, gracias por permitirme trabajar en este proyecto y su apoyo para realizarlo.

A Lidia Quintos .

Por su atención, asesoría para la realización de este proyecto.

A mi madre Ma del Carmen Ponce

Por haberme apoyado en todo momento, por sus valores, por la motivación constante por el ejemplo de buen ser humano, nobleza, rectitud , paciencia, lealtad, pero más que nada, por su amor siempre incondicional.

A mi padre F. Carlos Cerecedo.

Por los ejemplos de rectitud, perseverancia y compromiso que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante, sus consejos, su paciencia, por enseñarme a vivir con honestidad, con valores y por su amor incondicional.

Hermanos, Abuelita y tío Andrés Ventura

Por que así como mis padres son mis más grandes pilares que me sostienen y me han hecho crecer y aprender, llevando una parte de ustedes siempre conmigo.

Edwin Reding

Por las técnicas para trabajar con mayor eficacia y apoyo en la base de datos, por ser siempre honesto, las críticas constructivas, pero sobre todo por mostrarme y darme la oportunidad de conocer la otra parte de la vida.

Anaís P . Montaña

Gracias por la amistad, la motivación, apoyo, compañía y por compartir inigualables momentos de aprendizaje y crecimiento en diferentes aspectos.

“Investiguemos del corazón para entenderlo , investiguemos con el corazón para sentirlo.”

ÍNDICE

Resumen del trabajo	5
Antecedentes	6
Epidemiología	8
Características clínicas	9
Diagnóstico Prenatal	9
Enfoque diagnóstico post natal	9
Screening	11
Ecoardiografía prenatal	11
Nuevos métodos de detección	13
Tipos de cardiopatías congénitas	15
Embarazo en mujeres con cardiopatías congénitas	19
Resolución del embarazo	19
Puerperio	20
Genética en cardiopatías	21
Planteamiento del problema y pregunta de investigación	22
Justificación	22
Objetivos	23
Hipótesis	23
Criterios de inclusión , exclusión y eliminación	24
Variables	25
Muestra	25
Resultados	26
Discusión	31
Conclusiones	32
Bibliografía	33

RESUMEN DEL TRABAJO

Antecedentes:

Las cardiopatías congénitas CC son el trastorno más común al nacimiento, la incidencia es de 8 a 10 por 1000 (0.8%-1%) en nacidos vivos de término y podría ser 10 veces mayor en recién nacidos pretérmino (8.3%). 50%-60% de las CC requerirán corrección quirúrgica y de estas el 25 % son tan críticas que son una de las principales causas de mortalidad infantil. En estos casos, la supervivencia, los cuidados médicos y desarrollo de discapacidades corresponden al tiempo de diagnóstico y el retraso del tratamiento y la severidad de la CC. Por ello un diagnóstico temprano fetal de una CC tratable se ha visto que disminuye el riesgo de morbilidad y mortalidad.³

La identificación temprana de defectos genéticos en pacientes con enfermedad cardíaca a través de pruebas de detección puede permitirnos predecir problemas neurológicos y malformaciones extracardíacas tempranas, ayudando así a prevenir daños irreversibles al facilitar una intervención temprana adecuada y la provisión de asesoramiento adecuado a la familia del paciente⁵.

Debido a los avances en genética molecular, la detección de anomalías genéticas en recién nacidos se puede realizar de forma temprana. El cariotipo es una técnica en la cual los cromosomas se visualizan bajo un microscopio para identificar aberraciones en el número y estructura cromosómica. Debido a que la resolución general de cariotipo es de aproximadamente 5 megabases, existe el riesgo de perder anomalías sutiles. La hibridación genómica comparativa de microarreglos (a-CGH) se ha utilizado ampliamente y puede detectar un cambio en el número de copias en el genoma a una resolución más alta que el cariotipo.⁵

Objetivo:

Comparar la frecuencia de DGS en fetos y RN con CC y algún otro defecto estructural asociado con la frecuencia de DGS en fetos y RN con CC aislada.

Material y métodos:

Tipo de investigación Observacional, diseño Transversal, Universo o población: Fetos y Recién Nacidos atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología.

Criterios de inclusión:

Feto o recién nacido atendido en el INPerIER. Diagnóstico de defecto estructural cardíaco realizado mediante ultrasonido prenatal, ecocardiograma fetal o ecocardiograma postnatal. Casos Múltiples. Presencia de al menos otro defecto estructural (extracardíaco), documentado mediante US prenatal, examen físico postnatal, estudios de gabinete postnatales o estudio de necropsia en los casos en que los padres hayan solicitado el estudio. Casos Aislados. Ausencia de defectos estructurales extracardíacos, documentada mediante ultrasonido prenatal, exploración física postnatal, estudios de gabinete postnatales, o estudio de necropsia en los casos en que los padres hayan solicitado el estudio.

Criterios de exclusión: Diagnóstico de cromosopatía numérica o estructural, confirmado mediante estudios de laboratorio realizados previamente a la invitación al estudio. Exposición prenatal a teratógenos asociados con cardiopatía congénita que expliquen los defectos cardíacos y extracardíacos encontrados.

Resultados:

Utilizando la prueba MLPA con el kit 311, para identificación de las principales alteraciones genéticas asociadas con CC, se identificaron 5 casos (8.33%) con microdelección 22q11.2. Todos ellos con múltiples defectos, 4 de ellos fueron de sexo femenino y uno de sexo masculino.

Conclusión:

En conclusión, recomendamos que los recién nacidos con CC sean examinados para detectar anomalías genéticas usando a-CGH cuando estén acompañando cualquier síntoma extracardíaco. Sin embargo, debido a que algunas anomalías genéticas no pueden ser identificadas por a-CGH, FISH o la secuenciación completa del exoma también debe considerarse cuando obtenemos el resultado negativo de a-CGH. Para prevenir los efectos adversos del diagnóstico precoz, sería esencial desarrollar más técnicas para el asesoramiento de los padres.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

Las cardiopatías congénitas CC son el trastorno más común al nacimiento, la incidencia es de 8 a 10 por 1000 (0.8%-1%) en nacidos vivos de término y podría ser 10 veces mayor en recién nacidos pretérmino (8.3%). Sin embargo en la gestación temprana la incidencia es incluso mayor como ciertas CC son tan complejas que terminan en pérdida fetal. De hecho 50%-60% de las CC requerirán corrección quirúrgica y de estas 25 % son tan críticas que son una de las principales causas de mortalidad infantil. En estos casos, la sobrevida los cuidados médicos y desarrollo de discapacidades corresponden al tiempo de diagnóstico y el retraso del tratamiento y la severidad de la CC. Por ello un diagnóstico temprano fetal de una CC tratable se ha visto que disminuye el riesgo de morbilidad y mortalidad ^{3,6}, el diagnóstico prenatal alcanza <50% de las CC ⁶.

La cardiopatía congénita crítica, definida como la necesidad de intervención quirúrgica o por cateterismo en el primer año de vida, ocurre en aproximadamente el 25 por ciento de los pacientes con cardiopatía coronaria ⁷. Aunque muchos recién nacidos con enfermedad cardíaca crónica son sintomáticos e identificados poco después del nacimiento, otros no se diagnostican hasta después del egreso hospitalario ^{8,9}. Mas del 55% de los neonatos no muestran soplos o murmullos y <82 % de ellos son dados de alta sin diagnóstico ⁶. En los lactantes con lesiones cardíacas críticas, el riesgo de morbilidad y mortalidad aumenta cuando hay un retraso en el diagnóstico y la derivación oportuna a un centro terciario con experiencia en el tratamiento de estos pacientes ^{10,11}.

Las lesiones congénitas del corazón a menudo se detectan prenatalmente o los primeros días de vida, pero el diagnóstico puede retrasarse hasta la edad adulta. La ecocardiografía es la herramienta de imagen perfecta para los defectos cardíacos congénitos; no es invasivo, fácilmente reproducible, relativamente barato y rápido y proporciona una excelente representación de las anomalías estructurales que enfrenta. Otras modalidades de imágenes pueden proporcionar información complementaria, pero la ecocardiografía transtorácica es el pilar de batalla del mundo de las cardiopatías congénitas, desde el diagnóstico inicial hasta el seguimiento a largo plazo ¹².

Las causas de las malformaciones cardíacas se pueden dividir secuencialmente en causas genéticas y no genéticas ⁸. Estos incluyen sustancias teratogénicas durante el período embrionario, ya sean toxinas ambientales o exposición materna a medicamentos, y agentes infecciosos como el virus de la rubéola. Con respecto a estos factores de riesgo para la cardiopatía congénita, es interesante observar que evolucionan de forma paralela a nuestros cambios sociales y de comportamiento. El alcohol está prohibido en gran medida durante el embarazo y el síndrome de alcoholismo fetal se ha vuelto raro, pero fumar ahora se identifica como un factor de riesgo y no está disminuyendo lo suficiente. La obesidad materna es un factor de riesgo cuya prevalencia está aumentando en los países en rápido desarrollo ^{13,14}. Aparecen nuevos fármacos teratogénicos, como los antirretrovirales utilizados en el tratamiento del VIH y utilizados por millones de mujeres en todo el mundo ¹⁵.

Debido a los avances en genética molecular, la detección de anomalías genéticas en recién nacidos se puede realizar de forma temprana a través de un análisis de sangre y los resultados se pueden obtener rápidamente. El cariotipo es una técnica en la cual los cromosomas se visualizan bajo un microscopio para identificar aberraciones en el número y estructura cromosómica. Porque la resolución general de cariotipo es de aproximadamente 5 megabases, existe el riesgo de perder anomalías sutiles. La hibridación genómica comparativa de microarreglos (a-CGH) se ha utilizado ampliamente y puede detectar un cambio en el número de copias en el genoma a una resolución más alta que el cariotipo. Un estudio reciente que utilizó a-CGH para el cribado neonatal demostró que los desequilibrios cromosómicos podrían ser rápida y fácilmente advertidos a partir de una pequeña cantidad de sangre, incluso si un recién nacido no presenta ninguna manifestación clínica obvia para levantar sospechas de

una anomalía genética. Sin embargo, aunque el a-CGH se ha utilizado ampliamente para detectar diversas aberraciones cromosómicas, no se han publicado informes sobre las ventajas y desventajas del uso de un CGH para detectar neonatos con CC ⁵.

La tasa de anomalías congénitas no sindrómicas se ha informado en un 11,4%, la del síndrome genético en un 2,2% y la anomalía congénita extracardiaca en general, del 13,6% en todos los pacientes con CC. Además, se ha informado que las anomalías congénitas extracardiacas tienen una gran influencia en el progreso y el pronóstico de la enfermedad coronaria ⁵.

Por otra parte, es bien sabido que los desbalances genómicos submicroscópicos (DGS), o sea aquellos menores a 5Mb (indetectables mediante cariotipo), se han asociado con cuadros clínicos de etiología previamente desconocida, incluyendo defectos estructurales aislados. En el caso de las CC, la microdelección 22q11.2 se presenta con una frecuencia de ~1/4000 RNV. Hasta 83% de estos pacientes se presenta con una CC, principalmente de tipo troncoconal. En niños con CC o labio y paladar hendido sin otras características sindrómicas, la frecuencia de la microdelección 22q11.2 se ha reportado entre 0,1% y 1.8%. En pacientes con CC troncoconal se ha reportado una frecuencia de esta microdelección en ~13 -15% de los casos, quienes además muestran al menos otra característica del síndrome por microdelección 22q11 o algún otro defecto estructural ^{16,17}.

Para rastrear DGS en todo el genoma se ha desarrollado el estudio de Hibridación Genómica Comparativa en microarreglos (aCGH). En esta prueba, dos genomas (el del individuo de interés y el de un individuo sano) son comparados directamente en búsqueda de diferencias en su contenido de DNA. Ambos genomas son fragmentados y marcados, cada uno con un fluorocromo distinto, para después hibridarse de manera simultánea sobre millones de segmentos de DNA clonados y fijados a una pequeña placa de vidrio (representativos de todo el genoma). Para su análisis, se comparan las proporciones de fluorocromos mediante imágenes computarizadas y análisis con paquetes informáticos especialmente diseñados. La aCGH ofrece varias ventajas: es fácil y rápida de realizar, cuenta con una alta sensibilidad y puede identificar DGS muy pequeños (de unas cuantas kilobases) ^{18,19}.

Estudios recientes sobre CC, han demostrado la utilidad de plataformas de microarreglos en el estudio de estos defectos en etapa postnatal, principalmente en pacientes mayores de un año y adultos. Thienpont et al. (2007) reportaron DGS causales en 17% (10/60) de pacientes con CC a una resolución de 1Mb en etapa postnatal ²⁰. Ese mismo grupo publicó recientemente una serie de 90 nuevos pacientes, 28 de ellos (31%) mostraba DGS potencialmente causales para CC ²¹. En otro estudio, Richards et al (2008) encontraron que 25% de los niños con CC y malformaciones adicionales tenían DGS posiblemente causales ²². Por su parte, Goldmuntz et al., estudiando 58 pacientes con CC y otras dismorfias, encontraron DGS potencialmente patogénicos en doce de ellos (20.7%). El tamaño de los DGS varió en este estudio entre 240Kb hasta 9.6Mb ²³.

Prenatalmente, Schmid et al (2012) reportaron el estudio de 12 fetos con CC, cariotipo normal y FISH negativo para la microdelección 22q11, encontrando DGS potencialmente causales en 3/12 fetos (25%) a una resolución de 1Mb (los tres casos además presentaban defectos adicionales); sin embargo, con una resolución de 200kb, 50 kb y 1kb en regiones genómicas específicas y previamente asociadas con desarrollo cardiaco o CC, no se identificaron DGS de este tipo. Estos autores sugieren que el análisis con microarreglos podría ser una herramienta diagnóstica rutinaria a una resolución de 1Mb, evitando la generación de datos no concluyentes ²⁴, Mademont-Soler et al.(2013) realizaron la búsqueda de DGS en 51 fetos con CC y/o marcadores ultrasonográficos para cardiopatía (con o sin otros hallazgos ultrasonográficos), quienes además presentaron un cariotipo normal y FISH negativo o no solicitado para la microdelección 22q11.2. La búsqueda de DGS se realizó con una resolución de 100 kb en 139 loci asociados con enfermedad y a una resolución de 1 MB en el resto del genoma. Solo 1 de los casos (2.0%) mostró un DGS patogénico y no se identificaron variantes de significado clínico incierto ²⁵.

El intervalo en el grado de detección entre estos estudios podría ser explicado en parte por el tamaño y la diversidad clínica de las poblaciones estudiadas, la densidad de las sondas

representadas en las diferentes plataformas de microarreglos y la introducción potencial de sesgo de evaluación.

Epidemiología:

La prevalencia informada de enfermedad cardiaca al nacer oscila entre 6 y 13 por 1000 nacidos vivos ^{26 27}. La variación se debe principalmente al uso de diferentes métodos para detectar cardiopatías congénitas (es decir, ecocardiografía fetal versus referencia posnatal en un centro cardíaco) ^{28,29}. El defecto cardíaco congénito más común es la válvula aórtica bicúspide (BAV), con una prevalencia estimada entre 0,5 y 2 por ciento, pero como lesión aislada rara vez se diagnostica en la infancia ^{30,31}. Los siguientes defectos más comunes son defectos del tabique ventricular (CIV) y defectos septales atriales (TEA, prevalencia de 4 y 2 por cada 1000 nacidos vivos, respectivamente) ³²⁻³⁵. La tetralogía de Fallot (TF) es la CC cianótica más común (0,5 por 1000 nacimientos) ³³. La CC es la principal causa de muerte perinatal e infantil por un defecto congénito de nacimiento, aunque los resultados han mejorado significativamente con el avance de las intervenciones correctivas o paliativas ^{36,37}. La enfermedad coronaria crónica representa aproximadamente el 25 por ciento de todas las enfermedades del corazón ³⁸. En los bebés con enfermedad coronaria crítica, el riesgo de morbilidad y mortalidad aumenta cuando hay un retraso en el diagnóstico y la derivación oportuna a un centro terciario con experiencia en el tratamiento de estos pacientes ¹⁰.

Factores de riesgo:

- Prematuridad: el riesgo de CC (excluyendo el ductus arterioso persistente aislado [PCA]) es de dos a tres veces mayor en los prematuros (edad gestacional <37 semanas) en comparación con los recién nacidos a término ³⁹
- Historial familiar: existe un riesgo global triple de CC cuando un familiar de primer grado tiene CC ^{40,41}.
- Síndromes genéticos y anomalías extracardíacas: los síndromes genéticos y las anomalías extracardíacas son comunes en pacientes con CC: en un estudio poblacional, se detectaron defectos cromosómicos en el 7 por ciento de los pacientes con CC y anomalías extracardíacas en el 22 por ciento ⁴⁰. Muchos síndromes genéticos se asocian con un mayor riesgo de CC ⁴².
- Factores maternos: las afecciones maternas que aumentan el riesgo de CC incluyen diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, fenilcetonuria, trastornos tiroideos, trastornos sistémicos del tejido conjuntivo y epilepsia ^{27,43}. Además, los medicamentos tomados durante el embarazo (p. ej., fenitoína y ácido retinoico) así como el consumo de tabaco y / o alcohol pueden asociarse con defectos cardíacos ^{44,45}.
- Tecnología de reproducción asistida (ART)
- Infección intrauterina: Las CC pueden ser el resultado de infecciones congénitas (p. Ej., Rubéola). La influenza materna o enfermedad similar a la gripe durante el embarazo también se asocian con un mayor riesgo de CC ⁴⁶. La miocardiopatía congénita puede ser el resultado de una infección con citomegalovirus, coxsackie, virus del herpes 6, parvovirus B19, herpes simplex, toxoplasmosis gondii y posiblemente el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Características clínicas:

Los recién nacidos con CC crítica pueden presentarse durante su hospitalización con manifestaciones graves y potencialmente mortales, como shock, cianosis, taquipnea y / o síntomas de edema pulmonar. Sin embargo, algunos bebés con CC pueden parecer normales en el examen de rutina y los signos de CC crítica pueden no ser aparentes. Se debe realizar una consulta urgente, derivación a un cardiólogo pediatra cuando se sospecha CC en neonatos que presentan shock, cianosis o edema pulmonar ⁴⁷. Los bebés con lesiones ductales-dependientes tienen mayor riesgo de muerte y morbilidad significativa a menos que se inicien intervenciones para mantener la permeabilidad del conducto arterioso (es decir, terapia con prostaglandinas), asegurar una mezcla adecuada de sangre desoxigenada y oxigenada y / o aliviar el flujo sanguíneo obstruido.

Con mayor frecuencia, esto se observa en lactantes con lesiones cardíacas izquierdas críticamente obstructivas insospechadas que incluyen:

- Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (HLHS)
- Estenosis valvular aórtica crítica
- Coartación crítica de la aorta (COA)
- Arco aórtico interrumpido

Diagnóstico prenatal:

La ecocardiografía fetal puede identificar la mayoría de los defectos cardíacos congénitos. Sin embargo, se debe identificar la sospecha clínica o un factor de riesgo para CC para solicitar una ecocardiografía fetal. La ecografía prenatal de rutina incluía tradicionalmente la evaluación del corazón fetal utilizando la vista de cuatro cámaras; sin embargo, las guías de práctica de la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) publicadas en 2013 ahora recomiendan vistas ampliadas para el cribado, incluida la evaluación de los tractos de salida. Las lesiones de CC que involucran tractos de salida anormales (incluyendo tetralogía de Fallot, doble salida del ventrículo derecho [DORV] y transposición de las grandes arterias [TGA] están particularmente en riesgo de no ser identificadas. Además, la coartación de la aorta (COA) es difícil de diagnosticar definitivamente prenatalmente.

Las recomendaciones ampliadas de detección prenatal del ISUOG pueden conducir a mejores tasas de detección en el futuro. Un estudio encontró que la tasa de detección prenatal de ECC crítica aumentó del 44 por ciento en 2007 al 69 por ciento en 2013⁴⁸. Sin embargo, algunos bebés con CC pueden parecer normales en el examen de rutina y los signos de CC críticos pueden no ser aparentes hasta después del alta ⁴⁹. El momento de presentación varía con la lesión subyacente y su dependencia de un ductus arterioso permeable (PCA) .

Enfoque diagnóstico post natal:

Durante la hospitalización del nacimiento: la presencia o ausencia de síntomas en el neonato determina el grado de evaluación que se debe realizar durante la hospitalización. Recién nacidos sintomáticos: se debe realizar una consulta urgente, derivación a un cardiólogo pediátrico cuando se sospecha CC. La evaluación de diagnóstico incluye lo siguiente:

- Examen físico: se debe realizar un examen físico minucioso con atención a hallazgos sugestivos, que incluye actividad precordial anormal, sonidos cardíacos anormales (p. Ej., Tercer sonido cardíaco [S3] galope, clic o un único segundo sonido cardíaco [S2], soplos patológicos (fuertes, duros, pansistólicos, diastólicos o más fuertes en el borde esternal superior o izquierdo o en el ápice), hepatomegalia, pulsos disminuidos o ausentes en las extremidades inferiores y presión arterial anormal en las cuatro extremidades (es decir, presión arterial ≥ 10 mmHg más alto en los brazos que las piernas).
- Oximetría de pulso: oximetría de pulso pre y postductal para evaluar la cianosis y la cianosis diferencial.
- Radiografía de tórax: una radiografía de tórax puede ser útil para diferenciar entre trastornos cardíacos y pulmonares, y debe obtenerse en neonatos con cianosis y / o síntomas respiratorios.

La radiografía de tórax también es útil para evaluar causas no cardíacas de cianosis, como neumotórax, hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática, derrame pleural o enfermedad de las vías respiratorias. Cardiomegalia, dextrocardia o una silueta cardíaca anormal (p. Ej., Forma de bota) en tetralogía de Fallot [TF] o patrón de huevo en una cuerda en la transposición de las grandes arterias [d-TGA])

- Electrocardiograma (ECG): aunque el ECG puede ser normal en muchas lesiones cianóticas del corazón durante el período neonatal, algunas lesiones se asocian con patrones específicos.
- Prueba de hiperoxia: históricamente, la prueba de hiperoxia se usó para ayudar a distinguir las causas de cianosis cardíaca de la pulmonar. Con el advenimiento del cribado de oximetría de pulso de rutina para la ECC crítica y el acceso mejorado a la ecocardiografía, la prueba de hiperoxia generalmente no es necesaria. Sin embargo, las pruebas de hiperoxia pueden ser útiles en algunos entornos, particularmente si la ecocardiografía no está disponible.

Antes del uso rutinario de la oximetría, aproximadamente el 30 por ciento de los pacientes con CC crítica fueron dados de alta de la hospitalización sin diagnóstico²⁹. Los diagnósticos tardíos más frecuentes son la coartación de aorta COA el arco aórtico interrumpido, la estenosis aórtica, el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, TGA, la estenosis de la válvula pulmonar y la tetralogía de Fallot (TF)²⁹. El examen de oximetría de pulso puede identificar a los bebés con algunas de estas lesiones, pero no todas. En pacientes con lesiones ductales-dependientes, el cierre del PCA en los primeros días de vida puede precipitar un deterioro clínico rápido con consecuencias potencialmente mortales (es decir, acidosis metabólica severa, shock cardiogénico, paro cardíaco, convulsiones, otra lesión orgánica. Para los bebés con CC crónica que no son diagnosticados durante la hospitalización del nacimiento, el riesgo de mortalidad es tan alto como 30 por ciento^{50 10 11}.

●**Ecocardiografía:** la ecocardiografía proporciona un diagnóstico definitivo de CC con información sobre la anatomía y función cardíaca. Es un reto diagnóstico que involucra a ultrasonografistas, obstetras, radiólogos³.

La ecocardiografía debe realizarse en consulta con un cardiólogo pediatra si se presenta alguno de los siguientes⁵¹:

- Signos o síntomas relacionados con la insuficiencia cardíaca crítica, incluyendo shock que no responde a la reanimación volumétrica, cianosis o cianosis diferencial, síntomas respiratorios inexplicables o edema
- Hallazgos clínicos, examen físico, en la radiografía de tórax y / o ECG sugestivos de CC, Cribado de pulsioximetría positiva.
- Trastorno genético o malformación extracardíaca asociada a malformaciones cardiovasculares.

Screening prenatal:

El diagnóstico prenatal de la enfermedad cardíaca congénita (CC) ha demostrado tener un efecto significativo en el manejo y los resultados prenatales y postnatales. Además de los posibles beneficios médicos, el diagnóstico fetal permite un valioso asesoramiento de los padres, que permite a las familias informarse y tomar decisiones sobre el embarazo y prepararse emocionalmente para el nacimiento del niño con CC significativa. El diagnóstico prenatal preciso también puede conducir a pruebas adicionales del feto, incluida la evaluación genética y otras imágenes anatómicas, que pueden proporcionar información valiosa en la evaluación general del feto.

Ecocardiografía

La detección prenatal de CC sigue siendo un desafío, con la sensibilidad de la ecografía que varía del 15% al 39%. Esto se ha atribuido principalmente a la habilidad y experiencia del operador; sin embargo, otros factores incluyen la anatomía compleja, el movimiento y el tamaño pequeño del corazón fetal. La falta de identificación prenatal de la enfermedad coronaria se asocia con consecuencias adversas para el neonato, incluido el desarrollo neurológico anormal e incluso la muerte⁵².

La derivación a un ecocardiograma fetal generalmente ocurre entre las 18 y 22 semanas de edad gestacional. Con los avances en la tecnología de ultrasonido, ha permitido las mejoras significativas en las imágenes de alta resolución necesarias para visualizar el desarrollo del corazón fetal, la ecocardiografía fetal ahora se puede realizar a finales del primer trimestre y principios del segundo trimestre del embarazo. Además, con la amplia disponibilidad y práctica de mediciones de translucidez nuchal (TN), que normalmente ocurre entre las 11 y 14 semanas de edad gestacional, la demanda de imágenes cardíacas fetales tempranas ha aumentado. Se ha demostrado que el aumento del TN se asocia con la CC, incluso en presencia de cariotipo normal, y el diagnóstico cardíaco precoz y preciso es una parte esencial de la evaluación de estos fetos. A pesar de los beneficios potenciales de las imágenes cardíacas tempranas, no es el estándar de práctica en la mayoría de las instituciones en los Estados Unidos. Además, los

patrones de práctica tienden a ser variables con respecto a quién hace las imágenes, el protocolo de imágenes, las indicaciones para la derivación y el momento de la consulta ⁵³.

La ecocardiografía prenatal debe realizarse si:

- Se sospecha de CC en el rastreo ultrasonográfico del obstetra
- Si existe algún factor de riesgo identificado elevado (materno, fetal y / o familiar) para CC >2%- 3% .
- Se debe considerar cuando el riesgo es del 1% al 2%. Si el riesgo es el estimado al de la población general, este examen no está indicado ³.

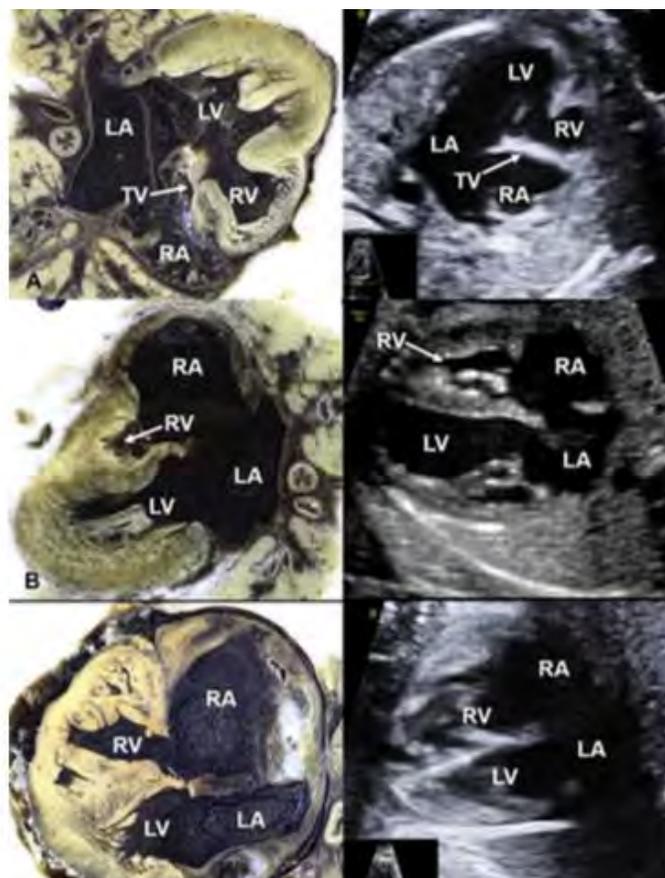
De acuerdo al estudio de Khoshnood utilizando datos de cohorte prospectivos basados en la población de 354 recién nacidos con CC, incluidos (corazón funcional Univentricular (FUH), d-TGA, TOF y CoA, encontramos que una proporción considerable de todos los casos se diagnosticaron prenatalmente. FUH, que puede diagnosticarse con la vista de cuatro cámaras de rutina, tiene la mayor probabilidad de diagnóstico prenatal (~ 95%) mientras que aquellos que necesitan visualización de los troncos arteriales tienen una menor probabilidad de diagnóstico prenatal, particularmente en el caso de CoA (~ 50%) mientras que para TGA y TOF más de dos tercios de los casos tenían un diagnóstico prenatal ⁵⁴.

Actualmente la ecocardiografía fetal es un estudio anatómico realizado en el segundo trimestre usando el protocolo de vista de 5 cámaras. Usa 5 planos a través del cuerpo fetal y provee una vista de sitio, vista de las cuatro cámaras, los tractos de salida y los 3 vasos y vista de la tráquea. Los detalles de screening varían de país a país, pero los programas más exitosos ofrecen un scan en el primer trimestre, seguido de un scan detallado a las 20 semanas.

El screening del primer trimestre fue desarrollado para la detección de aneuploidias, pero la CC es la malformación más común. Al encontrar incremento en la translucencia nucal (TN), ductos venoso anormal y regurgitación tricuspídea, fue utilizado para crear un grupo de alto riesgo para CC y se ofrece una ecocardiografía fetal temprana. El tiempo para realizar este estudio varía pero fue realizado más frecuentemente después de el resultado del cariotipo / microarreglos a las 14-16 semanas, cuando la imagen es más definitiva ⁵⁵.

En condiciones normales, el corazón está en el lado izquierdo del tórax (levocardia), con situs solitus para el arreglo visceral y auricular. El primer paso en la evaluación de la posición cardíaca y el situs es identificar la posición fetal y la orientación del transductor. En la vista normal del abdomen superior, el corazón apunta hacia la cavidad torácica anterior izquierda con un eje de base normal de 45°, el estómago del lado izquierdo y la aorta descendente y el hígado del lado derecho y la vena cava inferior. Las malposiciones cardíacas incluyen mesocardia, dextrocardia, dextroposición e incluso una ectopia cordis en la cual el corazón se desplaza fuera del tórax.

La dextrocardia está presente cuando el corazón apunta hacia el lado derecho del tórax y la dextroposición ocurre cuando el corazón solo se desplaza al tórax derecho y preserva el eje cardíaco izquierdo normal. La dextrocardia con situs inversus se conoce como dextrocardia de imagen especular, en la que la vena cava inferior (VCI) y el hígado están a la izquierda y la aorta y el estómago a la derecha. La dextrocardia con situs inversus totalis tiene una incidencia menor de malformaciones cardíacas que la dextrocardia con situs solitus. La dextroposición es causada por un desplazamiento del corazón debido a una hernia diafragmática congénita, líquido del lado izquierdo o masas ⁴.



Vista de las 4 cámaras cardiacas fetales con diferentes clases de CC, incluye imagen anatomica y su correspondiente imagen de ultrasonido . (A) Atresia Tricuspeida; (B) Displasia Ventricular derecha, (C) miocardio ventricular no compacto. ⁴

Nuevos métodos de detección :

La ecocardiografía de navegación fetal inteligente (FINE)

Es un método novedoso que genera y muestra automáticamente 9 vistas estándar de ecocardiografía fetal en corazones normales mediante la aplicación de tecnología de navegación inteligente a conjuntos de datos de volumen de correlación de imágenes espaciotemporal (STIC).

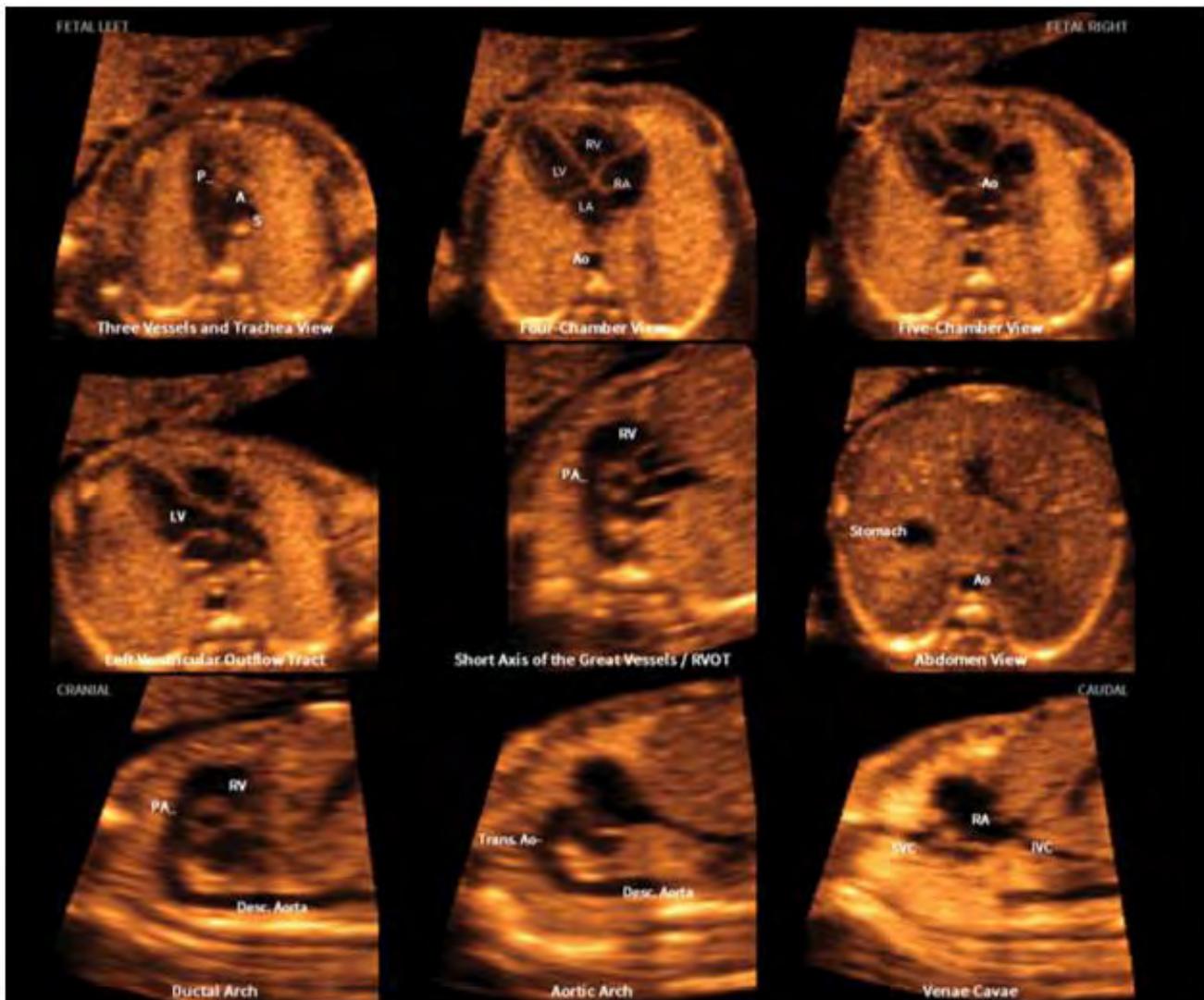
El ultrasonido cuatridimensional (4D) con correlación de imágenes espaciotemporales (STIC) facilita el examen cardíaco fetal y tiene el potencial de aumentar la tasa de detección de CC, lo que lleva a algunos a proponer su aplicación clínica en el control cardíaco prenatal, detección y diagnóstico de CC. La tecnología STIC permite la adquisición de un conjunto de datos volumétricos del corazón fetal, en los que los planos cardíacos pueden extraerse y mostrarse en cualquier orientación. Sin embargo, el uso de software para realizar la navegación manual a través de tales conjuntos de datos de volumen consume mucho tiempo, es altamente dependiente del operador y requiere un conocimiento profundo de la anatomía cardíaca. Como resultado, este proceso es difícil y poco práctico, especialmente cuando el corazón del feto es anormal. La ecocardiografía fetal de navegación inteligente (FINE) es un nuevo método desarrollado recientemente que genera automáticamente y muestra 9 vistas estándar ecocardiográficas fetales en corazones normales al aplicar tecnología de "navegación inteligente" a los conjuntos de datos de volumen STIC. Por lo tanto, este método puede simplificar el examen del corazón del feto y reducir la dependencia del operador. De hecho, los estudios han informado que FINE aplicado a los conjuntos de datos de volumen STIC puede

generar 9 vistas ecocardiográficas fetales en 96% a 100% 78 y 98% a 100% de corazones normales en el segundo y tercer trimestre. Como resultado, se ha sugerido FINE como un método para detectar CC. Sin embargo, para ser clínicamente útil, una prueba de detección debe demostrar tanto una buena especificidad como sensibilidad.

La sensibilidad general, la especificidad y el valor predictivo positivo y negativo de FINE para la detección prenatal de CC fue de 98% (49 de 50), 93% (93 de 100), 14 y 0,02, respectivamente. Los 7 diagnósticos falsos positivos incluyeron: (1) 6 fetos con sospecha de defectos del tabique ventricular (las edades gestacionales variaron entre 19 y 31 semanas); y (2) 1 feto con un tumor cardiaco sospechoso en el ventrículo derecho (29 semanas de gestación). El único caso falso negativo fue un feto examinado por FINE a las 26 semanas de gestación, que posteriormente fue diagnosticado con estenosis de la rama de la arteria pulmonar y un pequeño defecto septal atrial en el periodo neonatal.

Debido a que FINE identifica un amplio espectro de CC con un 98% de sensibilidad, este método podría usarse prenatalmente para detectar y diagnosticar CC¹

Aplicación de FINE a un feto con corazón normal 9 planos diagnósticos cardiacos normales . (A) Arco aortico transverso; Ao aorta; Desc descendente ; PA Arteria pulmonar; IVC vena cava inferior; LA atrio izquierdo; RA atrio derecho; RV ventriculo derecho; RVOT tracto de salida ventricular derecho; S vena cava superior; trans transversos)¹



Tipos de cardiopatías congénitas:

Retorno venoso pulmonar anómalo

Durante el desarrollo embrionario, la vena pulmonar vacía en el atrio izquierdo y luego cuatro vasos pulmones independientes a las venas se incorporan a la aurícula. El retorno anómalo puede ser parcial (3 o <3 venas pulmonares) o total (las cuatro venas). 1) El retorno venoso pulmonar anómalo (APVR) es frecuente asociado con el síndrome de heterotaxia. En total APVR, no hay conexión entre las venas pulmonares y atrio izquierdo. En el primer paso, el diagnóstico de asimetría ventricular con dominancia del VD y una tamaño pequeño de LA (aurícula izquierda) con la presencia de un vaso adicional entre el aorta y LA en vista de cuatro cámaras deberían aumentar la sospecha de APVR está clasificado en cuatro grupos: de acuerdo con el nivel de lo anómalo conexión:

1- supracardiaco; 2- cardíaco; 3- infracardiaco; y 4- mezcla niveles de conexión.

La APVR total requiere corrección quirúrgica después del nacimiento y, en la mayoría de los casos, en las primeras semanas de vida. EL nacimiento debe planearse en un hospital con cardiología pediátrica

Vena cava superior (SVC) persistente

Es la variación más común de la vena sistémica. El ecocardiograma permite el diagnóstico de SVC izquierda al mostrar un vaso supernumerario a la izquierda del tronco pulmonar y el conducto arterial.

Comunicación interauricular (Atrial Septal Defect ASD)

El defecto del tabique interauricular es una malformación cardíaca común que ocurre en aproximadamente 10% a 15% de CC después del nacimiento, como resultado de un desarrollo embrionario anormal del tabique auricular.

Con menos frecuencia, ASD se asocia con malformaciones óseas y síndromes como Holt-Oram, Noonan y Treacher Collins. Además, hay una forma familiar de ASD secundum que tiene Un ASD secundum es el ASD más común (70%), ubicado en el medio del septum. Durante la vida fetal, esta comunicación es normal, es decir, foramen oval, y tiene un tamaño normal similar al diámetro aórtico. En consecuencia, el diagnóstico prenatal secundario rara vez es posible y puede sospecharse cuando se identifica un foramen oval grande, especialmente con un ausente o deficiente de retorno pulmonar venoso anómalo (APVR) total. El ASD es bien tolerado y lleva a la derivación izquierda-derecha postnatal, con síntomas que dependen del tamaño y el tipo de defecto auricular. De hecho, puede aislarse o asociarse con otros defectos cardíacos como parte de una CC compleja.

Los tipos de ASD son: 1-secundum ASD; 2- primum ASD; 3- sinus venosus ASD; 4- ASD del seno coronario

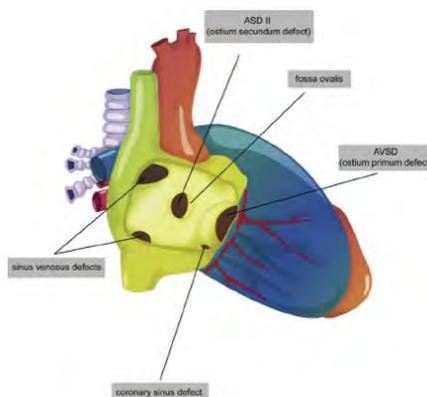


Fig. 1 Tipos de comunicación Interatrial

Defecto septal ventricular (Comunicación Interventricular CIV)

El defecto del tabique ventricular (CIV) es la cardiopatía coronaria más común que ocurre en aproximadamente el 30% de los recién nacidos con cardiopatía y del 7 al 10% en el útero. Este defecto puede aparecer esporádicamente o en asociación con los genes TBX5 y GATA4. La VSD puede ser aislada o múltiple y se asocia comúnmente con otros defectos cardíacos. En la vida fetal, la asociación de VSD con anomalías cromosómicas es de aproximadamente 10% a 30%, dependiendo del tipo y tamaño del defecto. Los defectos del tabique ventricular se clasifican de acuerdo con su ubicación en el tabique ventricular como: 1- membranoso (segmento pequeño cerca de la cúspide septal de la válvula tricúspide y válvulas cardíacas izquierdas adyacentes); 2- muscular (2/3 más bajo del tabique); y 3- subarterial doblemente comprometido (supracristal). El tercero es el VSD menos común. Los objetivos del diagnóstico ecográfico fetal de CIV son definir si el segmento del septo ventricular está involucrado y excluir otras anomalías cardíacas.

El defecto del tabique atrioventricular (AVSD)

Se refiere a un grupo de malformaciones cardíacas que resultan de un defecto del tabique atrioventricular que puede conducir a defectos del tabique interauricular (ostium primum ASD) del tabique interventricular (VSD de entrada) y la división de las válvulas auriculoventriculares. La forma completa de AVSD incluye la presencia de un ASD ostium primum, una VSD de entrada y una válvula auriculoventricular común (única). El AVSD se denomina parcial o incompleto, cuando una lengua de tejido se une a las cúspides superiores e inferiores que dividen la válvula común en dos válvulas. Además, la evaluación de la inserción de la válvula AV común permite la clasificación AVSD de Rastelli (tipos A, B y C), que es útil para el abordaje quirúrgico posnatal.



Fig. 2 Tipos de Defecto Atrioventricular ³.

Malformaciones derechas

Atresia pulmonar con tabique ventricular intacto / atresia tricúspide .

Representa aproximadamente del 1% al 3% de las enfermedades del corazón diagnosticadas durante la vida fetal y del 2,5% al 4% después del nacimiento. La clasificación incluye dos tipos: tipo I (75%) estenótico y válvula tricúspide competente (TV) y aurícula derecha (AD) con hipoplasia y tipo II TV displásica e insuficiente con un AD de tamaño normal y un AD agrandado. El diagnóstico prenatal de AP se puede realizar mediante la vista de cinco cámaras que permite la identificación de una válvula pulmonar inmóvil y engrosada y la presencia de un flujo inverso en la arteria pulmonar desde el conducto arterioso hasta la válvula pulmonar mediante Doppler color. La clasificación de PA varía según las características de la TV. En los casos de PA y estenosis de TV, el VD es hipoplásico (Tipo I), mientras que cuando la AP se asocia con un TV displásico e incompetente (Tipo 2), el VD está bien desarrollado y la AR se ha agrandado. Se pueden observar conexiones ventriculocoronarias (fístulas), más comúnmente en Tipo I. En todas las formas, el AP es más pequeño que la aorta en la vista de tres vasos. Atresia tricúspide se define como una agenesia de la válvula tricúspide sin comunicación directa entre la AD y el VD. Es una forma rara de CC (3% -4% en la vida fetal), con un riesgo de recurrencia de 1%. Este defecto se asocia con arterias normalmente relacionadas (tipo I) o transpuestas (tipos II y III: D y L arterias transpuestas) con, o menos comúnmente, sin VSD

Estenosis pulmonar / estenosis de la válvula tricúspide

En los casos de estenosis pulmonar supraválvular, la obstrucción del tracto de salida del VD está localizada en la arteria pulmonar en lugar de estar en la válvula pulmonar, y se asocia comúnmente con síndromes como Noonan, Williams y Alagille. En la estenosis tricuspídea, el diámetro de la válvula tricúspide se reduce con cúspides gruesas y una abertura diastólica restringida. Durante la gestación, la falta de flujo a través de la válvula puede disminuir el desarrollo del VD que conduce a la dilatación de la AD. La vista de cuatro cámaras con Doppler color permite el diagnóstico de la estenosis tricuspídea.

Anomalía de Ebstein y displasia tricúspide

La anomalía de Ebstein se caracteriza por la falta de movilidad y el desplazamiento hacia abajo de las cúspides septales y posteriores de la TV (espacio entre la TV y la válvula mitral > 8 mm). En casos de inversión ventricular, se pudo observar una anomalía de Ebstein en el lado izquierdo.

Anomalías del corazón izquierdo

Estenosis aórtica / estenosis mitral

La estenosis aórtica valvular es el tipo más frecuente de estenosis aórtica en el 60%-70% de los pacientes con estenosis aórtica. La estenosis supraválvular y subaórtica son poco frecuentes en los fetos y al menos uno puede asociarse con la enfermedad de la válvula mitral y la coartación de la aorta, también conocida como síndrome de Shone (lesiones obstructivas del corazón del lado izquierdo). La estenosis aórtica ocurre en aproximadamente 3% a 6% de los recién nacidos con CC y es una malformación cardíaca asociada en aproximadamente 30% de los casos.

Atresia aórtica y síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico (HLVS)

El signo más común de atresia aórtica es el ventrículo izquierdo hipoplásico, detectable como una cámara ecogénica y disfuncional en la vista de cuatro cámaras, el grado de hipoplasia de la aorta ascendente y el tamaño reducido de la AI pueden variar de acuerdo con la forma de atresia aórtica y HLVS. No se detecta flujo anterógrado a través de la válvula aórtica y un flujo inverso en el arco aórtico en la vista de 3 V y en el eje largo del arco aórtico. En los fetos con HLVS, el parto debe planificarse en un centro de atención terciaria con experiencia en CC

complejo. Todos los recién nacidos con HLVS dependen del conducto arterioso para el flujo sanguíneo sistémico, por lo que la infusión de prostaglandina debe iniciarse

Anomalías conotruncales :

Tetralogía de Fallot

La tetralogía de Fallot (TF) es el defecto cardíaco cianótico más común a una frecuencia del 7% al 10% en niños con CC. La tetralogía de Fallot se caracteriza por: 1- a VSD; 2- una aorta superior; 3- estenosis pulmonar infundibular; y 4- hipertrofia del ventrículo derecho. Las formas clásicas de TF tienden a ser bien toleradas durante el período neonatal y el paciente puede ser dado de alta para el seguimiento, generalmente después de la primera semana. En general, la corrección quirúrgica se realizará durante el primer año de vida, o en algunos casos puede requerir una operación quirúrgica paliativa previa de Blalock-Taussig.

Transposición de las grandes arterias

La transposición de las grandes arterias (TGA) es una CC cianótica frecuente caracterizada por una conexión ventriculoarterial discordante, en la cual la arteria aorta surge del VD y la arteria pulmonar del VI. Ocurre en 5% a 7% de los casos de CC en la infancia, sin embargo, es uno de las CC más comúnmente infradiagnosticados en el útero. TGA rara vez se asocia con anomalías cromosómicas o extracardíacas y en el 40% de los casos se asocia con VSD. La ecocardiografía fetal en serie se recomienda como el riesgo de defectos asociados del tracto de salida (estenosis pulmonar y obstrucción del arco aórtico). Se han descrito dos tipos principales de TGA: dextro- o D-TGA y levo- o L-TGA.

Doble salida del ventrículo derecho

El tracto de salida del ventrículo derecho (DORV) de doble salida se refiere a un grupo de defectos cardíacos en los que las dos grandes arterias surgen predominantemente (> 50%) del ventrículo derecho morfológicamente. La incidencia de esta CC en los recién nacidos es de 0.03-0.07 por 1000 nacidos vivos. El pronóstico dependerá del tipo de DORV.

Tronco arterioso

El tronco arterioso es una enfermedad rara (1.5% de las enfermedades del corazón en los recién nacidos) en la cual solo una arteria surge de los ventrículos y da flujo a la circulación sistémica, pulmonar y coronaria. En casi todos los casos hay una VSD mal alineada y está fuertemente asociada con el síndrome de Di George.

Anillos vasculares

Arco aórtico derecho y anillo vascular / arco aórtico doble

El arco aórtico derecho con una arteria subclavia izquierda o innominada con ducto izquierdo no es infrecuente. La aorta descendente del lado derecho se observa a 3 V y a cuatro cámaras.

Cardiopatía congénita compleja

Corazón univentricular

El corazón univentricular o "ventrículo único" es una condición en la que ambas aurículas están conectadas a un ventrículo dominante ³.

Embarazo en mujeres con cardiopatías congénitas

Se informa que el número de embarazos en mujeres con enfermedad cardíaca está aumentando en los países desarrollados. Una razón importante para este aumento es que los avances recientes en el tratamiento médico y quirúrgico han mejorado los resultados a largo plazo de los niños con cardiopatía congénita y, en consecuencia, más mujeres con cardiopatía congénita están alcanzando la edad fértil y concebir. Se informa que la enfermedad cardíaca congénita es la causa más común de enfermedad cardíaca en mujeres embarazadas. No obstante, un estudio basado en la población en los Estados Unidos informó que la prevalencia de cardiopatía congénita fue de 9.0 por 10,000 hospitalizaciones de parto, lo que sugiere que el parto de mujeres con enfermedad cardíaca es poco común ⁵⁶.

El riesgo de mortalidad materna en mujeres con cardiopatía congénita es de 1% aproximadamente, 100 veces mayor que el riesgo de mortalidad materna en países desarrollados. El embarazo causa una disminución en la resistencia vascular, aumenta el gasto cardíaco y el volumen sanguíneo. Para el feto aumenta el riesgo de Restricción del crecimiento Intrauterino RCIU, feto pequeño para edad gestacional 25%, Parto pretérmino 12%, ruptura prematura de membranas 14%, Hemorragia Intracraneal, Muerte Fetal o neonatal 4%, Cardiopatía congénita en el infante riesgo de 3%- 5%. Se han reportado tasas de aborto acorde a la lesión hasta de 50% en mujeres con enfermedad cardíaca cianótica y mujeres con circulación univentricular (Fontan). La sociedad Europea de Cardiología recomienda en estas pacientes al menos una consulta con el cardiólogo durante su embarazo, realizar ultrasonido fetal a las 11-14 semanas para detectar translucencia nucal alterada, con una fuerte asociación con cardiopatía congénita en el feto. Ecocardiografía fetal a las 18–20 semanas puede detectar anomalías estructurales y funcionales. Así como monitorizar crecimiento con ultrasonidos seriados, particularmente si la madre está tomando B bloqueadores, se asocia a riesgo de restricción del crecimiento intrauterino ⁵⁷.

La resolución del embarazo

Se espera en la mayor parte de los casos parto espontáneo, sin embargo en algunos casos se requiere inducción de trabajo de parto (RCIU, o necesidad de interrumpir anticoagulantes como heparina de bajo peso molecular antes del parto). Para el parto se recomienda anestesia regional, monitoreo materno electrocardiográfico, pulso oximetría y monitoreo de Tensión arterial. Profilaxis antibiótica para endocarditis infecciosa en mujeres con alto riesgo como portadoras de válvulas cardíacas metálicas o historia de endocarditis. Indicación de cesárea por afección cardíaca aislada no confiere beneficio para la madre o el recién nacido. Sin embargo una cesárea planeada puede ser preferible en algunos casos como el limitado acceso a un especialista en cardiología y anestesiología. Gardiner recomienda cesárea en casos de fetos con bloqueo cardíaco completo quienes no pueden ser monitorizados durante el trabajo de parto o con función cardíaca disminuida ⁵⁵. A pesar de la limitada información la Asociación Americana del Corazón y la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el parto asistido, por vacuum o fórceps en condiciones como Marfan o estenosis valvular significativa para minimizar la duración de la segunda etapa del trabajo de parto, sin embargo esta recomendación no es cuando la enfermedad es leve. Después del parto manejo activo (pinzamiento del cordón y administración de oxitocina) se recomienda para todas las mujeres con enfermedad cardíaca y esto reduce la pérdida sanguínea en un 40%. La Oxitocina puede causar hipotensión y taquicardia si se administra en bolo. Se recomienda la infusión de 2UI de oxitocina en 10 minutos. La Ergonovina está proscrita en estos casos por elevación de la presión arterial y vasoconstricción coronaria que puede causar infarto al miocardio ⁵⁷.

Puerperio

Es un período de alto riesgo, requiere monitorización materna, algunos bebés se pueden beneficiar de referirlos al cardiólogo pediatra, debido a que lesiones pequeñas pueden no haber sido detectadas tempranamente ⁵⁷.

Genética en cardiopatías congénitas

A pesar de su importancia clínica, se sabe poco sobre la base genética de las enfermedades del corazón. Los resultados de estudios recientes en modelos animales sugieren que los cambios en el funcionamiento de los factores de transcripción esenciales para los linajes progenitores cardíacos (p. Ej., NKX2.5, MEF2C, ISL1, T-box y familias GATA) pueden dar lugar a varias CC. Estos factores de transcripción exhiben patrones de expresión durante el desarrollo del corazón, lo que sugiere que constituyen un núcleo de regulación para la morfogénesis cardíaca normal, y hacer de ellos buenos candidatos como la causa genética de las enfermedades coronarias variables. Con base en el conocimiento obtenido de análisis de ligamiento y modelos animales, se han identificado genes causantes de varios síndromes y/o afecciones familiares. Por ejemplo, Basson et al identificaron mutaciones en TBX5, como rasgos autosómicos dominantes, que con frecuencia se asocian con defectos del tabique auricular (TEA), defectos del tabique ventricular (CIV) y defectos de las extremidades superiores en el síndrome de Holt-Oram. Otros han demostrado que TBX1 es un importante determinante genético de las enfermedades coronarias asociadas con el síndrome de delección 22q11.2 ⁵⁸.

De acuerdo con datos del Consorcio de Genómica Cardíaca Pediátrica (PCGC), de EU, que logró el estudio de 9.727 casos con CC, incluidos 1.034 (11%) con un diagnóstico genético, los diagnósticos sindrómicos más comunes son la trisomía 21 (38%) y el síndrome DiGeorge (DGS) / síndrome Velo-cardiofacial (VCFS) / delección 22q11.2 (24%). Entre los casos con trisomía 21, las enfermedades del corazón más comunes fueron Defecto del canal atrioventricular (AVCD) (52%) y defecto conotruncal del corazón (CTD) (35%). Entre los casos con delección DGS/VCFS / 22q11.2, la CC más común fue CTD (96%). Los subconjuntos más grandes de CC fueron CTD (40%) y alteración del tracto de salida ventricular izquierdo LVOT (21%). La mayoría de los casos fueron blancos no hispanos (59%) y masculinos (55%). Además, los casos fueron predominantemente nacidos en los Estados Unidos (86%), tenían un peso normal al nacer (77%), no tenían malformaciones extracardíacas (76%) y tenían más de 1 año de edad al momento del reclutamiento (69%) ⁵⁹.

Aproximadamente del 10 al 15% de los niños nacidos con malformaciones cardíacas tienen una anomalía citogenética. Las aneuploidías son las más clásicas. La mitad de los niños con trisomía 21 tienen cardiopatía congénita y casi el 100% de las trisomías 13 y 18. Casi todas las cardiopatías congénitas pueden haber estado asociadas con una anomalía citogenética clásica o con reordenamientos cromosómicos. Algunas malformaciones están excepcionalmente asociadas con anormalidades del cariotipo. Estos desequilibrios de la representación han hecho la principal hipótesis de que la enfermedad cardíaca congénita no se debe a un cambio general en el contenido genómico, como en las anomalías del número de cromosomas, sino a una alteración de la dosis del gen. Esta idea se ha mejorado mucho al destacar síndromes por microdelección como el síndrome de DiGeorge (microdelección 22q11) o síndrome de Williams y Beuren (microdelección 7q23). Estos síndromes de microdelección modifican la dosificación de los genes que portan. Se pueden detectar mediante técnicas específicas usando sondas fluorescentes o usando la técnica CGH-array. Para los síndromes frecuentes y basados en la orientación diagnóstica de la ecocardiografía fetal, estos métodos de diagnóstico prenatal se han convertido en rutina. La búsqueda de delección del cromosoma 22q11 en cardiopatías conotruncuales como la tetralogía de Fallot se propone sistemáticamente al mismo tiempo que el cariotipo estándar. En esta enfermedad, aunque la eliminación de 3 megabases del material

genético elimina aproximadamente 30 genes del cromosoma 22, se ha podido identificar a través de modelos de ratón que la haploinsuficiencia de TBX1 es la causa principal del fenotipo del corazón.

Además, diversas mutaciones puntuales que aumentan o reducen la dosificación de los genes que están implicados ampliamente en los procesos de organogénesis, podrían estar implicados en la etiología de las CC. El síndrome de Holt-Oram, uno de los principales síndromes cardíacos, se debe a la pérdida de la función del gen TBX5, un gen tipo T-box, que participa en la especificación celular y en la organogénesis temprana. Se expresa en el corazón en desarrollo, así como en los miembros superiores. El síndrome de Alagille se debe a mutaciones en el gen JAG1 o NOTCH2. Estas mutaciones disminuyen la señal de Notch que juega un papel crucial en el desarrollo, en particular en la determinación de linajes celulares. Las RASopatías, incluido el síndrome de Noonan, se deben a la ganancia de mutaciones funcionales en una cascada de genes implicados en la transducción de señales PAS-MAPK que desempeña un papel principal en la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia celular. regulador de transcripción ¹⁵.

En los últimos años, la mejora de la genética molecular ha logrado identificar una correlación genotipo-fenotipo específica para varias cardiopatías. En algunos casos, también se ha demostrado una correlación genotipo-pronóstico. Con el fin de mejorar el resultado quirúrgico de pacientes sindrómicos con CC, se han adoptado protocolos diagnósticos y quirúrgicos específicos de atención perioperatoria. Además, se ha identificado la asociación de fenotipos cardíacos peculiares con anomalías genéticas específicas en la morfogénesis cardíaca y, por lo tanto, una mejor comprensión de los mecanismos genéticos que controlan el desarrollo cardiovascular. ⁶⁰.

El papel de las deleciones 22q11.2 en la CC se delineó antes del advenimiento del análisis de microarreglos cromosómicos (CMA). Las estimaciones de prevalencia acumulada de esta deleción incluyen ~ 50% en arco aórtico interrumpido tipo B, ~ 33% en truncus arteriosus, ~ 15% en TF y 5-10% en VSD. La apreciación de otras variaciones en el número de copias (CNV) recurrentes y no recurrentes de genoma completo en CC más generalmente ha servido para reforzar la importancia de las deleciones 22q11.2 como el modelo arquetípico para el descubrimiento genético continuo y la traducción clínica de los hallazgos.

Los microarreglos para análisis cromosómico (CMA) son una prueba genética clínica que permite la identificación de ganancias o pérdidas de fragmentos importantes de material genético, con un nivel de resolución que supera significativamente al cariotipo convencional.

El rendimiento clínico de CMA en la CC se ha descrito mejor en el entorno prenatal. Jansen et al identificaron 13 publicaciones que incluyeron 1,131 casos en su metanálisis de estudios de CMA en CC diagnosticadas prenatalmente. El rendimiento incremental (es decir, excluyendo aneuploidía y deleciones 22q11.2) de CNV clínicamente relevantes fue 7,0%; 3,4% en CC "aislada" y 9,3% en CC sindrómica. Al incluir deleciones 22q11.2, el rendimiento global fue 12% (aproximadamente uno de cada ocho). Un beneficio adicional de CMA fue en la detección de 22q11.2 atípico, deleciones que no son detectables usando sondas estándar en pruebas de hibridación in situ de fluorescencia dirigida. Para el asesoramiento previo a la prueba, se podría predecir un 14% de posibilidades de descubrir una anomalía en CMA que se considere clínicamente relevante: 4% deleción 22q11.2, 7% otros desbalances patógenos. ¹³.

como el de

Estudios recientes tienen como objetivo identificar variantes genéticas causales de enfermedad en familias afectadas por CC. Por ejemplo, Szot y cols. estudiando 30 familias con CC identificaron, mediante un análisis dirigido a 3 familias (10%) con variantes patógenas en los genes CHD TBX5, TFAP2B y PTPN11, que explicaron las lesiones cardíacas. En 10 familias adicionales (33%), estudiadas con secuenciación de exoma completo, se descubrieron variantes causales de enfermedad en los genes PBX1, CNOT1, ZFP36L2, TEK, USP34, UPF2, KDM5A, KMT2C, TIE1, TEAD2 y FLT4. Este enfoque de dos niveles proporciona un medio para (1) identificar variantes clínicamente relevantes y (2) identificar nuevos genes causales de CC ².

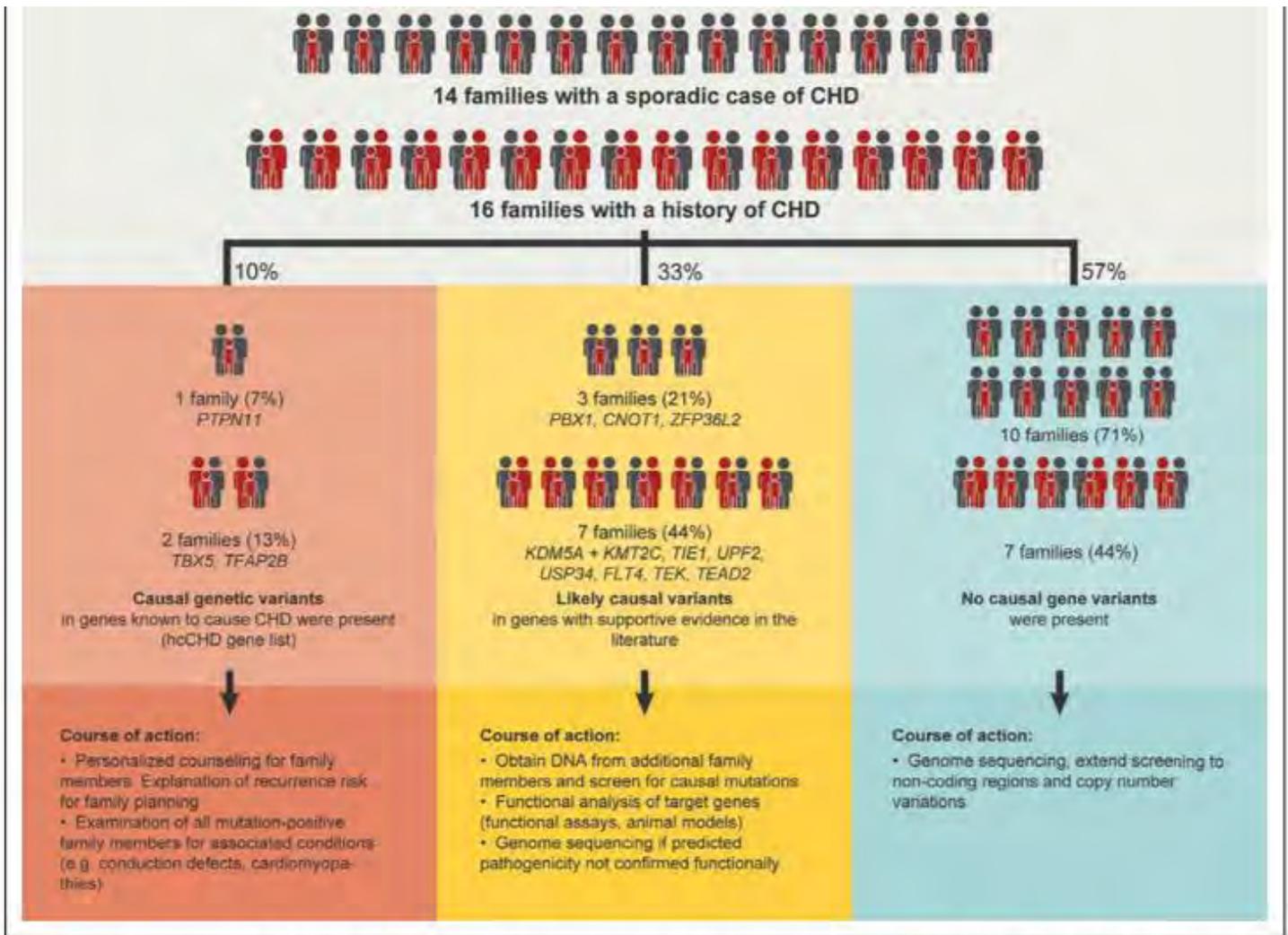


Fig. 3 Análisis de una secuencia completa de exomas, para identificar factores genéticos causales en 30 familias con CC congénita esporádica y familiar, respectivamente.

Se utilizó una lista de 90 genes causantes de CC, se identificaron 3 variantes en 3 familias (1 esporádica y 2 casos familiares). Con un procedimiento de screening basado en variantes familiares, 10 variantes adicionales no relacionadas a CC en humanos se identificaron (3 esporádicos y 7 casos familiares) ²

Planteamiento del problema y pregunta de investigación

En la actualidad existen nuevas estrategias moleculares que permiten el análisis de pacientes con diferentes defectos congénitos para establecer su relación con alguna causa genética. A pesar de que la mayoría de ellas suelen ser muy costosas, existe una técnica denominada Amplificación de Sondas dependiente de Ligandos Múltiples o MLPA, por sus siglas en inglés (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), que permite identificar a un bajo costo y en un corto tiempo, las principales alteraciones genéticas asociadas con CC.

Hasta hoy existen pocos estudios sobre CC que utilicen MLPA como herramienta diagnóstica en medicina perinatal y no se tiene conocimiento de algún estudio de este tipo en nuestro país.

Además, los pocos estudios que se han publicado al respecto solo han incluido casos de adultos o niños con varios años de edad, por lo que las CC complejas y de más alta letalidad, como son aquellas de fácil diagnóstico en etapa prenatal (p.e. ventrículo izquierdo hipoplásico) se encuentran subrepresentadas en las poblaciones de estudio.

¿Existe una frecuencia significativamente mayor de alteraciones genéticas, identificables mediante la técnica de MLPA en fetos y recién nacidos con CC y presencia de defectos extracardiacos asociados, en comparación con fetos y recién nacidos con CC aislada?

Justificación

Entre los principales defectos al nacimiento se encuentran las CC y actualmente representan un problema de salud pública. Son la segunda causa de mortalidad en menores de un año de edad y en los casos no mortales condicionan una morbilidad importante, la cual requiere de diferentes tratamientos a corto, mediano y largo plazo, que impactan significativamente sobre los recursos del sector salud.

Además, en las últimas décadas se ha registrado un aumento importante en la supervivencia de los pacientes con ciertas CC. Muchos de ellos llegarán a la edad adulta y tendrán descendencia, con el consiguiente aumento del riesgo de recurrencia, que podría suponer un aumento de su prevalencia en un futuro cercano. El impacto socioeconómico que supondría este incremento requiere un mayor esfuerzo en el estudio de las posibles causas de estos defectos, que a su vez, pudieran tener algún impacto sobre las medidas de prevención.

Por otra parte, la evidencia actual de la participación de factores genéticos en la etiopatogenia de las CC en humanos se basa principalmente en estudios realizados en etapa pediátrica o posterior. Los casos de dichos estudios conforman un grupo de sobrevivientes que pudieran excluir el análisis de las CC más severas. El estudio de las CC identificadas de manera prenatal y que comprenda el análisis de abortos, óbitos y RN con riesgo de muerte neonatal temprana, podría generar una evidencia más completa sobre los factores genéticos posiblemente involucrados en la etiopatogenia de estos defectos.

Aún más, éste enfoque podría generar instrumentos importantes para el diagnóstico precoz y la estratificación más efectiva de las subclases de pacientes, para permitir la optimización del tratamiento individual desde etapa prenatal, identificar individuos con mayor riesgo de tener descendencia afectada y generar oportunidades de intervención para la prevención de dichos defectos.

Objetivos

Objetivos generales

Comparar la frecuencia de alteraciones genéticas identificables mediante MLPA en fetos y RN con CC y algún otro defecto estructural asociado, comparadas con fetos y RN con CC aislada.

Objetivos específicos

Caracterizar las alteraciones genéticas identificables mediante MLPA en la muestra de estudio. Establecer posibles relaciones genotipo-fenotipo entre las alteraciones genéticas identificadas, el tipo de CC y los defectos extracardiacos asociados.

Hipótesis

Existe una frecuencia mayor de alteraciones genéticas identificables mediante MLPA en fetos y recién nacidos con CC y presencia de defectos extracardiacos asociados, que en fetos y recién nacidos con CC aislada.

Material y métodos

TIPO DE INVESTIGACION. Observacional

TIPOS DE DISEÑOS. Transversal

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.

Por la participación del investigador Analítico

Por temporalidad del estudio Transversal

Por la lectura de los datos Prolectivo

Por el análisis de datos Análítico

Procedimiento:

Universo o población: Fetos y Recién Nacidos atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología.

a) Hipótesis nula: $P_1 - P_2 = 0$.

b) Proporciones esperadas de las poblaciones:

$P_1 = 0.25$ (Proporción de individuos con DGS en población con CC con otros defectos asociados, Richards et al., 2008) $P_2 = 0.2$ (Proporción de fetos con DGS en población con CC aislada, Mademont-Soler et al., 2013)

c) Nivel de confianza: 95%

d) Potencia: 20%

e) Hipótesis alternativa: $P_1 - P_2 > 0$

Se utilizó el programa estadístico SPSS para el análisis estadístico, descriptivo y analítico, se utilizaron pruebas para las medias T – student y chi cuadrada para variables independientes.

Definición de las unidades de observación: Fetos y Recién Nacidos con CC, con y sin otros defectos estructurales extracardiacos. Definición del grupo control: No se ocupará grupo control debido a que se estudiarán dos grupos de comparación.

Criterios de inclusión:

Feto o recién nacido atendido en el INPerIER.

Diagnóstico de defecto estructural cardíaco realizado mediante ultrasonido prenatal, ecocardiograma fetal o ecocardiograma postnatal.

Casos Múltiples. Presencia de al menos otro defecto estructural (extracardíaco), documentado mediante US prenatal, examen físico postnatal, estudios de gabinete postnatales o estudio de necropsia en los casos en que los padres hayan solicitado el estudio.

Casos Aislados. Ausencia de defectos estructurales extracardiacos, documentada mediante ultrasonido prenatal, exploración física postnatal, estudios de gabinete postnatales, o estudio de necropsia en los casos en que los padres hayan solicitado el estudio.

Criterios de exclusión:

Diagnóstico de cromosomopatía numérica o estructural, confirmado mediante estudios de laboratorio realizados previamente a la invitación al estudio.

Exposición prenatal a teratógenos asociados con cardiopatía congénita que expliquen los defectos cardiacos y extracardiacos encontrados.

Criterios de eliminación:

Resultado de cariotipo que demuestre alguna cromosomopatía numérica o estructural (aplica en casos sin cariotipo previo a su ingreso al estudio).

Variables

A) Independientes

Nombre	Definición	Clasificación	Tipo	Categorías
Presencia de DGS	Disminución o aumento del número de copias (<2 o >2) de un segmento genómico de 100kb o mayor, identificado mediante aCGH.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Aislado 2. Múltiple
Tipo de DGS	Potencial patogénico del DGS con base en su tamaño, posición en el genoma y genes involucrados.	Cualitativa	Nominal politómica	Probablemente patogénico=DGS asociado previamente con un fenotipo alterado de acuerdo con las bases de datos internacionales. Probablemente benigno=DGS consignado en la Database of Genomic Variants en dos o más individuos sanos 3. De significado clínico incierto = DGS para el cual se cuente con muy poca o nula información clínica relevante en las bases de datos internacionales

B) Dependientes

Nombre	Definición	Clasificación	Tipo	Categorías
Presentación	Define si se trata de un feto, o recién nacido con malformación cardíaca como única malformación (aislado) o si además existen otros defectos extracardiacos (múltiple).	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Aislado
Defecto Cardíaco	Características del defecto estructural cardíaco de acuerdo al estudio ecocardiográfico pre y postnatal, o estudio de necropsia en caso necesario.	Cualitativa	Nominal politómica	Cada una de las malformaciones cardíacas y de las grandes arterias, clasificadas en el CIE-10 con los códigos Q20.0 a Q25.9
Tipo de cardiopatía	Define si el defecto cardíaco se caracteriza por la afectación de un primordio embrionario del corazón postasa (simple) o por afectación de múltiples primordios del corazón postasa (compleja).	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Simple 2. Compleja
Defecto extracardíaco	Características del defecto estructural extracardíaco de acuerdo al ultrasonido prenatal, la revisión clínica y los estudios paraclínicos postnatales o el estudio de necropsia en caso necesario.	Cualitativa	Nominal politómica	Cada una de las malformaciones extracardíacas codificadas en el CIE-10 con los códigos Q00 a Q18.9 y Q26.0 a Q85.9
Sistema afectado	Sistema anatómico afectado por los defectos extra cardíacos.	Cualitativa	Nominal politómica	Sistema nervioso central Ojo Oído Cara (incluye nariz, boca y paladar) Sistema respiratorio (a partir de faringe) Sistema digestivo (a partir de esófago) Sistema reproductor (incluye genitales externos) Sistema urinario Sistema musculoesquelético

Reclutamiento de Pacientes. Sitio del Reclutamiento.

- Los fetos con diagnóstico prenatal de defecto cardíaco fueron reclutados en el servicio de Consulta Externa de Diagnóstico Prenatal del INPerIER.
- Los RN atendidos en el INPerIER, con o sin seguimiento prenatal en dicho instituto, que cumplieron con los criterios de inclusión sólo después del nacimiento, se reclutaron a través de una valoración de interconsulta por el servicio de genética pediátrica en alguno de los servicios de atención del hospital.

Procedimiento para el reclutamiento.

- En la primera entrevista, se brindó el asesoramiento genético pertinente a cada caso, se describió la investigación a uno o ambos padres, se invitó a participar en ella y se firmó la carta de consentimiento informado.

Procedimiento Una vez que la madre o el padre del afectado aceptaron la inclusión de su hijo en el estudio, se realizó:

Un interrogatorio dirigido para recolectar la información necesaria.

Evaluación detallada de la cardiopatía.

Solicitud de estudios de gabinete complementarios.

Toma de muestras.

Prenatal. Aplicó para aquellos casos con reclutamiento prenatal y solicitud expresa de la madre para realizar estudios invasivos de diagnóstico prenatal como parte del abordaje médico del caso. No se solicitaron procedimientos invasivos con fines exclusivos de la presente investigación.

En caso de contar con líquido amniótico, se destinaron (a juicio del biólogo encargado del procesamiento de la muestra) 5 ml (o menos) para el presente estudio.

Postnatal.

En casos con reclutamiento postnatal sin estudio invasivo prenatal. Al nacimiento, después de haber cortado el cordón umbilical y lograr el alumbramiento de la placenta, se tomaron 3 a 5 ml de sangre mediante punción venosa del fragmento de cordón umbilical unido a la placenta y se repartieron en partes iguales en un tubo con heparina para obtener un cariotipo y un tubo con EDTA para extracción de DNA. Además, se cortó un fragmento de un centímetro de longitud del cordón umbilical descrito previamente para extracción de DNA.

En RN con reclutamiento postnatal sin cariotipo previo. Se obtuvo una muestra de 1 a 3 ml de sangre por punción venosa periférica, a juicio del médico tratante, tomando en consideración las características antropométricas y la situación clínica de cada paciente. La muestra se repartió en partes iguales en un tubo con heparina para obtener un cariotipo y un tubo con EDTA para extracción de DNA.

En RN con reclutamiento postnatal con cariotipo previo. Se obtuvo un raspado de mucosa oral para la obtención de células de descamación, utilizando un kit comercial para este fin. Estas células se utilizaron para la extracción de DNA.

Estudios citogenéticos. Se realizaron en el laboratorio de citogenética del INPer. En aquellos casos sin cariotipo previo a su ingreso al estudio, se realizó cariotipo convencional, se analizaron 20 metafases por paciente. El análisis cromosómico se basó en los criterios descritos en el International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN, 2013).

Extracción y amplificación de DNA genómico. Se realizó en el laboratorio de Genética Molecular del INPer. La extracción de DNA se realizó mediante técnicas convencionales a partir de los tejidos mencionados previamente.

Estudio de MLPA. Se realizó en el laboratorio de Genética Molecular del INPer. Se utilizó el kit SALSA P311 de MLPA-Holland®, con 45 sondas para la detección de las principales mutaciones puntuales asociadas con CC, e incluye el estudio de los genes GATA4, NKX2-5, TBX5, BMP4 y CRELD1K, así como la búsqueda de la microdelección 22q11.2

Resguardo de la información.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, fue mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores y resguardada en una carpeta exclusiva para este fin, bajo llave, dentro del cubículo del investigador principal en la torre de investigación del INPer.

Análisis estadísticos:

Las características de la muestra de estudio se analizaron con estadística descriptiva. Se integraron dos grupos de comparación: aislados y múltiples. Sus variables se contrastaron mediante análisis de proporciones o comparación de medias, de acuerdo con las características de cada variable. Se consideró un nivel de significancia estadística un valor de $p \leq 0.05$.

Las alteraciones genéticas detectadas fueron evaluadas sistemáticamente para identificar su significado clínico, mediante la determinación de su tamaño, posición en el genoma y el número de genes localizados en la región involucrada, tomando como referencia las coordenadas del servidor de la *University of California, Santa Cruz, UCSC* (<http://www.genome.ucsc.edu>).

RESULTADOS

DESCRIPTIVO

El 52.7 % de la población en estudio era originaria de la Ciudad de México , el 78.2% Grupo y Rh O positivo, la edad materna promedio es de 27 años. Edad paterna 29 años, el 88.1 % de las madres no consumía tabaco ni tenía alcoholismo , dentro de los medicamentos durante el embarazo el 63.9 % no consumía ningún medicamento, el 14.3% consumo durante el embarazo hipoglucemiantes, el 11.8 % otros medicamentos como antihipertensivos y el 4.2 % antiepilépticos, y menos al 2% antibióticos, AINES, sedantes anestésicos. Sustancias ilícitas solo el 3.4 % positivo a marihuana .

El 76.5 % de la muestra no tenía enfermedades maternas asociadas, el 8.4 % presentaba Diabetes mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial.

Dentro del screening prenatal solo el 13 % se realizó usg de primer trimestre, de los cuales el 3.4 % presentó una alteración estructural.

El 40.2 % nació por parto y el 56.3 % por cesárea (2.2% no especificado). La edad media al nacimiento fue a las 36 semanas con un rango de 18.5-41 semanas.

El 55.9 % fueron recién nacidos femeninos y el 43.2 % masculinos. El peso al nacer promedio fue de 2486 gr (185-3955 gr), perímetro cefálico 45.5 cm(23-52cm) , perímetro torácico 30.7cm (22-36 cm) perímetro abdominal 28.9 cm (21-36cm)

Tabla 1. Se muestra la proporción de afección cardíaca, siendo la afectación a nivel tronconal la más frecuente con un 24.5 % , y la auricular con menos proporción en un 4.9 %

Defecto congénito cardíaco	Frecuencia n	Porcentaje (%)
Tronconal	40	24.5
Ventricular	38	23.2
Canal AuriculoVentricular	16	9.8
Auricular	8	4.9
Seno venoso	16	9.8
Grandes vasos	45	27

RESULTADOS POR GRUPO.

Se separo la muestra en 2 grupos, primer grupo cardiopatías congénitas no asociadas a defectos mayores y cardiopatías congenitas asociadas a multiples defectos.

De los casos 146 caso reclutados , se obtuvo al final del estudio se pudieron recabar información de recién nacidos en 106 casos , debido a que no completaron seguimiento en el Instituto, se obtuvo resolución del embarazo en otra Institución , no se encontraban sus datos en el expediente . de los cuales se dividieron:

De 106 recién nacidos documentados al nacimiento el (n=46) 43.6 % con cardiopatía congénita y no presentaron malformaciones mayores asociadas y grupo 2; (n=60) 56.6% , recién nacidos con cardiopatía congénita que resentaron malformaciones multiples

Dentro de las malformaciones asociadas se encuentran (ausencia de orfejos,polidactilia, mano en tridente, sobreposicion de orfejos, fisura de labio y paladar hendido, paladar alto, narinas atevertidas, hipertelorismo, deformidad del pabellón auricular, apéndice periacurricular, nariz asimétrica, puente nasal deprimido, pie equino varo, hipoplasia nedio facial, cuello alado, pliegue nuczal redundante , defecto de pared abdominal (onfalocele), fisura palatina, apéndice preauricular, síndrome dismorfico, hidrops, luxación de cadera y rodillas, Torax restrictivo, micrognatia, retrognatia, criptorquidea, visceromegalia, hemangioma, mielomeningocele, hipoplasia pulmonar restrictiva, micropene, suturas imbrincadas, deformidades craneales, cubitus valgus, masa en ano, duplicación ureteral completa bilateral, hepatomegalia, diastasis de sutura coronal , facies dismorfica, macrocefalia , hernia izquierda en cadera, proptosis ocular, micrognatia, microftalmia, quiste de plexo corioides, diastasis de rectos, Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) , peso bajo para la edad gestacional , macroglosia .

Dentro del estudio de análisis de estos 2 grupos entre los que presentaban malformaciones mayores asociadas contra los que no presentaron estas asociaciones, no se encontro diferencia significativa, se muestran los resultados :

Tabla 2. Se comparan los 2 grupos , sin encontrar diferencia significativa. No se aprecia algún elemento causante de complejidad en las malformaciones asociadas, así mismo no se aprecia diferencia significativa en la resolución del embarazo.

Variable	Grupo con cardiopatías SIN malformaciones mayores asociadas	Grupo con cardiopatías CON malformaciones mayores asociadas	P significancia <0.05
Edad materna	n =38(25 años)	n =59(28 años)	.023
Edad paterna	n =34(27 años)	n =55(30 años)	.879
Tabaquismo	n =2 (28.6 %)	n =5 (71.4%)	.134
Alcoholismo	n =2 (28.6 %)	n =5 (71.4 %)	.142
Hipoglucemiantes	n = 4 (26.7%)	n =11 (73.3 %)	-
Antiepilépticos	n =1 (25%)	n =3 (75%)	-
Antihipertensivos	n =4 (44.4%)	n =5 (55.6%)	-
Exposición a drogas (marihuana)	n =1(33.3 %)	n =2 (66.7 %)	.673
DM ^{II}	n =1 (11.1%)	n = 8 (88.9%)	.083
Nacimiento por parto	n =11(11.7%)	n =22(23.4%)	.029
Nacimiento por cesárea	n=20 (21.3%)	n=37(39.4%)	.029
Sexo femenino	n =18(18.9%)	n =36(37.9%)	.290
Sexo masculino	n=17 (17.9%)	n=23(24.2%)	.290
Antecedente de infertilidad	n=1 (50%)	n=1 (50 %)	0.713
Amenaza de aborto	n=1 (50%)	n=1(50%)	0.691
Usg 1 trim con alteraciones	n=1 (23%)	n=3(75%)	.074
USG 2 trimestre con alteraciones	n=31 (37.3%)	n=52(62.7%)	0.510
Edad gestacional por FUM	n=35(37 SDG)	n=58(35.7 SDG)	0.161
Edad gestacional por capurro	n=35(37.5 SDG)	n=58(36.1 SDG)	0.051
Peso	n=35(2516 gr)	n=57(2447 gr)	0.089
Talla	n=35(45.7 cm)	n=56(45. cm)	0.379
PC	n=25(32 cm)	n=47(33 cm)	0.142
PT	n=25(30.5 cm)	n=46(30.4cm)	0.608
PA	n=24(28.2 cm)	n=45(28.9 cm)	0.458

Tabla 3. Se comparan los 2 grupos, de acuerdo al tipo de defecto cardíaco congénito presente, se observa en el grupo sin defectos asociados múltiples el defecto de grandes vasos es el más frecuente, y el defecto tronconal el más presente en el grupo de pacientes con defectos asociados múltiples.

Defectos cardíacos			
Variable	Grupo con cardiopatías SIN malformaciones mayores asociadas	Grupo con cardiopatías CON malformaciones mayores asociadas	P significancia <0.05
Defecto tronconal	n=11 (32.4%)	n=23(67.6%)	-
Defecto ventricular	n=18 (58.1%)	n=13(41.9%)	-
Defecto canal AV	n=7 (58.3%)	n=5(41.7%)	-
Defecto auricular	n=3 (50 %)	n=3(50%)	-
Defecto seno venoso	n=5 (31.3%)	n=11(68.8 %)	-
Defecto grandes vasos	n=19 (47.5%)	n=21(52.5%)	-

Tabla 4. Se comparan los 2 grupos, de acuerdo a la evolución y pronóstico de los recién nacidos con cardiopatías, se observa mayor proporción de obitos en el grupo con malformaciones múltiples asociadas, mayor frecuencia de cuidados paliativos, y mayor intervención quirúrgica en estos pacientes, así como se presenta mayor seguimiento en estos pacientes más de los 3 meses de nacimiento.

Seguimiento	Grupo con cardiopatías SIN malformaciones mayores asociadas	Grupo con cardiopatías CON malformaciones mayores asociadas
1. Sobrevida > 3 m	n=3 (25%)	n=9(75%)
2. Cuidados paliativos	n=5 (35.7%)	n=9(64.3%)
3. cirugía correctiva	n=7 (35%)	n=13(65%)
4. Alta al nacimiento	n=2 (33.3%)	n= 4(66.7%)
5. No especificado	n=20 (51.3%)	n=19(48.7%)
6. Obito	n=1 (20%)	n=4(80%)
7. Aborto	n=1 (50%)	n=1(50%)

ALTERACIONES GENÉTICAS IDENTIFICADAS.

Utilizando la prueba MLPA con el kit 311, para identificación de las principales alteraciones genéticas asociadas con CC, se identificaron 5 casos (8.33%) con microdelección 22q11.2. Todos ellos con múltiples defectos, 4 de ellos fueron de sexo femenino y uno de sexo masculino.

DISCUSIÓN

Los grupos se mantienen homogéneos, en cuanto a antecedentes maternos, enfermedades preexistentes así mismo no se aprecia diferencia significativa en la resolución del embarazo; en el grupo sin defectos asociados múltiples el defecto de grandes vasos es el más frecuente, y el defecto troncoconal el más presente en el grupo de pacientes con defectos asociados múltiples, se observa mayor proporción de óbitos en el grupo con malformaciones múltiples asociadas, mayor frecuencia de cuidados paliativos, y mayor intervención quirúrgica en estos pacientes, así como se presenta mayor seguimiento en estos pacientes más de los 3 meses de nacimiento.

En la población estudiada (fetos y recién nacidos), las CC más frecuentemente encontradas fueron las de tipo troncoconal.

Con la técnica utilizada, la única alteración genética identificada en la muestra de estudio fue la microdelección 22q11. Ésta se encontró en el 8.33% de los casos múltiples, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura internacional, aún utilizando estudios genéticos más complejos y costosos.

Todos los casos con microdelección 22q11 identificados en la muestra de estudio se identificaron en el grupo de malformados múltiples.

Las características epidemiológicas y la presencia de factores de riesgo para CC no difirieron entre los casos aislados y múltiples.

CONCLUSIONES

La Asociación Estadounidense del Corazón y la Academia Estadounidense de Pediatría señalan que la recurrencia de la enfermedad se pueda explicar a las familias mediante la identificación de la (s) causa (s) genética (s) de la enfermedad coronaria y se puede prevenir al evaluar a los familiares por la anomalía genética.³⁾ En el presente estudio, se realizó una asesoría para todos los pacientes que tuvieron resultados anormales en MLPA. La enfermedad y el pronóstico se explicaron y se recomendó una prueba genética a los padres, si era necesario. Consecuentemente, aunque hay muchas ventajas en la realización del diagnóstico genético precoz en pacientes con CC, algunos padres pueden asumir un mal pronóstico al diagnosticar una anomalía genética, lo que les lleva a rechazar el tratamiento. La adopción temprana puede plantear problemas de ética, selección de pacientes, técnica de análisis y comunicación de resultados. Para superar estas desventajas, sería esencial desarrollar más técnicas para el asesoramiento de los padres, y los médicos deben desafiar la regulación ética, legal y económica en genética clínica.

Teniendo en cuenta que la CC es la causa más importante de mortalidad infantil debido a defectos de nacimiento, el diagnóstico fetal de defectos cardíacos es el punto de atención para mejorar el resultado en la enfermedad coronaria crítica, especialmente cuando la circulación depende de la permeabilidad del ductus. En este escenario, el cribado cardíaco en fetos sigue siendo un desafío que involucra a un equipo de profesionales. En la era moderna, la ecografía ha mostrado avances importantes y se espera que la CC se diagnostique en detalle durante la vida fetal, lo que puede mejorar el pronóstico para la mayoría de los casos de enfermedad cardíaca.

Como limitante del estudio se necesita una muestra mas grande para poder obtener resultados más significativos , no se hicieron a su vez estudios genéticos más sofisticados para identificar otros posibles defectos genéticos.

Bibliografia

1. Yeo L, Luewan S, Romero R. Fetal Intelligent Navigation Echocardiography (FINE) Detects 98% of Congenital Heart Disease. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. Mar 30 2018.
2. Szot JO, Cuny H, Blue GM, et al. A Screening Approach to Identify Clinically Actionable Variants Causing Congenital Heart Disease in Exome Data. *Circulation. Genomic and precision medicine*. Mar 2018;11(3):e001978.
3. Bravo-Valenzuela NJ, Peixoto AB, Araujo Junior E. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: A review of current knowledge. *Indian heart journal*. Jan - Feb 2018;70(1):150-164.
4. Gao JX, Pei QY, Li YT, Yang ZJ. Establishment of a database of fetal congenital heart malformations and preliminary investigation of its clinical application. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. Jun 2015;54(3):284-289.
5. Choi BG, Hwang SK, Kwon JE, Kim YH. Array Comparative Genomic Hybridization as the First-line Investigation for Neonates with Congenital Heart Disease: Experience in a Single Tertiary Center. *Korean circulation journal*. Mar 2018;48(3):209-216.
6. Du C, Liu D, Liu G, Wang H. A Meta-Analysis about the Screening Role of Pulse Oximetry for Congenital Heart Disease. *BioMed research international*. 2017;2017:2123918.
7. Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*. May 2013;131(5):e1502-1508.
8. Wren C, Irving CA, Griffiths JA, et al. Mortality in infants with cardiovascular malformations. *European journal of pediatrics*. Feb 2012;171(2):281-287.
9. Peterson C, Ailes E, Riehle-Colarusso T, et al. Late detection of critical congenital heart disease among US infants: estimation of the potential impact of proposed universal screening using pulse oximetry. *JAMA pediatrics*. Apr 2014;168(4):361-370.
10. Kuehl KS, Loffredo CA, Ferencz C. Failure to diagnose congenital heart disease in infancy. *Pediatrics*. Apr 1999;103(4 Pt 1):743-747.
11. Eckersley L, Sadler L, Parry E, Finucane K, Gentles TL. Timing of diagnosis affects mortality in critical congenital heart disease. *Archives of disease in childhood*. Jun 2016;101(6):516-520.
12. Deri A, English K. EDUCATIONAL SERIES IN CONGENITAL HEART DISEASE: Echocardiographic assessment of left to right shunts: atrial septal defect, ventricular septal defect, atrioventricular septal defect, patent arterial duct. *Echo research and practice*. Mar 2018;5(1):R1-R16.
13. Costain G, Silversides CK, Bassett AS. The importance of copy number variation in congenital heart disease. *NPJ genomic medicine*. Sep 14 2016;1:16031.
14. Gregory J, Emslie A, Wyllie J, Wren C. Examination for cardiac malformations at six weeks of age. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. Jan 1999;80(1):F46-48.
15. Bonnet D. [Genetics of congenital heart diseases]. *Presse medicale*. Jun 2017;46(6 Pt 1):612-619.
16. Wadey R, McKie J, Papapetrou C, et al. Mutations of UFD1L are not responsible for the majority of cases of DiGeorge Syndrome/velocardiofacial syndrome without deletions within chromosome 22q11. *American journal of human genetics*. Jul 1999;65(1):247-249.
17. Khositseth A, Tocharoentanaphol C, Khowsathit P, Ruangdaraganon N. Chromosome 22q11 deletions in patients with conotruncal heart defects. *Pediatric cardiology*. Sep-Oct 2005;26(5):570-573.
18. Shaffer LG, Bejjani BA. A cytogeneticist's perspective on genomic microarrays. *Human reproduction update*. May-Jun 2004;10(3):221-226.
19. Johnston JJ, Walker RL, Davis S, et al. Zoom-in comparative genomic hybridisation arrays for the characterisation of variable breakpoint contiguous gene syndromes. *Journal of medical genetics*. Jan 2007;44(1):e59.

20. B T. Submicroscopic chromosomal imbalances detected by array- CGH are a frequent cause of congenital heart defects in selected patients. *Eur Heart J* 2007;28:2778-2784.
21. J B. Array comparative genomic hybridization as a diagnostic tool for syndromic hearth defects. *The Journal of pediatrics*. 2010;156:810-817.
22. AA R. Cryptic chromosomal abnormalities identified in children with congenital heart disease. *Journal of medical genetics*. 2008;45:704-709.
23. Goldmuntz E, Paluru P, Glessner J, et al. Microdeletions and microduplications in patients with congenital heart disease and multiple congenital anomalies. *Congenital heart disease*. Nov-Dec 2011;6(6):592-602.
24. Schmid M, Stary S, Blaicher W, Gollinger M, Husslein P, Streubel B. Prenatal genetic diagnosis using microarray analysis in fetuses with congenital heart defects. *Prenatal diagnosis*. Apr 2012;32(4):376-382.
25. Mademont-soler. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses with abnormal cardiac ultrasound findings: evaluation of chromosomal microarray-based analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:375-382. 2013;41:375-382.
26. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *American journal of epidemiology*. Jan 1985;121(1):31-36.
27. Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, et al. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circulation*. Aug 6 2013;128(6):583-589.
28. Ishikawa T, Iwashima S, Ohishi A, Nakagawa Y, Ohzeki T. Prevalence of congenital heart disease assessed by echocardiography in 2067 consecutive newborns. *Acta paediatrica*. Aug 2011;100(8):e55-60.
29. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. Jun 19 2002;39(12):1890-1900.
30. Mahle WT, Sutherland JL, Frias PA. Outcome of isolated bicuspid aortic valve in childhood. *The Journal of pediatrics*. Sep 2010;157(3):445-449.
31. Basso C, Boschello M, Perrone C, et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *The American journal of cardiology*. Mar 1 2004;93(5):661-663.
32. Wu MH, Chen HC, Lu CW, Wang JK, Huang SC, Huang SK. Prevalence of congenital heart disease at live birth in Taiwan. *The Journal of pediatrics*. May 2010;156(5):782-785.
33. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *The Journal of pediatrics*. Dec 2008;153(6):807-813.
34. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. Nov 15 2011;58(21):2241-2247.
35. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. Dec 2011;100(12):1111-1117.
36. Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet*. Feb 20 2010;375(9715):649-656.
37. Boneva RS, Botto LD, Moore CA, Yang Q, Correa A, Erickson JD. Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation*. May 15 2001;103(19):2376-2381.
38. Talner CN. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program, by Donald C. Fyler, MD, *Pediatrics*, 1980;65(suppl):375-461. *Pediatrics*. Jul 1998;102(1 Pt 2):258-259.
39. K T. Cardiovascular malformations among preterm infants. *Pediatrics*. 2005;116:e 833.

40. Oyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation*. Jul 28 2009;120(4):295-301.
41. Romano-Zelekha O, Hirsh R, Blieden L, Green M, Shohat T. The risk for congenital heart defects in offspring of individuals with congenital heart defects. *Clinical genetics*. May 2001;59(5):325-329.
42. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, Jr., et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. Jun 12 2007;115(23):3015-3038.
43. Oyen N, Diaz LJ, Leirgul E, et al. Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. Jun 7 2016;133(23):2243-2253.
44. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *Jama*. Jan 12 1994;271(2):146-150.
45. Sullivan PM, Dervan LA, Reiger S, Buddhé S, Schwartz SM. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study. *The Journal of pediatrics*. Apr 2015;166(4):978-984 e972.
46. Oster ME, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, Correa A. Associations between maternal fever and influenza and congenital heart defects. *The Journal of pediatrics*. Jun 2011;158(6):990-995.
47. Dandford. Infants with congenital heart disease in the first year of life. . *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 1998;998:2228.
48. Hill GD, Block JR, Tanem JB, Frommelt MA. Disparities in the prenatal detection of critical congenital heart disease. *Prenatal diagnosis*. Sep 2015;35(9):859-863.
49. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. *Heart*. Nov 2012;98(22):1667-1673.
50. Chang RK, Gurvitz M, Rodriguez S. Missed diagnosis of critical congenital heart disease. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. Oct 2008;162(10):969-974.
51. Campbell RM, Douglas PS, Eidem BW, Lai WW, Lopez L, Sachdeva R. ACC/AAP/AHA/ASE/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2014 appropriate use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric cardiology: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. Nov 11 2014;64(19):2039-2060.
52. Garfinkel AM, Khokha MK. An interspecies heart-to-heart: Using *Xenopus* to uncover the genetic basis of congenital heart disease. *Current pathobiology reports*. Jun 2017;5(2):187-196.
53. Pike JI, Krishnan A, Donofrio MT. Early fetal echocardiography: congenital heart disease detection and diagnostic accuracy in the hands of an experienced fetal cardiology program. *Prenatal diagnosis*. Aug 2014;34(8):790-796.
54. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, et al. Impact of prenatal diagnosis on survival of newborns with four congenital heart defects: a prospective, population-based cohort study in France (the EPICARD Study). *BMJ open*. Nov 8 2017;7(11):e018285.
55. Gardiner HM. Advances in fetal echocardiography. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Apr 2018;23(2):112-118.
56. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Kohyama A, Fushimi K, Yasunaga H. Clinical features and peripartum outcomes in pregnant women with cardiac disease: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *Heart and vessels*. Feb 17 2018.
57. Cauldwell M, Dos Santos F, Steer PJ, Swan L, Gatzoulis M, Johnson MR. Pregnancy in women with congenital heart disease. *Bmj*. Mar 9 2018;360:k478.

58. Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, et al. Genetic analysis of essential cardiac transcription factors in 256 patients with non-syndromic congenital heart defects. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(7):1703-1711.
59. Hoang TT, Goldmuntz E, Roberts AE, et al. The Congenital Heart Disease Genetic Network Study: Cohort description. *PloS one*. 2018;13(1):e0191319.
60. Calcagni G, Unolt M, Digilio MC, et al. Congenital heart disease and genetic syndromes: new insights into molecular mechanisms. *Expert review of molecular diagnostics*. Sep 2017;17(9):861-870.