



**Facultad de Medicina  
Universidad Zaragoza**

**DIAGNÓSTICO PRENATAL DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS  
EN LA UNIDAD DE CARDIOLOGÍA PEDIATRICA DEL HOSPITAL  
INFANTIL MIGUEL SERVET DURANTE DOS AÑOS.**

**Trabajo fin de máster: “Condicionantes Genéticos, Nutricionales y  
Ambientales del Crecimiento y el Desarrollo”.**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA.  
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.**

**AUTOR:**

Dra. Lidia Cardiel Valiente, DNI 72993712-S. Médico interno residente de pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

**TUTORES:**

Dra. Pilar Samper Villagrasa, con DNI 17851169-H  
Dra. Ariadna Ayerza Casas con DNI 72974723-R

Zaragoza, Septiembre de 2015.



**DIAGNÓSTICO PRENATAL DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN LA UNIDAD DE  
CARDIOLOGÍA PEDIATRICA DEL HOSPITAL INFANTIL MIGUEL SERVET  
DURANTE DOS AÑOS.**

**AUTOR:**

Dra. Lidia Cardiel Valiente, DNI 72993712-S.

**TUTORES:**

Dra. Pilar Samper Villagrasa, con DNI 17851169-H

Dra. Ariadna Ayerza Casas con DNI 72974723-R

**RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** Las cardiopatías congénitas son las alteraciones congénitas más prevalentes, representando una de las principales causas de mortalidad perinatal e infantil. El diagnóstico y tratamiento precoz mejoran su morbimortalidad.

**OBJETIVO:** Evaluación de las cardiopatías congénitas fetales diagnosticadas mediante ecocardiografía.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo retrospectivo de gestantes cuyos fetos presentaron cardiopatía congénita diagnosticada prenatalmente en los años 2013-2014, así como la evolución de los mismos y su relación con diferentes factores.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 68 gestantes cuyos fetos presentaban cardiopatía. Un 14,7% asociaban otras malformaciones. El 41,5% tenían IMC  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  y el 10,3% eran gestaciones gemelares. Un 10.3% presentó anomalías genéticas, las cuales se asociaron con interrupción voluntaria del embarazo (IVE) (OR 39,7. IC 4,2-374,7). La cardiopatía más prevalente fue el defecto septal ventricular (29.4%), seguido de coartación aórtica (16.2%). La concordancia entre el diagnóstico realizado por el obstetra y el cardiólogo, fue del 74,2%. El 20,6% de las gestaciones finalizaron mediante IVE y 2,9%, con muerte fetal espontánea. De los 51 nacidos vivos, el 35,3 % precisó tratamiento en periodo neonatal.

**CONCLUSIONES:** Se ha encontrado una elevada incidencia de cardiopatías congénitas en gestantes de riesgo, siendo la más frecuente el defecto septal ventricular. Existe buena concordancia entre la sospecha de cardiopatías en la ecografía obstétrica y la ecocardiografía fetal y entre el diagnóstico prenatal y

postnatal. Las cardiopatías más complejas o las asociadas a defectos congénitos se asocian a mayor tasa de IVE.

**PALABRAS CLAVE:** cardiopatía congénita; diagnóstico prenatal; ecocardiografía fetal.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Congenital heart diseases are the most prevalent congenital disorders, representing one of the main causes of infant and child mortality. Early diagnosis and treatment improve mortality.

**OBJECTIVE:** to assess fetal congenital heart diseases diagnosed with echocardiography.

**MATERIALS AND METHODS:** Retrospective descriptive study of pregnant women whose fetuses were prenatally diagnosed with congenital heart disease in the years 2013-2014, as well as their evolution and their relation to different factors.

**RESULTS:** 68 pregnant women whose fetuses presented heart disease were studied. 14.7% came together with other malformations . 41.5% had  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  and 10.3% were twin pregnancies. 10.3% had genetic abnormalities which were associated with abortion (OR 39.7. CI 4.2 to 374.7). The most prevalent disease was ventricular septal defect (29.4%), followed by aortic coarctation (16.2%). Agreement between the diagnosis made by the obstetrician and cardiologist was 74.2%. 20.6% of pregnancies terminated by abortion and 2.9%, with spontaneous fetal death. Out of 51 who were born alive, 35.3% required treatment in neonatal period.

**CONCLUSIONS:** We found a high incidence of congenital heart disease in high risk pregnant women, being ventricular septal defect the most frequent. There is good agreement between suspicion of disease in obstetric ultrasound scan and fetal echocardiography and between prenatal and postnatal diagnosis. More complex heart disease or those associated with other congenital defects are associated with higher rate of abortion.

**KEY WORDS:** Congenital heart disease, prenatal diagnosis, fetal echocardiography.



**Facultad de Medicina  
Universidad Zaragoza**

**ANEXO II: INFORME / EVALUACIÓN DEL DIRECTOR**

**ALUMNO:** Lidia Cardiel Valiente.

**TÍTULO DEL TRABAJO:** **DIAGNÓSTICO PRENATAL DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN LA UNIDAD DE CARDIOLOGÍA PEDIATRICA DEL HOSPITAL INFANTIL MIGUEL SERVET DURANTE DOS AÑOS.**

**Fecha de Presentación / Depósito (Sello):** 01/09/2015

**DIRECTOR (-ES) (Departamento):** PILAR SAMPER VILLAGRASA

**INFORME**

**Fecha:**

**Fdo:**

## **ABREVIATURAS.**

AHA: American Heart Association.

CAV: canal auriculoventricular.

CIA: comunicación interauricular.

CIV: comunicación interventricular.

DM: Diabetes Mellitus.

DSVD: doble salida de ventrículo derecho.

EUROCAT: European surveillance of congenital anomalies.

HCU: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

HSJD: Hospital Sant Joan de Deu.

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet.

IMC: índice de masa corporal.

INE: instituto nacional de estadística.

IVE: interrupción voluntaria del embarazo.

SEG: semanas de edad gestacional.

SNC: sistema nervioso central.

TGA: transposición de grandes arterias.

TN: Translucencia nucal.

## **INDICE.**

	Pag.
1. Introducción.....	9
1.1. Circulación fetal.....	9
1.2. Circulación extrauterina.....	10
1.3. Cardiopatías congénitas.....	11
1.3.1. Definición.....	11
1.3.2. Epidemiología de las cardiopatías congénitas.....	12
1.3.3. Manifestaciones clínicas.....	13
1.3.4. Factores que aumentan el riesgo de cardiopatía congénita.....	14
1.3.5. Diagnóstico de las cardiopatías congénitas.....	20
2. Justificación.....	23
3. Objetivos del estudio.....	25
4. Material y método.....	26
5. Resultados.....	30
5.1. Características de las gestantes.....	30
5.2. Características de la gestación.....	33
5.3. Características de la ecocardiografía.....	38
5.4. Características del recién nacido.....	43
6. Discusión.....	46
6.1. Características de las gestantes.....	46
6.2. Características de la gestación.....	47
6.3. Características de la ecocardiografía.....	50
6.4. Características del recién nacido.....	52
6.5. Limitaciones del estudio.....	53
7. Futuras investigaciones.....	55
8. Conclusiones.....	56
9. Bibliografía.....	57



# 1. INTRODUCCIÓN.

## 1.1. CIRCULACIÓN FETAL.

La circulación fetal se caracteriza por presentar unas resistencias vasculares en la placenta bajas frente a unas resistencias vasculares elevadas en los pulmones. Este hecho tiene como resultado un cortocircuito derecho-izquierdo por dos estructuras abiertas en época fetal: el foramen oval que comunica ambas aurículas y el ductus arterioso que comunica arteria pulmonar y aorta.

La circulación sanguínea fetal fluye por algunas estructuras diferentes a la circulación del recién nacido como se observa en la Figura 1.1 (1).

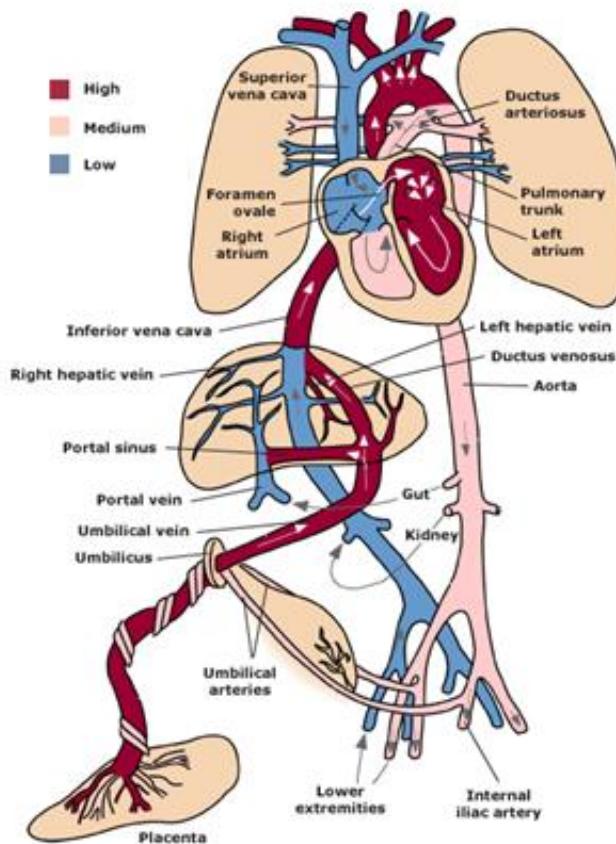


Figura 1.1. Esquema de la circulación fetal.

Desde la placenta, órgano encargado del intercambio gaseoso y de nutrientes, la sangre oxigenada pasa por la vena umbilical dividiéndose al entrar en el abdomen

fetal. La mayoría de la sangre sigue el conducto venoso hasta la vena cava inferior que desemboca en aurícula derecha, pasando por el foramen oval a aurícula izquierda. El resto de la sangre pasa por el seno portal perfundiendo el hígado.

Casi el 90 por ciento del gasto cardíaco derecho se desvía por el foramen oval permeable hasta la aorta, destinándose para irrigar territorio coronario y cerebral, pasando la sangre no oxigenada a ventrículo derecho y, posteriormente a aorta descendente a través del ductus arterioso.

Posteriormente la sangre no oxigenada pasa de aorta a arterias umbilicales que la llevan hasta la placenta donde realizan el intercambio gaseoso y de nutrientes (2).

De acuerdo a esta circulación, la presión de oxígeno en la sangre fetal es menor que la que se presenta en época postnatal. La mayor concentración de oxígeno está presente en vena umbilical ( $55\pm7$  mmHg), por el contrario en la sangre que llega a la placenta podemos encontrar una presión de oxígeno en torno a 20 mmHg. Esta baja presión de oxígeno provoca vasoconstricción pulmonar aumentando las resistencias vasculares, lo que mantiene el cortocircuito derecha-izquierda a través del foramen oval y el ductus arterioso. Esta baja presión de oxígeno no se traduce en una mala oxigenación tisular. La adecuada oxigenación está asegurada debido a diferentes mecanismos adaptativos que se encuentran en el feto: la hemoglobina fetal presenta mayor afinidad por el oxígeno que la adulta, lo que favorece el intercambio gaseoso a través de la placenta; el metabolismo fetal y su consumo de oxígeno están reducidos porque ciertas funciones filológicas son llevadas a cabo por la madre; la circulación fetal garantiza flujo de sangre oxigenada a los órganos vitales (3).

## 1.2. CIRCULACIÓN EXTRAUTERINA.

En el momento del nacimiento, con el pinzamiento del cordón, se produce la transición hacia la circulación extrauterina. Aumenta la presión arterial sistémica debido a la desaparición de las bajas resistencias vasculares placentarias, a la vez, que descienden las resistencias vasculares pulmonares debido a la expansión pulmonar provocada por la respiración. Debido a esto el cortocircuito se invierte pasando progresivamente mayor flujo sanguíneo de izquierda a derecha a través del ductus arterioso que se irá cerrando estimulado por el aumento de la presión de oxígeno sanguínea. Por último, progresivamente también se cerrara el foramen oval ya que la presión auricular izquierda aumentará por encima de la derecha por el mayor retorno venoso pulmonar a aurícula izquierda (3).

## **1.3. CARDIOPATIAS CONGÉNITAS.**

### **1.3.1. Definición.**

Las cardiopatías congénitas se definen como aquellas alteraciones estructurales cardíacas que están presentes en el momento del nacimiento (4).

Si se siguen las recomendaciones de EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies) se pueden clasificar las cardiopatías congénitas en mayores y menores (5):

- Cardiopatías mayores: Las mayores son aquellas que probablemente requerirán reparación quirúrgica, debido a una alteración funcional provocada por la malformación estructural. Se consideran mayores: canal auriculoventricular (CAV), comunicación interventricular (CIV) mayor de 3 mm, ventrículo único, atresia tricuspidea con o sin CIV, displasia tricuspidea o anomalía de Ebstein, atresia o estenosis grave pulmonar, ventrículo izquierdo hipoplásico, estenosis aórtica grave, tetralogía de Fallot, transposición de grandes arterias (TGA), doble salida de ventrículo derecho (DSVD), truncus arterioso, coartación interrupción del arco aórtico, drenaje venoso anómalo completo, tumor cardíaco o miocardiopatías. La mayor parte de las cardiopatías congénitas son de este tipo presentando una mortalidad del 25-30%.

- Cardiopatías menores: Consideramos cardiopatías congénitas menores aquellas cardiopatías que probablemente no necesitarán reparación quirúrgica, por no presentar alteración funcional importante. Son menores: persistencia de ductus arterioso, comunicación interauricular (CIA), CIV < 3 mm, estenosis mitral, tricuspidea, pulmonar o aórtica leves, ausencia de vena cava inferior con drenaje a ácigos y arritmia cardíaca sin malformación estructural.

Otro concepto que se debe tener en cuenta es el de cardiopatía congénita crítica. Se considera cardiopatía congénita crítica a aquella que precisa cirugía o cateterismo cardíaco durante el primer año de vida, siendo aproximadamente el 25 por ciento del total de las cardiopatías. En los recién nacidos con una lesión cardíaca crítica, el riesgo de morbi-mortalidad aumenta cuando hay un retraso en el diagnóstico o en la derivación a un centro de tercer nivel con experiencia en el tratamiento (6).

En los últimos años los resultados en el tratamiento han mejorado significativamente gracias a numerosos avances en las intervenciones correctoras o

paliativas. Actualmente se considera que mejora la mortalidad de estas cardiopatías un diagnóstico precoz junto con un el tratamiento adecuado desde época neonatal (7).

### **1.3.2. Epidemiología de las cardiopatías congénitas.**

Antes de la introducción de la ecocardiografía, la incidencia era menor a la que actualmente se cita en los diferentes trabajos, ya que permite detectar cardiopatías más leves. Esta técnica permite hallar pequeños defectos del tabique interauricular o interventricular que cierran espontáneamente sin necesidad de tratamiento, o retrasos en el cierre del ductus arterioso, patologías no incluidas por todos los autores en sus estudios. (7)

La posibilidad de que un recién nacido presente algún tipo de alteración congénita al nacimiento es de un 2%, siendo las cardiopatías congénitas las más prevalentes (5). La incidencia de las cardiopatías congénitas en el nacimiento depende de los métodos que se usan para estudiar a la población.

EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies) es una red europea de registros poblacionales. En los últimos trabajos publicados en la Unión Europea las cardiopatías congénitas tienen una prevalencia del 0.8 - 1% (8-10 por cada 1000 nacidos vivos) (5).

La prevalencia estimada en otras zonas geográficas es:

- En el estudio realizado por Reller et all en Atlanta la prevalencia total de cardiopatías congénitas es de 8.1 por cada 1000 nacidos vivos. La cardiopatía más frecuente fue la CIV muscular y perimembranosa (prevalencia de 2.7 y 1.1 por cada 1000 nacidos vivos respectivamente) seguido de CIA tipo ostium secundum (1 por cada 1000 nacidos vivos). La cardiopatía cianótica más frecuente fue la tetralogía de Fallot (0.5 por cada 1000 nacidos vivos) (8).

- El estudio donde se ha encontrado mayor prevalencia de cardiopatías congénitas (13.1 por cada 1000 nacidos vivos) es el realizado por Wu et all en Taiwan entre los años 2000 y 2006 (9).

Existen factores que incrementan la probabilidad de padecer cardiopatías al nacimiento: prematuridad (una edad gestacional menor a 37 semanas la incrementa entre 2 y 3 veces), gestación gemelar, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial materna, obesidad, enfermedades cardiacas maternas, enfermedades tiroideas,

conectivopatías, epilepsia, tabaquismo, alcoholismo o trastornos del estado de ánimo (10). A pesar de existir estos factores de riesgo, aproximadamente el 90% de las cardiopatías congénitas aparecen en gestaciones de bajo riesgo (11).

Actualmente las cardiopatías congénitas son una de las principales causas de mortalidad perinatal e infantil. Esta mortalidad puede alcanzar cifras hasta del 70% cuando se asocia a cromosomopatías u otras malformaciones genéticas, algo que ocurre en el 30% de los casos.

### **1.3.3. Manifestaciones clínicas.**

Hoy en día la mayoría de las cardiopatías congénitas se diagnostican prenatalmente lo que garantiza el tratamiento adecuado desde el momento del nacimiento. La presentación clínica de las cardiopatías no conocidas prenatalmente depende del tipo de lesión y de su dependencia del ductus arterioso, lo que puede retrasar la aparición de signos y síntomas hasta su cierre. En estos casos el cierre del ductus puede ocasionar un rápido deterioro clínico con consecuencias potencialmente mortales.

En las cardiopatías congénitas ductus dependiente, las manifestaciones clínicas críticas con los que más frecuentemente nos encontraremos tras el cierre ductal serán:

- Shock cardiógeno: puede ser debido a la pérdida de perfusión sistémica por lesiones obstrutivas izquierdas; a restricción de flujo sanguíneo pulmonar y en consecuencia del sistémico por lesiones obstrutivas derechas; a circulaciones pulmonar y sistémica paralelas sin adecuada mezcla de ambas.

- Cianosis: La cianosis grave es consecuencia de una hipoxia importante que puede llevar al paciente a situación de insuficiencia cardiaca y shock cardiógeno. Es un signo que puede estar presente en estas cardiopatías tras el cierre ductal cuando este es única fuente de flujo sanguíneo pulmonar debido a lesiones obstrutivas derechas; también en lesiones obstrutivas izquierdas cuando el ductus constituye la mayor parte de la circulación sistémica; o cuando el ductus es el responsable de mezclar las circulaciones pulmonar y sistémica cuando estas están en paralelo.

- Edema agudo de pulmón: ocurre debido al aumento masivo y rápido del flujo sanguíneo pulmonar, asociado al descenso de las resistencias vasculares pulmonares (12).

Ante la presencia de esta clínica se debe sospechar una cardiopatía congénita y actuar. La prostaglandina E1 reabre o mantiene abierto el ductus por lo que se debe iniciar precozmente ante la sospecha de cardiopatía ductus dependiente (13).

El retraso en el inicio del tratamiento aumenta la mortalidad quirúrgica y en el postoperatorio, la estancia en unidades de cuidados intensivos y la incidencia de complicaciones graves, como la disfunción neurológica (14).

Las cardiopatías congénitas no ductus dependiente se diferencian de las anteriores en que la cianosis y la hipoperfusión periférica no constituyen los hallazgos clínicos más relevantes. En la mayoría de los casos aparece dificultad respiratoria moderada o grave con evidencia radiológica de aumento de vascularización pulmonar. No suelen provocar cuadros clínicos tan graves como las ductus dependientes (15).

#### **1.3.4. Factores que aumentan el riesgo de cardiopatía congénita.**

##### **1.3.4.1 Factores maternos.**

- Diabetes mellitus.

La DM en la patología que más frecuentemente encontramos durante la gestación, estando presente en el 3-10% de las embarazadas. El 20% de estas mujeres ya presentaban DM antes del embarazo (Diabetes pregestacional). La presencia de alteraciones cardiacas congénitas es hasta 5 veces más frecuente en mujeres con diabetes pregestacional. Un mal control glucémico pregestacional con valores de hemoglobina glicosilada por encima de 8.5 % en el primer trimestre de embarazo se asocian con una mayor prevalencia de cardiopatías congénitas, igualándose el riesgo de estas gestaciones al de la población general si se mantiene un buen control glucémico.

La hipertrofia septal puede aparecer en estos casos de forma tardía (16). Algunos trabajos defienden que no existe un valor claro de hemoglobina glicosilada que se asocie a mayor riesgo de cardiopatía.

Sin embargo, la DM gestacional o la resistencia a la insulina adquirida en el tercer trimestre no parecen aumentar el riesgo de cardiopatías, aunque sí es de hipertrofia septal.

Por lo tanto, la ecocardiografía fetal se aconseja en todas las mujeres con DM pregestacional, pero no en aquellas con DM gestacional o resistencia a la insulina en el tercer trimestre. Sin embargo, la realización de la ecocardiografía puede considerarse en aquellas mujeres con HbA1c > 6 para evaluar la hipertrofia septal (13).

- Fenilcetonuria.

La fenilcetonuria materna mal tratada puede ocasionar en el feto retraso mental, microcefalia, crecimiento intrauterino retardado y alteraciones cardíacas. Niveles de fenilalanina en sangre por encima de 15 mg/dl aumentan el riesgo de cardiopatías congénitas entre 10 y 15 veces (17).

La realización de ecocardiografía fetal se recomienda en las gestantes en las que no se consigue control de la fenilcetonuria en 10 semanas. Sin embargo no se indica que aquellas mujeres con buen control de la fenilcetonuria si antes de la concepción y el primer trimestre niveles de fenilalanina son <10 mg / dl. Si los niveles son > 10 mg / dl sí que debería realizarse (13).

- Enfermedades autoinmunes y positividad de anticuerpos.

El lupus materno y otras conectivopatías se asocian al bloqueo auriculoventricular congénito completo. Pueden aparecer alteraciones a pesar de no haber síntomas presentes en la madre siempre que los anticuerpos sean positivos (anticuerpos anti-Ro / SSA y anti-La / SSB). Se ha encontrado un aumento de riesgo en aquellas gestaciones en la que hay un hijo previo con bloqueo congénito y en las que se asocia hipotiroidismo. Además en las gestaciones anti-Ro positivas aumenta el riesgo de inflamación miocárdica, fibroelastosis endocárdica y disfunción valvular auriculoventricular (18).

Se recomienda la realización de ecocardiografía fetal en aquellas mujeres SSA / SSB-positivos a partir del inicio del segundo trimestre de gestación (16-18 semanas) (13).

- Exposición a fármacos.

Los fármacos que más claramente se relacionan con la aparición de cardiopatías congénitas son: anticonvulsivantes, litio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ácido retinoico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y vitamina K.

- *Anticonvulsivantes*: Los anticonvulsivos utilizados durante la gestación son carbamazepina, difenilhidantoína y el valproato. La ecocardiografía fetal se puede considerar si durante la gestación existe exposición a estos fármacos, aunque su utilidad no está clara (13).

- *Litio*: Se piensa que las alteraciones congénitas cardíacas aparecen hasta en el 8% de las gestaciones expuestas a litio, sin embargo, en estudios más recientes se ha descrito un riesgo menor (19). La ecocardiografía fetal se puede considerar en estos casos, aunque su utilidad tampoco está clara (13).

- *Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA)*: La exposición a estos fármacos durante el primer trimestre de gestación se asocia a mayor riesgo de cardiopatía congénita. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mayor parte de defectos son alteraciones en el tabique auricular y persistencia del ductus arterioso presentes de forma fisiológica en el feto (20). La ecocardiografía fetal se considera razonable si se produce la exposición (13).

- *Ácido retinoico*: A pesar de estar contraindicado en el embarazo, existen casos de exposición accidental. La prevalencia de cardiopatías varía desde 8 a 20% en los diferentes estudios. Sobre todo, se asocian defectos conotruncales y anomalías de arco aórtico (21). La ecocardiografía fetal se recomienda en caso de exposición (13).

- *Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)*: El único ISRS con el que se ha encontrado aumento de riesgo de cardiopatía es la paroxetina, y únicamente si esta se administra en el primer trimestre de gestación (22). La ecocardiografía fetal se puede considerar si la madre toma paroxetina durante la gestación (13).

- *Los antagonistas de la vitamina K*: tanto la warfarina como sus derivados se asocian a mayor riesgo de malformaciones congénitas en general, si se administra durante el primer trimestre de gestación, sin embargo, no se ha encontrado relación con aumento del riesgo de malformaciones cardíacas (23). Por lo tanto la ecocardiografía fetal no está indicada en este caso (13).

- *Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*: El uso de AINEs al final del segundo trimestre y tercer trimestre de gestación se asocia con constricción ductal en un 25-50%. Si esta exposición se produce en el primer trimestre o inicio del segundo aumenta levemente el riesgo de cardiopatías congénitas (OR 1,89; IC 95%: 1,32-2,62). Por todo esto, se recomienda la realización de ecocardiograma fetal cuando el uso de AINEs se realiza a finales del segundo o tercer trimestre (24). Se puede considerar su realización cuando la exposición es más temprana (13).

- Infecciones.

Algunas infecciones concretas como la rubeola se asocian a cardiopatías congénitas. La seroconversión materna se debe asociar a alteraciones ecocardiográficas para que se pueda sospechar una alteración cardíaca. Debido al riesgo de enfermedad estructural, el ecocardiograma fetal se debe realizar si la madre sufre una infección por rubeola en el primer trimestre. Se debe tener en cuenta, que en el resto de infecciones sin agente causal concreto se pueden producir alteraciones cardíacas congénitas por los fármacos empleados en el tratamiento, por la fiebre materna y por otros síntomas sistémicos que puedan aparecer (13).

#### 1.3.4.2. Técnicas de reproducción asistida.

No está claro si las técnicas de reproducción asistida aumentan por ellas mismas el riesgo de cardiopatías congénitas o se ve influido por el mayor número de gestaciones múltiples y la edad materna avanzada. Sin embargo, en varios estudios el riesgo global de cardiopatía congénita está aumentado en la población sometida a técnicas de fecundación in vitro (25). Sobre todo se encuentran defectos septales y taquiarritmias (26). Se considera razonable la realización de ecocardiografía fetal en los embarazos por técnicas de reproducción asistida (13).

#### 1.3.4.3. Factores familiares.

- Cardiopatía materna.

El riesgo de que el feto presente la misma cardiopatía, no asociada a síndrome ni a cromosomopatía, que la madre, es 2 veces mayor que si la presenta el padre. Este riesgo de recurrencia es del 3-7%. Este riesgo es mayor si se trata de heterotaxias, estenosis aórtica o defectos septales (27). La realización de ecocardiografía fetal está indicada si existe una cardiopatía congénita materna (13).

- Cardiopatía paterna.

El riesgo de cardiopatía congénita es del 2-3% si el padre presenta una cardiopatía no asociada a síndrome, pero varía dependiendo del tipo de alteración, siendo mayor

cuando se trata de una aorta bicúspide (27). La realización de ecocardiografía fetal está indicada si existe una cardiopatía congénita paterna (13).

- Cardiopatía en hermanos.

El riesgo de recurrencia de malformaciones cardíacas en los hermanos es menor que el riesgo en los hijos de padres afectados, siendo del 2 al 6%. Este riesgo aumenta si hay más de un hermano afecto (27). La ecocardiografía fetal se aconseja, si hay más de un hermano afecto (13).

- Cardiopatía en familiares de segundo y tercer grado.

El riesgo de recurrencia en los parientes de segundo y tercer grado con cardiopatía congénita no está claro, pero algunos trabajos defienden que existe mayor riesgo (OR 1,18; IC 95%: 1,05-1,32) (27). En general se aconseja que la ecocardiografía se puede considerar si existe antecedente de cardiopatía congénita no sindrómica en un familiar de segundo grado, pero no si se trata de un familiar de tercer grado (13).

- Antecedente familiar de síndromes o trastornos con herencia mendeliana.

El riesgo de recurrencia de la alteración cardiaca en el feto está elevado cuando se trata de trastornos asociados a malformación cardíaca con herencia autosómica recesiva y dominante o en síndromes de delección (28). En estas situaciones se recomienda la realización de una ecocardiografía fetal (13).

#### 1.3.4.4. Factores fetales.

- Asociación con otras anomalías no cardíacas.

En presencia de malformaciones extracardíacas, incluso sin alteraciones cromosómicas, podemos encontrar mayor tasa de cardiopatías congénitas, estimándose un riesgo del 20-45%. Malformaciones cardíacas se han observado en el 30% de onfaloceles, en el 20% de la atresia duodenal, en el 30% de las hernias diafragmáticas congénitas, en el 5% de las malformaciones del sistema nervioso central (SNC) y hasta en el 71% de las anomalías genitourinarias. Se considera que algunas anomalías específicas aisladas como el labio leporino o la ventriculomegalia leve se asocian a un riesgo bajo de cardiopatías (28). La realización de ecocardiografía fetal se debe realizar en todos los fetos donde se ha identificado

anomalías extracardiacas, excepto en anomalías específicas en las que se conoce un bajo riesgo de malformación cardiaca (13).

- Conocimiento o sospecha de anomalía cromosómica.

El riesgo de cardiopatías congénitas y otras malformaciones es alto si en el estudio genético fetal se descubre una mutación genética, supresión, reordenamiento, o aneuploidía (28). En estos casos se debe realizar una ecocardiografía al feto (13).

- Aumento de la translucencia nucal en el primer trimestre de gestación. Ausencia o inversión del flujo en ductus venoso.

Una medida de translucencia nucal (TN) por encima de la normalidad se asocia con aumento de riesgo de aneuploidía y otras malformaciones. En términos generales el percentil 95 está en 3 mm y el percentil 99 en 3,5 mm. Los últimos estudios publicados afirman que en el estudio de las cardiopatías congénitas sin alteración cromosómica, la TN tiene una sensibilidad de 10-30% si utilizamos el percentil 99. El riesgo de cardiopatía congénita aumenta de forma exponencial al aumentar la medida de la TN con un riesgo del 24% si es mayor o igual a 6 mm y mayor del 60 por ciento si está por encima de 8,5 mm.

La ausencia o inversión del flujo en el ductus venoso en el primer trimestre de gestación con la contracción auricular se ha asociado con un mayor riesgo de cardiopatía congénita y aneuploidías. La asociación de TN aumentada y ausencia o inversión del flujo ductal aumenta el riesgo de cardiopatía congénita (29).

Dados los datos disponibles, se debe realizar el ecocardiograma fetal cuando la TN es  $\geq 3.5$  mm y es razonable realizarla cuando se encuentra una TN  $\geq 3.0$  mm pero  $< 3.5$  mm. No estaría indicada si se trata de una TN aislada  $< 3.0$  mm. También se recomienda si se asocia con flujo inverso en el ductus venoso (13).

- Anomalías en el cordón umbilical y el sistema venoso.

La presencia de una única arteria umbilical se asocia con aumento del riesgo de cardiopatía congénita. En algunos estudios se habla del doble de riesgo. También alteraciones en la circulación venosa fetal, concretamente la agenesia del ductus venoso, se ha relacionado con mayor incidencia de malformaciones cardíacas. En los pacientes con agenesia de ductus venoso podemos encontrar fallo cardíaco debido a una sobrecarga de volumen por la alteración de presiones en el retorno sanguíneo a la

placenta (30). Puede considerarse la realización de una ecocardiografía a los fetos con alteraciones del cordón umbilical o anomalías venosas (13).

- Gestación gemelar monocorial.

El embarazo gemelar espontáneo tiene una incidencia del 1%, siendo mayor con el uso de técnicas de reproducción asistida. El riesgo de malformaciones congénitas, incluidas las cardíacas, es mayor en embarazos gemelares, y es todavía mayor en las gestaciones monocoriáticas con respecto a las biconcavas. Se considera que el riesgo de cardiopatía congénita en gemelos monocoriales se sitúa entre el 2-9% (31). La ecocardiografía fetal se recomienda en todas las gestaciones gemelares monocoriales (13).

- Hidrops fetal.

Se considera hidrops fetal la presencia patológica de líquido en 2 compartimientos fetales (cavidad pleural, pericárdica, abdominal). Puede ser de origen inmune o no inmune. Se encuentran alteraciones cardíacas o arritmias en el 15-25% de los fetos con hidrops no inmune. Se recomienda realizar una ecocardiografía en todos los fetos con hidrops o derrames no inmunes (13).

### **1.3.5. Diagnóstico de cardiopatías congénitas.**

#### **1.3.5.1. Ecografía obstétrica.**

La detección de cardiopatías congénitas con ecografía prenatal es muy variable, depende del ecografista, la edad gestacional, el peso materno o la posición fetal. La identificación de cardiopatías congénitas es uno de los objetivos de la ecografía prenatal morfológica de la 18-22 semanas de gestación.

La Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología recomienda que la ecografía morfológica se lleve a cabo por ecografistas con más de 5 años de dedicación exclusiva en ecografía obstétrica (11).

#### 1.3.5.2. Ecocardiografía fetal.

La ecocardiografía fetal tiene mayor sensibilidad para la detección de cardiopatías que la ecografía obstétrica, llegando a detectar el 90% de las cardiopatías graves. Se considera la principal herramienta para el diagnóstico y la evolución de cardiopatías congénitas al final del primer trimestre de gestación. El momento más oportuno para la realización de ecocardiografía fetal en gestaciones de riesgo es entre la semana 18 y 22 de gestación, debiéndose realizar lo antes posible en los casos en los que se sospeche la alteración cardiaca en la ecocardiografía obstétrica, para programar estudios genéticos si se consideran necesarios y plantear las posibles opciones en la gestación.

Toda ecocardiografía fetal debe constar de: formación de imágenes de todas las estructuras cardiovasculares en 2D con escalas de grises; doppler color de válvulas, venas, arterias y septos; doppler pulsado de las válvulas y ductus venoso; evaluación de ritmo y función cardiaca. En cada caso se valorará la realización de otros estudios adicionales (13).

#### 1.3.5.3. Estudios genéticos.

Alrededor del 30-40% de los fetos con cardiopatías congénitas asocian alteraciones cromosómicas, algunas incompatibles con la vida extrauterina. Las alteraciones cromosómicas con las que más frecuentemente se asocian son: trisomía 9, 16, y 8 y monosomía parcial para los cromosomas 4p, 5p, 8p, 10p, 11q, y 20.

El estudio convencional consiste en un cariotipo de células fetales obtenidas por biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis. Con menos frecuencia se utiliza el análisis de bandas de alta resolución que permite estudiar regiones más pequeñas de genoma. La hibridación fluorescente *in situ*, es una técnica reciente, que permite detectar anomalías cromosómicas de una forma más precoz (31).

#### 1.3.5.4. Cribado de cardiopatías congénitas.

Con respecto a las cardiopatías no detectadas en época prenatal, aunque la historia clínica y la exploración clínica pueden ser útiles para el diagnóstico de cardiopatías congénitas no detectadas prenatalmente, existen estudios que defienden que un número no despreciable de casos de estas cardiopatías pasan desapercibidos tras el nacimiento hasta el alta hospitalaria (32).

Las cardiopatías que con mayor frecuencia pasan desapercibidas en el diagnóstico prenatal son: coartación de la aorta, interrupción del arco aórtico, estenosis aórtica, el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico y la transposición de las grandes arterias (33).

Por este motivo se propone un cribado universal de todos los recién nacidos consistente en medición de oximetría de pulso pre y postductal (34).

- Se recomienda la colocación del pulsioxímetro en la mano derecha (preductal) y en cualquiera de los pies (postductal), de forma secuencial. No se debe realizar el screening hasta que el neonato tenga más de 24 horas o tan tarde como sea posible antes del alta hospitalaria.

- Se considera la prueba positiva si alguna de las mediciones es menor de 90%, si en tres determinaciones separadas por una hora realizadas en ambas extremidades superiores e inferiores son menores del 95% y si existe una diferencia mayor al 3% entre extremidades superiores e inferiores (35).

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

Las cardiopatías congénitas son las alteraciones congénitas más prevalentes al nacimiento, con una incidencia en Europa de 8-10 casos por cada 1000 nacidos vivos según la EUROCAT. Además son una de las principales causas de mortalidad perinatal e infantil, sobre todo si se asocian a cromosomopatías o alteraciones genéticas. El riesgo de mortalidad y morbilidad aumenta cuando hay un retraso en el diagnóstico y en la derivación oportuna a un centro terciario con experiencia en el tratamiento de estos pacientes.

Multitud de factores, maternos, fetales y familiares, se han asociado con aumento de riesgo de malformaciones congénitas cardíacas en el feto. La presencia de alguno de estos factores de riesgo hace necesaria la realización de una ecocardiografía fetal para descartar alteraciones asociadas. También es indicación de realización de ecocardiografía fetal por parte de un experto la sospecha de una anomalía cardíaca estructural en la ecocardiografía obstétrica.

Según las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) publicadas en 2014 para indicar una ecocardiografía fetal es necesario tener en cuenta el riesgo individual de cardiopatía congénita en la población. Se recomienda realizar una ecocardiografía fetal si el riesgo es superior al 3% con respecto a la población general, y se puede valorar cuando el riesgo está entre 2-3%. Siempre se debe individualizar teniendo en cuenta los recursos disponibles y la experiencia del ecocardiografista.

La presencia de una cardiopatía congénita es uno de los principales motivos de interrupción voluntaria del embarazo (IVE). El diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas, sobre todo mayores, influye en las decisiones tomadas por los padres sobre la evolución de la gestación. Algunos trabajos han demostrado que el tiempo y la precisión del diagnóstico prenatal, la existencia de anomalías asociadas, las opciones de tratamiento disponibles y el pronóstico son factores asociados con esta toma de decisiones.

Conocer la prevalencia de cardiopatías congénitas en nuestra población, tanto de forma global como por tipo y severidad puede ayudar a planificar los recursos necesarios para su correcto seguimiento y tratamiento. El estudio de la tendencia de la incidencias, que se prevé que aumente en los próximos años debido a factores como las técnicas de reproducción asistida y los embarazos gemelares, también ayudaría en estos aspectos, además de ayudar a prevenir a tiempo las carencias que el sistema de salud puede presentar en un futuro.

Existen cardiopatías difíciles de diagnosticar en época fetal por las características de la circulación fetal, como por ejemplo la coartación de aorta. Conocer las cardiopatías congénitas que no se consiguen diagnosticar prenatalmente en la población estudiada puede ayudar a plantear mejoras concretas para aumentar la tasa de diagnóstico prenatal.

El objetivo de este trabajo es conocer qué tipo de cardiopatías congénitas se diagnostican mediante ecocardiografía fetal en la sección de cardiología pediátrica de un hospital terciario y sus características, que factores de riesgo están presentes en la población estudiada y cómo influyen en la gravedad de las cardiopatías congénitas y la precisión con la que se lleva a cabo el diagnóstico.

### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.**

#### **Objetivo general:**

- ✓ Evaluación de las cardiopatías congénitas diagnosticadas mediante ecocardiografía en el periodo fetal.

#### **Objetivos específicos:**

- ✓ Realizar un estudio descriptivo de las cardiopatías congénitas diagnosticadas prenatalmente.
- ✓ Analizar la influencia de los factores de riesgo en la aparición de cardiopatías congénitas.
- ✓ Comprobar si los factores de riesgo tienen una influencia significativa en la gravedad de las cardiopatías congénitas.
- ✓ Evaluar la correlación entre el cribado ecográfico obstétrico a las gestantes y el diagnóstico prenatal mediante ecocardiografía fetal en las malformaciones cardíacas.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **4.1. MUESTRA**

La muestra está constituida por 68 gestantes en las que se detectó una cardiopatía congénita en el feto mediante una ecocardiografía fetal realizada por un Cardiólogo Pediátrico entre enero de 2013 y diciembre de 2014 a pacientes remitidas por el servicio de obstetricia de los Sectores II y III de Zaragoza, Huesca, Barbastro y Alcañiz y algún caso aislado de la comunidad autónoma de La Rioja.

Para la selección de los casos se consultaron los archivos de la Sección de Cardiología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) donde se encontraban los ficheros de las pacientes embarazadas a las que se había realizado una ecocardiografía fetal tras ser remitidas por la Unidad de diagnóstico prenatal de obstetricia de distintos hospitales. De ellas se seleccionaron las pacientes en las que se detectó una cardiopatía congénita en el feto según la clasificación de EUROCAT (guía 1.4, 2013).

#### **4.1.1. Criterios de inclusión:**

- ✓ Gestantes remitidas a la consulta de Cardiología Pediátrica para la valoración mediante ecocardiografía fetal en las que se detecta una cardiopatía congénita en el feto.

#### **4.1.2. Criterios de exclusión:**

- ✓ Gestantes con detección de alteraciones del ritmo fetal o bloqueos, al no tratarse de alteraciones estructurales.
- ✓ Gestantes en las que se sospecha en el feto una cardiopatía congénita en la primera valoración por Cardiología Pediátrica, no detectada en controles posteriores.
- ✓ Gestantes en las que no se han encontrado información sobre el embarazo.
- ✓ Gestantes en las que se detecta una cardiopatía congénita en el feto menor excluida del registro de EUROCAT.

## **4.2. METODO.**

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo. Las variables a analizar de los diferentes pacientes, recogidos mediante el registro de las historias clínicas, fueron las que a continuación se detallan:

### **4.2.1. Características de la gestante:**

- ✓ Edad.
- ✓ Etnia
- ✓ Índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet (Kg/m<sup>2</sup>): Se calcula dividiendo el peso (en kilogramos) entre la talla al cuadrado (en metros).
- ✓ Abortos o hijos previos.
- ✓ Procedencia: hospital de donde es remitida la gestante para valoración cardiológica mediante ecocardiografía fetal.

### **4.2.2. Características de la gestación:**

- ✓ Gestación gemelar o feto único.
- ✓ Gestación de alto o bajo riesgo: excluyendo la cardiopatía como factor de riesgo.
- ✓ Factores de riesgo de cardiopatías congénitas:

➤ Factores maternos:

- Presencia de diabetes gestacional y valor de hemoglobina glicosilada.
- Presencia de diabetes pregestacional y valor de hemoglobina glicosilada.
- Fenilcetonuria.
- Lupus eritematoso sistémico u otras conectivopatías con positividad de anticuerpos.
- Consumo de fármacos relacionados con riesgo de cardiopatías congénitas: anticonvulsivantes, litio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ácido retinoico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y vitamina K.
- Consumo de alcohol durante el embarazo.

➤ Reproducción asistida y tipo de técnica realizada.

➤ Factores familiares:

- Antecedentes familiares de cardiopatía congénita y grado de parentesco con la persona afecta.
- Antecedentes familiares de síndromes relacionados con cardiopatías congénitas.

➤ Factores fetales:

- Presencia de otras anomalías anatómicas en ecografías realizadas en las revisiones obstétricas.
  - Presencia de cromosomopatías o alteraciones genéticas.
  - Aumento de la medición de la translucencia nucal en el primer trimestre de gestación.
  - Ausencia o inversión del flujo en el ductus venoso.
  - Anomalías del cordón umbilical.
  - Presencia de hidrops fetal.
- ✓ Triple screening en el primer trimestre de gestación alterado.
- ✓ Realización de amniocentesis. Están también recogidos los casos de gestantes que rechazan la realización de amniocentesis a pesar de ofrecersela por parte de obstetricia.
- ✓ Interrupción voluntaria del embarazo.
- ✓ Muerte fetal.

#### **4.2.3. Características de la ecocardiografía.**

- ✓ Tipo de cardiopatía congénita diagnosticada según la clasificación de EUROCAT (guía 1.4, 2013).
- ✓ Semanas de edad gestacional a las que se realiza la primera ecocardiografía fetal.
- ✓ Tipo de cardiopatía congénita sospechada en la ecografía realizada por el obstetra.
- ✓ Concordancia entre la ecografía realizada por el obstetra y la ecocardiografía fetal.

#### **4.2.4. Características del parto y del recién nacido.**

- ✓ Sexo del recién nacido.
- ✓ Peso al nacimiento.
- ✓ Test de APGAR al minuto y a los 5 minutos.
- ✓ Tipo de parto: eutóxico, instrumentado o cesárea.
- ✓ Semanas de edad gestacional (SEG) a las que tiene lugar el parto.

- ✓ Centro donde tiene lugar el parto.
- ✓ Necesidad de ingreso al nacimiento y motivo del ingreso.
- ✓ Cardiopatía congénita diagnosticada al nacimiento mediante ecocardiografía realizada por un cardiólogo pediátrico.
- ✓ Concordancia entre la cardiopatía hallada al nacimiento y la diagnosticada mediante ecocardiografía fetal.
- ✓ Otros diagnósticos del recién nacido asociados.
- ✓ Traslado a otro centro tras el nacimiento.
- ✓ Tratamiento requerido: tratamiento médico, cateterismo o cirugía.

Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio estadístico se utilizó el programa Stadistical Package for the Social Sciencers (SPSS) versión 22.0. para Microsoft.

El límite mínimo de significación estadística aceptado en todo el cálculo estadístico ha sido del 95% ( $p < 0,05$ ).

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron en forma de media aritmética y mediana, con desviaciones estándar y rango y las variables cualitativas en frecuencia y porcentaje.

## 5. RESULTADOS.

Durante los años 2013 y 2014 acudieron a la consulta de Cardiología Pediátrica 481 gestantes para realización de ecocardiografía fetal. En 68 (14,1%) se encontró una malformación cardiaca durante la exploración.

El estudio se ha realizado con las 68 gestantes en las que se detectó cardiopatía congénita fetal y con los 51 recién nacidos vivos de esas gestaciones.

### 5.1. CARACTERISTICAS DE LAS GESTANTES.

La muestra está formada por gestantes remitidas para valoración mediante ecocardiografía fetal. La mayor parte de ellas (76,5%) fueron remitidas desde el Servicio de Obstetricia del HUMS de Zaragoza y un 14,7% por el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU). El 8,8% restante corresponde a otros centros: Hospital San Jorge de Huesca, Hospital de Barbastro, Hospital de Alcañiz y Hospital San Pedro de Logroño (Figura 5.1).

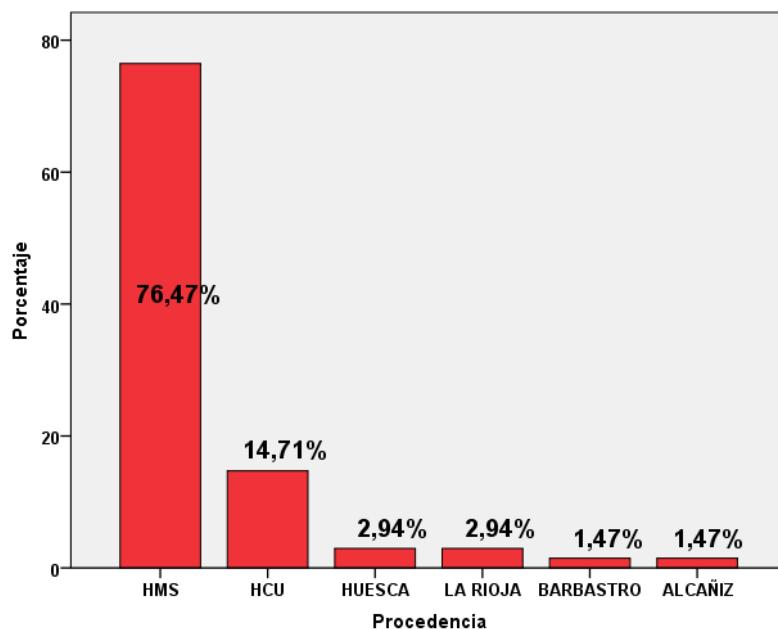


Figura 5.1. Centros de procedencia de las gestantes estudiadas. (N=68).  
HMS: Hospital Miguel Servet, HCU: Hospital clínico universitario Lozano Blesa.

La edad de las gestantes de la muestra está comprendida entre los 18 y 48 años, con una media de edad de  $32,5 \pm 5,0$  años. La mayor parte de las gestantes estaban comprendidas entre 28 y 38 años, con una frecuencia del 75%. El 14,7% eran

menores de 28 años y el 10,3% mayores de 38 años. La distribución de las gestantes según la edad en años se muestra en la Figura 5.2.

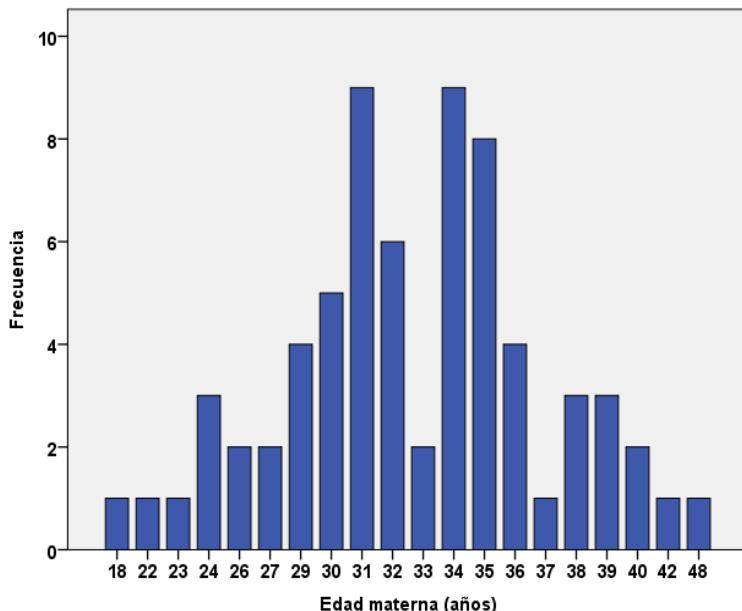


Figura 5.2. Distribución de las gestantes según la edad en años.

En el grupo de gestantes de más de 38 años encontramos un caso de tetralogía de Fallot (IVE, estudio genético desconocido al no disponer de datos sobre su amniocentesis), un caso de DSVD y otro de atresia mitroaortica, ambos fallecidos en periodo neonatal. El resto de cardiopatías que encontramos en las gestantes de mayor edad son una CIA, una tetralogía de Fallot, una coartación de aorta, una estenosis pulmonar y un CAV. No encontrándose relación entre muerte neonatal y edad avanzada materna ( $p=0,513$ ).

En cuanto al IMC encontramos una media de  $24,3 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$  con un mínimo de  $17,2 \text{ kg/m}^2$  y un máximo de  $41,2 \text{ kg/m}^2$ . Se dividió la muestra en 3 grupos según el IMC materno: grupo con normopeso ( $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $\geq 25-30 \text{ kg/m}^2$ ) y obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). El 41,5% de las gestantes tenían  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , de ellas el 31,7% correspondía a  $\text{IMC} \geq 25 \text{ y } < 30 \text{ kg/m}^2$  y el 9,8% a  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ . El 58,5% de ellas tenían normopeso. No se ha encontrado relación entre la gravedad o el tipo de la cardiopatía y el grupo según IMC ( $p=0,631$  y  $p=0,406$  respectivamente).

El 82,4% de los pacientes fueron de raza caucásica, siendo el 17,8 % de ellas procedentes de Europa del Este. El 8,8% de los pacientes eran del Norte de África, el 4.4% Subsaharianas, el 2.9% Latinoamericanas y el 1.5% Orientales (Figura 5.3).

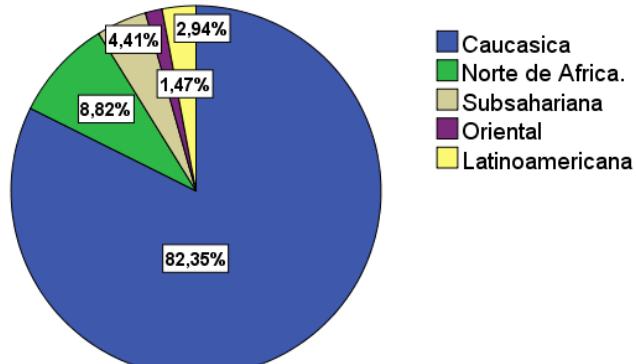


Figura 5.3. Porcentaje de las gestantes según etnia. (N=68).

En las gestantes no caucásicas de nuestra muestra encontramos: tres tetralogías de Fallot (una gestante latinoamericana, una del norte de África y una oriental), tres coartaciones de aorta (dos subsaharianas y una del norte de África), tres defectos del septo auriculoventricular (una subsahariana y dos del norte de África), una CIV (latinoamericana), una atresia pulmonar (norte de África), un ventrículo único (subsahariana).

En el 55,4% de los casos se trataba de la primera gestación, mientras que el 15,4% de las gestantes contaban con abortos previos, el 16,9% con hijos previos sanos y el 12,3% con abortos e hijos sanos previos (Figura 5.4). De las 18 pacientes que habían sufrido abortos previos, en el 31,3% fueron 2 abortos o más.

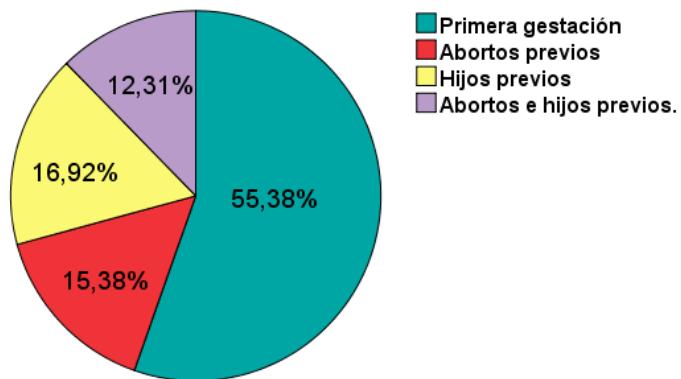


Figura 5.4. Porcentajes de las gestantes según antecedentes de gestaciones previas, abortos previos e hijos previos. (N=68).

## 5.2. CARACTERISTICAS DE LA GESTACIÓN.

La mayoría de las gestaciones (89,7%) fueron con feto único, mientras que en el 10,3% de los casos se trataba de un embarazo gemelar (Figura 5.5). El 29,4% de las gestantes se controlaban en la consulta de alto riesgo por algún factor de riesgo diferente a la cardiopatía.

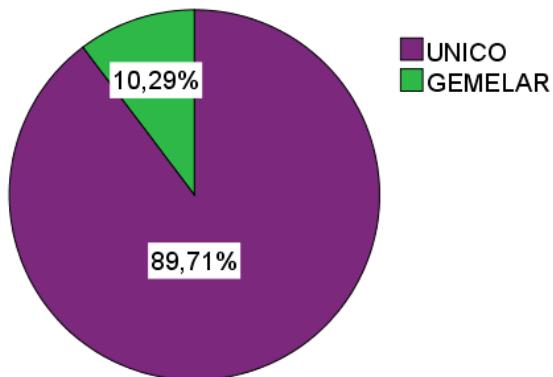


Figura 5.5. Porcentaje de gestaciones únicas o gemelares. (N=68).

### 5.2.1. Factores de riesgo de cardiopatía congénita.

Se han estudiado los factores de riesgo asociados a cardiopatía congénita en las gestantes. No se han encontrado casos de: fenilcetonuria, lupus eritematoso sistémico u otras conectivopatías con positividad de anticuerpos, consumo de fármacos relacionados con riesgo de cardiopatías congénitas, consumo de alcohol durante el embarazo, antecedentes familiares de cardiopatía congénita o síndromes relacionados con cardiopatías congénitas, ausencia o inversión del flujo en el ductus venoso o presencia de hidrops fetal.

En cuanto a la presencia de diabetes se ha encontrado un caso de diabetes pregestacional (diagnóstico prenatal de coartación de aorta, confirmándose al nacimiento únicamente hipoplasia de istmo aórtico), y 3 de diabetes gestacional (dos CIV no confirmadas postnatalmente y una anomalía de Ebstein).

7 de las gestantes, es decir, el 10,3% se sometieron a técnica de reproducción asistida, una de ellas a tratamiento de estimulación ovárica y las 6 restantes a fecundación in vitro (Figura 5.6).

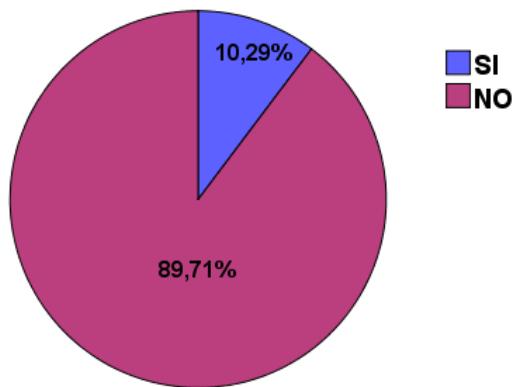


Figura 5.6. Porcentaje de gestaciones mediante técnicas de reproducción asistida. (N=68).

En el control obstétrico realizado a estas gestantes a la semana 12 de gestación (primer trimestre) se midió la TN. La mayor parte de nuestra muestra (90%) presentó una TN<3mm. El resto, un 3,3% entre 3 y 3,4 mm, un 3,3% entre 3,5 y 6 mm y el otro 3,3% mayor de 6 mm (Figura 5.7). Se ha encontrado relación estadísticamente significativa ( $p=0,030$ ) entre el aumento de medida de la TN y la asociación con malformaciones en otros sistemas anatómicos, pero no con asociación a alteraciones genéticas. En nuestra muestra, el 11,3% de las gestantes presentó un riesgo alto para cromosomopatías en el triple screening.

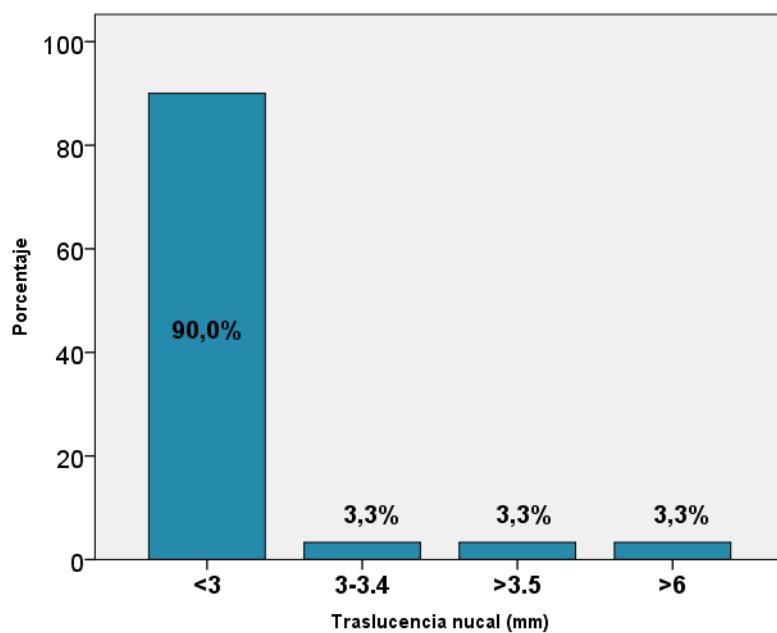


Figura 5.7. Porcentaje de medida de translucencia nucal. (N=60).

Tras estudiar el riesgo en el primer trimestre de gestación, el 44,1% de las gestantes se realizaron una amniocentesis para estudiar genéticamente al feto.

### 5.2.2. Malformaciones asociadas.

Se detectaron prenatalmente malformaciones no cardíacas asociadas en el 14,7% de las gestaciones (Figura 5.8).

En dos fetos únicamente se encontraron malformaciones musculoesqueléticas (labio leporino junto con pie zambo e hipoplasia de cubito y radio), en otros dos malformaciones gastrointestinales (atresia duodenal y onfalocele), en un feto malformaciones genitourinarias (hidronefrosis), en otro asociación entre malformaciones musculoesqueléticas y alteraciones del SNC (manos mal formadas junto con agenesia de cuerpo calloso), y por último, uno asociaba malformaciones gastrointestinales y genitourinarias (agenesia renal y hernia diafragmática, con sospecha de síndrome de Potter).

Únicamente se diagnosticó tras el nacimiento en estos pacientes una malformación asociada sin diagnóstico prenatal, una atresia esofágica.

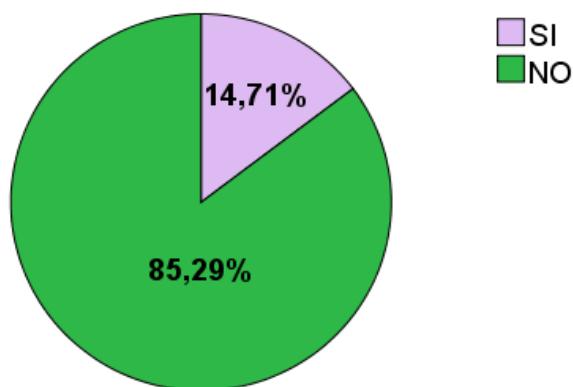


Figura 5.8. Porcentaje de fetos que asocian otras malformaciones. (N=68).

### 5.2.3. Cromosomopatías o alteraciones genéticas asociadas.

Se hallaron prenatalmente cromosomopatías o alteraciones genéticas mediante amniocentesis en el 10,3% de las gestaciones (Figura 5.9).

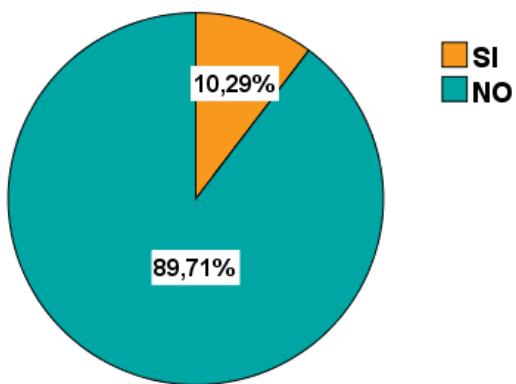


Figura 5.9. Porcentaje de fetos que asocian cromosomopatías o alteraciones genéticas. (N=68).

Las cromosomopatías o alteraciones genéticas detectadas son: trisomía 13, trisomía 21, delección 148 kb en región 1 par gen SHOX, macrodelección 18, CATCH 22 (microdelección 22q11), MUT c.742C>T gen FGFR3 y síndrome de microdelección 6q24-q25. Todas estas gestantes, excepto la que presentaba la delección en el gen SHOX, solicitaron la interrupción voluntaria del embarazo.

Tras el nacimiento se diagnosticaron 4 casos de trisomía 21 y uno de trisomía 13. Todas estas gestantes habían rechazado la realización de amniocentesis.

En la Tabla 5.1 se muestra la prevalencia de cromosomopatías, alteraciones genéticas y otras malformaciones asociadas.

	PRENATAL	POSTNATAL		
	Total de cardiopatías congénitas (casos, %).	Total de cardiopatías congénitas (casos, %).	Cardiopatías congénitas graves (casos, %).	Cardiopatías congénitas no graves (casos, %).
<b>Número total.</b>	68	51	24	27
<b>Asociación a otras malformaciones.</b>	10(14,7%)	7 (13,7%)	4 (16,7%)	3 (11,1%)
<b>Sistemas malformativos asociados.</b>				
<b>Musculoesquelético</b>	5(7,4%)	3(5,9%)	3 (12,5%)	0
<b>Genitourinario</b>	4(5,9%)	2 (3,9%)	0	2 (7,4%)
<b>Gastrointestinales</b>	4 (5,9%)	3(5,9%)	1 (4,2%)	2 (7,4%)
<b>SNC</b>	1 (1.5%)	1 (2%)	1(4,2%)	0
<b>Asociación a cromosomopatías detectadas prenatalmente</b>	7 (10,3%)	1 (2%)	1 (4.2%)	0
<b>Cromosomopatías asociadas.</b>	Trisomía 13, mut c.742C>T gen FGFR3,delección 148 KB en región1 par gen SHOX, trisomía 21, macrodelección 18, CATCH 22 (microdelección 22q11), sd microdelección6q 24-q25	Delección 148 KB en región 1 par gen SHOX	Delección 148 KB en región 1 par gen SHOX	
<b>Asociación a cromosomopatías no detectadas prenatalmente</b>		5 (9,8%)	5 (20,8%)	0
<b>Cromosomopatías asociadas.</b>		Trisomía 13,trisomía 21	Trisomía 13,trisomía 21	

Tabla 5.1. Prevalencia de cromosomopatías y alteraciones genéticas y malformaciones de otros sistemas asociadas a cardiopatías congénitas.

SNC: sistema nervioso central.

#### 5.2.4. Finalización de la gestación.

Del total de las 68 gestaciones de la muestra, el 76,5% (52 gestantes) finalizaron la gestación con un recién nacido vivo. El 20,6% acabó con una IVE, y el resto, un 2,9%, con una muerte fetal espontánea (Figura 5.10). En 6 de los 14 casos que solicitaron IVE se encontró alteración genética en la amniocentesis.

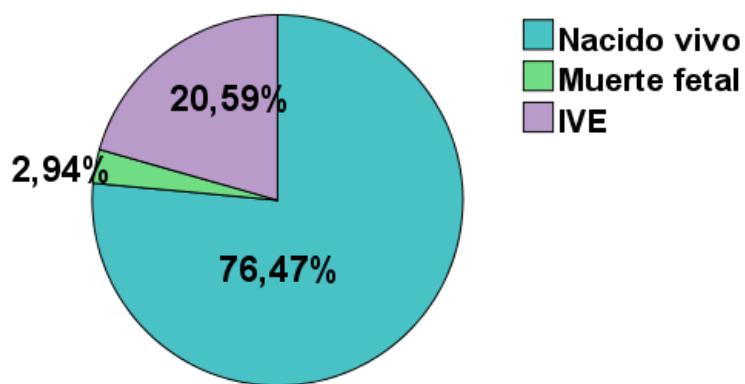


Figura 5.10. Porcentaje de gestantes que finalizaron la gestación con un recién nacido vivo, una muerte fetal o una interrupción voluntaria del embarazo. (N=68).  
IVE: interrupción voluntaria del embarazo.

Se ha estudiado si la decisión de solicitar una IVE está asociada con la etnia de la gestante sin encontrar asociación estadísticamente significativa ( $p=0,159$ ). Tampoco se encontró asociación significativa entre IVE y la presencia de otras alteraciones morfológicas ( $p=0,960$ ). Sin embargo, sí que se encuentra asociación estadísticamente significativa entre IVE y alteraciones genéticas asociadas ( $p=0,000$ ), encontrando un riesgo 39,7 veces mayor de que se produzca IVE si se encuentra alteración genética en la amniocentesis (OR 39,7 con IC 4,2-374,8).

#### 5.3. CARACTERISTICAS DE LA ECOCARDIOGRAFÍA.

Durante los dos años estudiados se realizó una ecocardiografía fetal a 68 gestantes con una media de edad gestacional en la primera visita de  $23 \pm 5$  semanas, con un mínimo de 13 semanas y un máximo de 36.

La cardiopatía congénita diagnosticada prenatalmente más prevalente fue las CIV con un 29.4% de los casos, seguido por la sospecha de coartación de aorta con un 16.2% y tetralogía de Fallot con un 11.8%.

En cuanto a la finalización de la gestación, las cardiopatías congénitas que con mayor frecuencia supusieron una IVE fueron la atresia pulmonar (100% de los casos), el corazón izquierdo hipoplásico (75%), el defecto septal auriculoventricular y el ventrículo único (50%). También se encontraron cardiopatías no complejas, como CIV y CIA, pero en estos casos se asociaban alteraciones genéticas.

Las dos únicas muertes intraútero estaban diagnosticadas prenatalmente de tronco arterial común y TGA asociada a gastosquisis.

Las cardiopatías congénitas confirmadas postnatalmente más prevalentes coinciden con las prenatales, la CIV con un 34,6% de los casos, seguido por la coartación de aorta con un 21,2% y la tetralogía de Fallot con un 11,5% de los casos.

Se han revisado las cardiopatías congénitas diagnosticadas postnatalmente que no contaban con diagnóstico prenatal. La mayoría (91,7%, 77 casos) son CIV de pequeño tamaño. También se han encontrado 3 casos de coartación de aorta (3,6%), 2 casos de drenaje venoso anómalo (2,4%), un caso de TGA (1,2%) y un caso de atresia pulmonar en una gestación múltiple (1,2%).

En la Tabla 5.2 se muestra la prevalencia de las distintas cardiopatías congénitas diagnosticadas prenatalmente y la forma de finalización de las gestaciones.

La prevalencia de cardiopatía grave considerándola aquella que precisó tratamiento médico, percutáneo y/o quirúrgico en época neonatal, ha sido del 35,3% (18 pacientes).

Se ha estudiado si la gravedad de la cardiopatía está asociada con la etnia de la gestante ( $p=0,079$ ), el antecedente de dos o más abortos previos ( $p=0,803$ ), las técnicas de reproducción asistida ( $p=0,565$ ), la edad materna ( $p=0,395$ ), el IMC materno ( $p=0,409$ ), la diabetes pregestacional (no se puede calcular  $p$ ), la medida de TN ( $p=0,339$ ), la asociación con otras malformaciones congénitas ( $p=0,565$ ) y la asociación con alteraciones genética, sin encontrar relación estadísticamente significativa en ningún caso.

Sin embargo, esto es diferente si se consideran cardiopatías graves, además de las que han necesitado tratamiento, aquellas que han supuesto una IVE o muerte fetal y estudiamos las mismas asociaciones. Encontramos que el riesgo de presentar cardiopatías congénitas graves es 2 veces mayor (IC 1,5-2,6) si se asocian alteraciones genéticas y esta asociación es estadísticamente significativa ( $P=0,011$ ). Tampoco se encuentran asociaciones con el resto de variables.

La concordancia entre la sospecha de cardiopatías en la ecografía realizada por el obstetra y la encontrada en la ecocardiografía fetal, ha sido del 74,2%. Las cardiopatías en las que no se encontró concordancia fueron: tronco arterial común, anomalía de Ebstein, atresia tricuspidea y dilatación idiopática de orejuela derecha. También se encontró una adecuada concordancia entre el diagnóstico prenatal y el postnatal, siendo del 100% en todas las cardiopatías excepto en CIV y coartación de aorta (Tabla 5.3).

CARDIOPATÍA CONGENITA	DIAGNOSTICO PRENATAL	IVE	MUERTE FETAL	RECIEN NACIDO VIVO
Corazón izquierdo hipoplásico	4(5,9%)	3 (75%)	0	1 (25%)
Tetralogía de Fallot	8(11,8%)	2(25%)	0	6 (75%)
Coartación de Aorta	11(16,2%)	0	0	11 (100%)
Defecto septal ventricular	20(29,4%)	2(10%)	0	18 (90%)
Tronco arterial común	1(1,5%)	0	1(100%)	0
Ventrículo único	2(2,9%)	1(50%)	0	1(50%)
Estenosis de la válvula pulmonar	2(2,9%)	0	0	2 (100%)
Defecto septal auricular	1(1,5%)	1 (100%)	0	0
Defecto septal auriculoventricular	7(10,3%)	2 (28,6%)	0	5(71.4%)
Transposición de grandes vasos	4(5,9%)	0	1 (25%)	3 (75%)
Atresia pulmonar	3(4,4%)	3 (100%)	0	0
Doble salida de ventrículo derecho	1(1,5%)	0	0	1 (100%)
Anomalía de Ebstein	2(2,9%)	0	0	2 (100%)
Atresia o estenosis tricuspidea	1(1,5%)	0	0	1 (100%)
Dilatación idiopática de orejuela derecha	1(1,5%)	0	0	1 (100%)
Total	68	14 (20,6%)	2 (3%)	52 (76,5%)

Tabla 5.2. Prevalencia de las cardiopatías diagnosticadas prenatalmente y la evolución de las gestaciones.  
IVE interrupción voluntaria del embarazo.

CARDIOPATÍA CONGENITA	CONCORDANCIA ENTRE DIAGNOSTICO OBSTÉTRICO Y ECOCARDIOGRAFÍA FETAL	CONCORDANCIA ENTRE ECOCARDIOGRAFÍA FETAL Y DIAGNÓSTICO PRENATAL
Corazón izquierdo hipoplásico	100%	100%
Tetralogía de Fallot	75%	100%
Coartación de Aorta	72.7%	45.5%
Defecto septal ventricular	75%	35%
Tronco arterial común	0%	-
Ventrículo único	100%	100%
Estenosis de la válvula pulmonar	100%	100%
Defecto septal auricular	100%	-
Defecto septal auriculoventricular	71.4%	100%
Transposición de grandes vasos	25%	100%
Atresia pulmonar	33.3%	-
Doble salida de ventrículo derecho	100%	-
Anomalía de Epstein	0%	100%
Atresia o estenosis tricuspidea	0%	100%
Dilatación idiopática de orejuela derecha	0%	100%
Total	74.2%	66.7%

Tabla 5.3. Porcentaje de concordancia entre los hallazgos en la ecografía morfológica obstétrica y en la ecocardiografía fetal, y entre la ecocardiografía fetal y la ecocardiografía postnatal.

#### **5.4. CARACTERISTICAS DEL RECIÉN NACIDO.**

De los 51 nacidos vivos de la muestra, el 55,8% son mujeres y el 44,2% varones. La mayoría de ellos, el 65,4% nació por parto eutócico. El 21,2% mediante cesárea, el 11,4% por parto instrumentalizado con ventosa y el 1,9% ayudado con kiwi. La media de semanas de gestación a las que tuvo lugar el parto fueron  $38,6 \pm 2,07$  SEG, con un mínimo de 31 y un máximo de 41 SEG. El peso al nacimiento tiene una media de  $3056,9 \pm 620$  gramos con un mínimo de 1320 y un máximo de 4160 gramos.

Únicamente un recién nacido precisó reanimación avanzada tras el parto, sin relación con su cardiopatía congénita (coartación de aorta), falleciendo a las pocas horas a consecuencia de una encefalopatía hipóxico-isquémica grave. Los recién nacidos fueron valorados en el test de APGAR con una media de 8,04 al minuto de vida y de 9,28 a los 5 minutos de vida.

Dependiendo de la gravedad esperada y de la necesidad de tratamiento, tras el diagnóstico, se decide el centro donde tendrá lugar el parto. En el 92,7% de los casos el parto se atendió en el HUMS. Un caso de diagnóstico prenatal de comunicación interventricular nació en el HCU y otro en el Hospital de Barbastro. Dos pacientes con diagnóstico prenatal de transposición de grandes arterias se remitieron para finalizar la gestación en el Hospital Sant Joan de Deu (HSJD) de Barcelona, centro de referencia para intervenciones de cardiopatías congénitas complejas, ante la necesidad de tratamiento quirúrgico inmediato tras el nacimiento con circulación extracorpórea.

De las cardiopatías estudiadas, todas excepto las CIV pequeñas o medianas y las CIA, ingresaron en la Unidad de Neonatal para control los primeros días de vida (78,4%) (Figura 5.11). De estos, 7 recién nacidos estaban diagnosticados prenatalmente de CIV, pero únicamente un paciente ingresó para controlar su evolución cardiológica por el tamaño del defecto septal. El resto ingresaron por prematuridad, ictericia y crisis de cianosis o distres respiratorio no relacionada con la cardiopatía. Un paciente con indicación de ingreso por sospecha de coartación de Aorta precisó ingreso en la Unidad de cuidados intensivos neonatal por encefalopatía hipóxico-isquémica secundaria al parto.

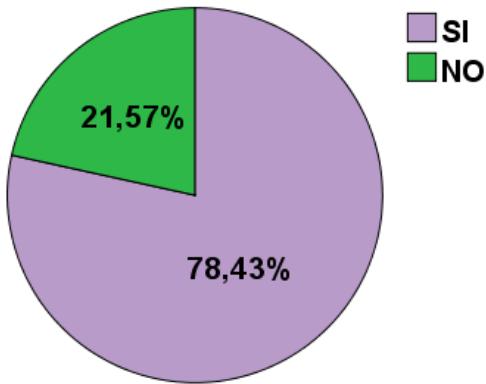


Figura 5.11. Porcentaje de recién nacidos que ingresaron al nacimiento. (N=51).

Tras el nacimiento únicamente dos pacientes fueron transladados a un hospital de referencia: una paciente con diagnóstico prenatal de coartación de aorta y CIV y una TGA no conocida prenatalmente. Ambos resultaron éxitus en periodo neonatal.

De los 51 pacientes nacidos vivos el 35,3 %, es decir, 18 pacientes, se trató (medica, percutánea o quirúrgicamente) de su cardiopatía en periodo neonatal (Figura 5.12).

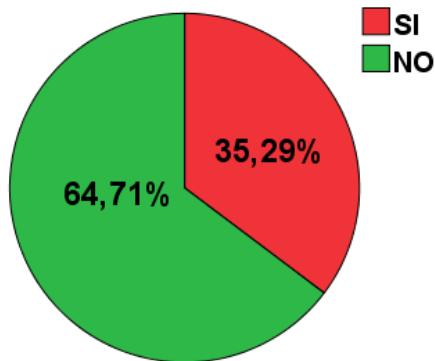


Figura 5.12. Porcentaje de recién nacidos con cardiopatía congénita tratados en periodo neonatal. (N=51).

El 55,6% de los pacientes únicamente recibieron tratamiento médico (dos Tetralogías de Fallot, dos CIV amplias, dos CAV completos, tres CAV parciales y una insuficiencia tricuspidea). Un único paciente, afecto de tetralogía de Fallot grave se trató médica y precisó la realización de una fístula de Blalock-Taussig, falleciendo tras la intervención. Dos pacientes, una tetralogía de Fallot y una atresia tricuspidea recibieron tratamiento médico y realización de cateterismo percutáneo. Los dos pacientes que únicamente fueron sometidos a intervención quirúrgica correctora, eran transposiciones de grandes arterias, y se intervinieron en el HSJD de Barcelona

tras el parto. Tres pacientes, una coartación de aorta y dos estenosis pulmonares solo fueron sometidos a tratamiento percutáneo (Figura 5.13).

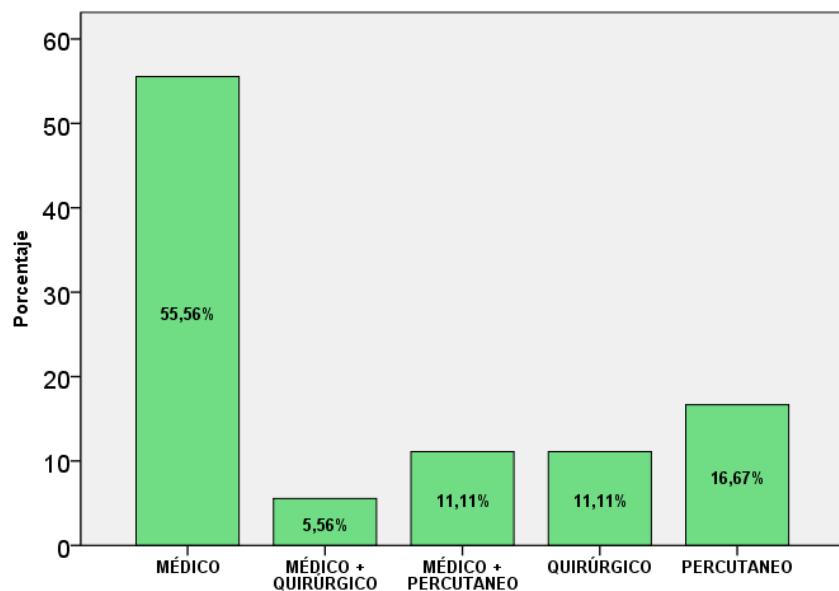


Figura 5.13. Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento médico, percutáneo y/o quirúrgico en periodo neonatal.  
(N=18).

## **6. DISCUSIÓN.**

### **6.1. CARACTERISTICAS DE LAS GESTANTES.**

Durante los años 2013 y 2014 se realizó una ecocardiografía fetal avanzada a 481 gestantes que fueron consideradas de elevado riesgo de cardiopatía fetal, esto supone aproximadamente un 2% del total de embarazadas en esos años según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) (39). En el 14,1% de los fetos estudiados se detectó alguna alteración cardiaca. Aunque este porcentaje parece mucho mayor al descrito en la población general (0,8-1%) (5, 7, 10) si consideramos el total de nacimientos en nuestra comunidad en esos años, vemos que la tasa de incidencia de cardiopatía es similar y que estaría en torno al 0,7 por cada 1000 nacidos vivos en nuestro hospital, a los que habría que sumar cardiopatías leves que se siguen en otros centros.

La edad media de las pacientes de nuestra muestra (32,5 años) coincide con la edad descrita por otros grupos de trabajo españoles y estadounidenses en gestantes cuyos fetos presentaron cardiopatía y no difiere de la edad media del total de embarazadas en España en la etapa del estudio (32,1 años). (11 36, 39) El aumento de la edad materna parece estar asociado con ciertas malformaciones cardíacas congénitas como los defectos septales, la tetralogía de Fallot, la coartación de la aorta y la estenosis pulmonar valvular (8). En nuestro caso, en el grupo de gestantes de más de 38 años encontramos un caso de tetralogía de Fallot (IVE), un caso de doble salida del ventrículo derecho y otro de atresia mitroaórtica, ambos fallecidos en periodo neonatal. El resto de cardiopatías que encontramos en este grupo etario coinciden con las descritas en la literatura. No se ha encontrado mayor riesgo de muerte neonatal en gestantes de mayor edad.

Un 82,4% de las mujeres estudiadas fueron caucásicas, tasa similar a la del total de embarazadas autóctonas en esa etapa (39). Ciertos trabajos defienden la existencia de diferencias significativas en la incidencia de algunos tipos de cardiopatías congénitas según la etnia a la que pertenecen. La mejor documentada es la elevada proporción de defectos septales ventriculares que se encuentran en China y Japón (alrededor de 35% frente al 5% en los caucásicos). También se ha descrito una mayor incidencia de la tetralogía de Fallot en Malta, y de estenosis de aorta y coartación de aorta en caucásicos frente a subsaharianos y población hispana (7). Para poder

estudiar estas asociaciones en nuestra muestra sería preciso un mayor tamaño muestral.

El porcentaje de gestantes con IMC en rango de sobrepeso u obesidad (41,5%) es mayor que el encontrado en gestantes con fetos sanos en Aragón (27,1% en el año 2009) (37). Teniendo en cuenta estos datos podría existir una asociación estadísticamente significativa entre IMC y presencia de cardiopatía congénita. Existen varios trabajos que apoyan la relación entre obesidad y aumento de riesgo de cardiopatías congénitas (10). El estudio de Botto et al. realizado en población estadounidense asocia un menor riesgo de cardiopatías congénitas no sindrómicas en mujeres con una dieta de mayor calidad durante el año previo al embarazo. La asociación más fuerte entre dieta y cardiopatía congénita se encontró con la tetralogía de Fallot (38). En nuestro caso no se ha encontrado relación entre tipo de cardiopatía o gravedad de la misma con el índice de masa corporal pero llama la atención que casi la mitad de mujeres de la muestra presentan un IMC elevado.

En el 55,4% de los casos se trataba de la primera gestación, encontrando en el resto de gestantes antecedentes de hijos previos o abortos. La bibliografía hace referencia a mayor prevalencia de cardiopatías congénitas cuando existe antecedente de dos o más gestaciones (10).

## **6.2. CARACTERISTICAS DE LA GESTACIÓN.**

En nuestra muestra, encontramos 7 gestaciones gemelares (10,3%). Esta prevalencia es mucho más alta que la encontrada en la población general en diferentes lugares del mundo. En España, según el INE en el año 2013 el 2,12% de las gestaciones fueron dobles y en la comunidad autónoma de Aragón el 2,61% (39). Estos datos se asemejan a los de Méjico, 1,2% (40) y Estados Unidos, 3% (41).

Los embarazos gemelares, sobre todo los monocoriales, tienen mayor prevalencia de malformaciones congénitas, incluidas las cardíacas, que los embarazos únicos. Algunos estudios hablan de un prevalencia de cardiopatías congénitas en gemelos monocoriales del 4%, frente al 0,8-1% observado en la población general (10, 42, 43). Esta asociación entre gestación doble y cardiopatía congénita tiene importantes implicaciones clínicas ya que se espera un incremento importante de embarazos gemelares debido al aumento de las técnicas de reproducción asistida (44).

Actualmente, se estima que más de 100.000 niños nacen anualmente en el mundo con la ayuda de cualquiera de las técnicas de reproducción asistida, lo que en los

países desarrollados representa entre el 1 y el 4% de los recién nacidos. En la muestra estudiada el porcentaje de estas gestantes supera el 10%, lo que hace sospechar que puede existir alguna asociación entre la presencia de cardiopatía fetal y estas técnicas de reproducción. Existe controversia sobre la asociación entre los defectos congénitos y las técnicas de reproducción asistida. Numerosos estudios han concluido que no hay una evidencia de dicha asociación (45, 46), mientras que otros han puesto de manifiesto un incremento de anomalías cromosómicas y de malformaciones congénitas cardíacas y de otros sistemas (SNC, intestinales, nefrourológicos, osteomusculares) (47, 48).

Pocos estudios han evaluado específicamente el riesgo de defectos congénitos cardíacos en gestaciones debidas a técnicas de reproducción asistida. Estos estudios han encontrado un riesgo aumentado entre el 30 al 50 %, que varía dependiendo del tipo de cardiopatía congénita y la técnica utilizada (49). En particular, un estudio reciente que evalúa el riesgo para cuatro cardiopatías (TGA, corazón izquierdo hipoplásico, coartación de la aorta y la tetralogía de Fallot) encontró un riesgo mayor de tetralogía de Fallot en las gestaciones sometidas a técnicas de reproducción asistida. Por el contrario, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con los otros tres defectos examinados (50). En nuestra muestra no hemos encontrado ningún caso de tetralogía de Fallot en las gestaciones por técnicas de reproducción asistida, siendo muy variables las cardiopatías encontradas.

Otro aspecto destacable de las cardiopatías congénitas en vida prenatal es su alta asociación a cromosomopatías y otras malformaciones congénitas. En la muestra se detectaron malformaciones no cardíacas asociadas en el 14,7% de las gestaciones. La asociación descrita por los diferentes trabajos publicados es muy variable, desde 11,5% (11, 51, 52) hasta 67% (51), siendo más concordante nuestro resultado con los trabajos con menor tasa de asociación. Los sistemas afectados son similares a los descritos por otros autores, encontrando en nuestro estudio un porcentaje de afectación musculoesquelética (7,4%) algo mayor que en otros trabajos y menos alteraciones gastrointestinales (5,9%) y del SNC (1,5%) (52).

También se ha detectado una tasa baja de alteraciones genéticas asociadas, siendo del 10,3%. Existe menos variación en la tasa descrita por la literatura estando entre 11 y 38 % (11, 51-53). Este dato se ve influenciado por el porcentaje de gestantes que han rechazado la realización de amniocentesis. Se debería ampliar el seguimiento de los recién nacidos para saber si asocian alteraciones genéticas, ya que únicamente se han recogido datos del periodo neonatal, llegando al diagnóstico de 5 cromosomopatías no conocidas. Se conocen alteraciones genéticas responsables de

síndromes que asocian cardiopatías complejas como puede ser la trisomía 21 (CAV) o el catch 22 (alteraciones conotruncales), pero todavía no se conoce bien la genética de las cardiopatías congénitas no asociadas a síndromes (31). En nuestro estudio se ha encontrado relación entre la presencia de alteraciones genéticas y la gravedad de la cardiopatía (las que necesitan tratamiento o son causa de IVE o muerte fetal).

Estos hallazgos apoyan que ante la identificación de determinadas cardiopatías congénitas, sea necesario realizar una adecuada exploración ecográfica del resto de los sistemas morfológicos fetales y la evaluación de un cariotipo fetal, ya que el principal factor pronóstico de las cardiopatías congénitas en vida intrauterina es su asociación o no a otras malformaciones o cromosomopatías (53).

El diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas, sobre todo las mayores, es una información importante para la toma de decisiones por parte de los padres sobre la evolución de la gestación (54). El 20,6% de las gestantes de la muestra finalizaron la gestación con una IVE, cifra similar a la encontrada por otros autores (11, 51). Se ha estudiado la asociación de la decisión de solicitar una interrupción voluntaria del embarazo con la etnia de la gestante, la presencia de otras alteraciones morfológicas y el diagnóstico de alteraciones genéticas, encontrándose asociación estadísticamente significativa únicamente con la última. Esto se refleja en el trabajo realizado por Sainz et al. donde encuentran un aumento de tasa de IVE cuando se asocia a otras malformaciones o alteraciones genéticas de hasta el 68% (11).

#### **6.2.1. Factores de riesgo de cardiopatía congénita.**

Se han estudiado los factores de riesgo asociados a cardiopatía congénita en las gestantes. No se han encontrado casos de: fenilcetonuria, lupus eritematoso sistémico u otras conectivopatías con positividad de anticuerpos, consumo de fármacos relacionados con riesgo de cardiopatías congénitas, consumo de alcohol durante el embarazo, antecedentes familiares de cardiopatía congénita o síndromes relacionados con cardiopatías congénitas, ausencia o inversión del flujo en el ductus venoso o presencia de hidrops fetal en las gestantes en las que se detectó cardiopatía fetal. Se ha encontrado un caso de diabetes pregestacional, y tres de diabetes gestacional. En la literatura, la diabetes pregestacional se ha relacionado en un aumento de cardiopatías congénitas, aumentando el riesgo hasta 5 veces en las gestantes diabéticas (13).

Existen multitud de trabajos que defienden el aumento de riesgo de cardiopatía congénita en el feto ante la presencia de cualquiera de estos factores durante la gestación (17- 28, 30). Destaca la revisión realizada por la AHA en 2014 donde se recoge toda esta información (13). Sería necesario ampliar la muestra para poder estudiar la presencia de estos factores en nuestra población ya que no se han encontrado casos entre las gestantes estudiadas.

En cuanto a la translucencia nucal el 90% de nuestra muestra presentó una TN <3 mm. El resto, un 3,3% entre 3 y 3,4 mm, un 3,3% entre 3,5 y 6 mm y el otro 3,3% mayor de 6 mm. El aumento en la TN se correlaciona con un aumento del riesgo de aneuploidía y otras malformaciones (29). En nuestro estudio, aunque se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre el aumento de medida de la TN y la asociación con malformaciones en otros sistemas anatómicos no se ha encontrado con asociación a alteraciones genéticas.

### **6.3. CARACTERISTICAS DE LA ECOCARDIOGRAFIA.**

En nuestra muestra la cardiopatía congénita más prevalente diagnosticada tanto prenatalmente, como postnatalmente (con y sin diagnóstico prenatal) fue el defecto septal ventricular. Estas cardiopatías coinciden con las confirmadas postnatalmente. La mayoría de cardiopatías diagnosticadas tras el nacimiento que no contaban con diagnóstico prenatal son CIV de pequeño tamaño y coartaciones de aorta, esto es esperable debido a la dificultad de diagnosticar prenatalmente ambas entidades.

Las cardiopatías más frecuentes en la muestra coinciden con las encontradas por otros autores en diferentes lugares del mundo, aunque las prevalencias encontradas por cada uno de ellos difieren entre sí, posiblemente por los diferentes criterios de inclusión en cuanto a casos de cardiopatía grave con IVE o la exclusión de casos considerados leves. En Canadá Liu et al. también encuentra que la cardiopatía más prevalente es la CIV seguida de la coartación de aorta (10). Hoffman et al. También afirma que los defectos del septo ventricular son los más prevalentes, y que incluso tienden a subestimarse al omitirse los defectos de pequeño tamaño y los que curan precozmente de forma espontánea en algunos trabajos. Tras esta cardiopatía se encuentran los defectos del tabique interauricular y la coartación de aorta, y posteriormente la tetralogía de Fallot y la TGA (7). En Dinamarca, Oyen et al. defiende que los defectos septales son los más comunes, comprendiendo casi un tercio de todas las cardiopatías congénitas. Las alteraciones que ocupan el segundo lugar son

las conotruncales, dentro de la que se incluyen la tetralogía de Fallot (55). En nuestra muestra no se tuvieron en cuenta los defectos septales auriculares detectados postnatalmente ya que el diagnóstico prenatal es muy difícil debido a la presencia del foramen oval permeable en la vida fetal, por lo que nuestros resultados son superponibles a los anteriores.

Se ha encontrado una tasa de diagnóstico prenatal por ecocardiografía fetal del 100% en todas las cardiopatías excepto en la CIV, la coartación de aorta, el drenaje venoso anómalo, la TGA y la atresia pulmonar, además de una buena concordancia entre la tasa de diagnóstico por parte de la Unidad de Obstetricia y la de Cardiología Pediátrica. Estos datos son mejores que los descritos por la literatura, ya que hace referencia a una tasa de diagnóstico prenatal por ecocardiografía mayor del 50% para la hipoplasia de ventrículo izquierdo, el ventrículo único o la anomalía de Ebstein, y menor del 20 % para la TGA, la tetralogía de Fallot o el tronco arterial común. La tasa de diagnóstico de defectos septales ventriculares en la muestra estudiada (35%) se aproxima a la descrita por la literatura actual que también es menor al 20% (56). En el caso de las CIV y las coartaciones de aorta, algunos autores afirman que son las cardiopatías con más falsos positivos, ya que muchas de ellas son evolutivas en vida fetal o su diagnóstico prenatal se basa solo en signos indirectos (11, 57). Como ya hemos comentado anteriormente, la mayoría de las cardiopatías sin diagnóstico son CIV de pequeño tamaño que no precisan tratamiento de ningún tipo, sin empeorar el pronóstico por la falta de diagnóstico precoz.

En estudios descriptivos sobre las tasas de detección y los factores de riesgo para la detección prenatal en Estados Unidos se llega a la conclusión de que allí además del tipo de cardiopatía congénita, el nivel socioeconómico de los padres parece ser un factor clave para el diagnóstico prenatal ya que un nivel socioeconómico elevado favorece la accesibilidad a las consultas de ecocardiografía fetal (36). En nuestro medio, no objetivamos estas diferencias dado la universalidad de la asistencia médica.

La identificación de las cardiopatías congénitas es uno de los principales objetivos de la ecocardiografía morfológica obstétrica entre las 18 y 22 semanas de gestación. Cuando se detecta una alteración se remite para valoración ecocardiográfica por un cardiólogo pediátrico experimentado. En las 68 gestantes estudiadas se realizó la primera ecocardiografía fetal con una media de  $23 \pm 5$  (13-36) SEG y una moda de 20. La mayoría de los estudios sobre detección de cardiopatías no especifican las semanas de gestación a las que se realiza la ecocardiografía. Un trabajo realizado en población danesa si concreta la valoración cardiológica entre las 14 y 21 semanas (58), algo inferior a la nuestra. Por otro lado se encuentran los estudios realizados en

población estadounidense con una edad gestacional relativamente avanzada lo que tiene implicaciones importantes con respecto a la posibilidad de los padres para interrumpir el embarazo en presencia de cardiopatía congénita grave (36). Además, la falta de diagnóstico prenatal tiene consecuencias económicas y sanitarias en época postnatal (59). La identificación de las cardiopatías congénitas de forma prenatal consigue: evitar el traslado del recién nacido con cardiopatía congénita graves, planificar el nacimiento y, por lo tanto, el tratamiento precoz, disminuir la necesidad de la ventilación mecánica, utilización de fármacos vasopresores, inotrópicos y prostaglandinas e incluso mejorar la morbimortalidad de algunas cardiopatías congénitas (60).

#### **6.4. CARACTERISTICAS DEL RECIEN NACIDO.**

Nuestra muestra se compone de 51 nacidos vivos. La media de semanas de gestación a las que tuvo lugar el parto fueron  $38,6 \pm 2,07$  SEG, con un mínimo de 31 y un máximo de 41 SEG. El peso al nacimiento tiene una media de  $3056,9 \pm 620$  gramos con un mínimo de 1320 y un máximo de 4160 gramos. Estos hallazgos difieren con los encontrados con la bibliografía actual en la que se encuentra en los recién nacidos con cardiopatías congénitas una edad gestacional y un peso al nacimiento menores que los encontrados en la población general (8).

Dos gestantes con diagnóstico prenatal fetal de TGA fueron remitidas al HSJD de Barcelona para finalizar la gestación con excelentes resultados. Encontramos un caso de TGA sin diagnóstico prenatal que se remitió al Hospital Gregorio Marañón tras el diagnóstico al nacimiento falleciendo tras la intervención. La bibliografía disponible defiende que una adecuada gestión de la derivación y el transporte de los recién nacidos con cardiopatías mejora su morbilidad, pero para ello hace falta tener una adecuada tasa de detección prenatal de cardiopatías congénitas (61).

En nuestra muestra encontramos una tasa de mortalidad prenatal, incluyendo muerte espontánea e interrupción voluntaria del embarazo de 23,5%, cifra menor que la que describen otros trabajos (62,63). Si hablamos de mortalidad postnatal, en el primer mes de vida, encontramos en nuestra población estudiada una mortalidad del 11,8%, mucho menor que la que presentan otros autores (alrededor de 44%). aunque hay que tener en cuenta que algunos de ellos no incluyen solo el periodo neonatal (63,64).

El conocimiento de todos los datos aportados por este trabajo nos permite saber la situación actual del diagnóstico de cardiopatías congénitas en nuestra comunidad autónoma, ya que el HUMS es el único centro público de la comunidad que cuenta con un equipo de ecocardiografía fetal, y conocer las características de estas gestantes y sus recién nacidos.

## **6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

La principal limitación del estudio es el insuficiente tamaño muestral. Esto hace difícil estudiar algunos de los objetivos del trabajo, como la influencia de los factores de riesgo en la aparición de cardiopatías congénitas o en su gravedad.

También dificulta el trabajo la ausencia de algunos datos de las gestantes en las historias clínicas. Se han revisado tanto la historia electrónica como la de papel sin poder encontrar todo lo necesario, concretamente datos como el consumo de alcohol o el uso de técnicas de reproducción asistida raramente están especificadas en la historia. Un factor que influye en la falta de información es el control de la gestación en clínicas privadas en algunas gestantes. En algún caso, incluso el parto se produjo fuera del sistema nacional de salud, por lo que resulta difícil poder conocer la evolución de la gestación.

Por otra parte, únicamente se han analizado casos afectos de cardiopatía. Esto impide poder realizar análisis comparativos entre las gestantes con fetos afectos y las gestantes con fetos sanos. Esto sería de gran utilidad para poder conocer los factores que influyen en la aparición de cardiopatías congénitas y como lo hacen.

Consideramos una limitación de nuestro trabajo el que el seguimiento de los recién nacido se lleve a cabo durante el periodo neonatal únicamente. Esto dificulta poder conocer la evolución de estos pacientes e incluso, detectar todos los casos de cardiopatía congénita no diagnosticadas prenatalmente. La mayoría de alteraciones no detectadas son CIV de pequeño tamaño que no causaran problemas durante el periodo neonatal y presentarán signos, como por ejemplo un soplo, que permitirá su detección postnatalmente. Al no realizar el seguimiento más allá del periodo neonatal se han perdido todos los defectos que no presenten clínica en el primer mes de vida. Además tampoco tenemos constancia de las cardiopatías diagnosticadas postnatalmente en otros hospitales o en clínicas privadas.

Por último, tampoco se han revisado los casos de cardiopatía congénita diagnosticados por la Unidad de Obstetricia y que interrumpen la gestación antes de

ser vistos por Cardiología Pediátrica. Además, es posible que estas cardiopatías sean graves y se asocien a otras malformaciones o a alteraciones genéticas.

## **7. FUTURAS INVESTIGACIONES.**

Este trabajo ayuda a describir las cardiopatías congénitas diagnosticadas mediante ecocardiografía fetal, sin embargo, como se ha comentado, algunas cardiopatías se han perdido. Para conocer más a fondo la prevalencia de las diferentes cardiopatías en Aragón, sería necesario aumentar el tamaño muestral realizando un estudio multicéntrico que permitiese recolectar datos de las cardiopatías diagnosticadas en todos los Hospitales de Aragón, tanto públicos como privados.

Además de conocer la prevalencia de las cardiopatías sería de gran interés conocer la evolución a lo largo del tiempo de los pacientes afectos de cardiopatías. Para ello haría falta alargar el periodo de seguimiento. Los resultados podrían ayudar a planificar la asistencia sanitaria cardiológica en función de la incidencia de cardiopatías congénitas en la comunidad autónoma de Aragón. Conociendo, además, cuál puede ser la frecuencia aproximada de los diversos grupos de cardiopatías, en especial de las graves. Sería de gran ayuda para calcular los recursos humanos y técnicos necesarios.

Uno de los objetivos más interesantes del trabajo es el análisis de la influencia de los factores de riesgo de cardiopatías congénitas. Aunque existen multitud de estudios a nivel mundial sobre este aspecto, sería útil conocer las peculiaridades en nuestra población para poder poner en marcha campañas preventivas como por ejemplo un programa preventivo previo al embarazo con modificaciones de los hábitos dietéticos. Posteriormente se debería valorar si de esta forma disminuye la incidencia de cardiopatías congénitas. Eliminando los factores de riesgo podría disminuirse la prevalencia de cardiopatías congénitas y por lo tanto toda la morbi-mortalidad que provocan. Es necesario diseñar un estudio con controles sanos para poder comparar los factores de riesgo entre ellos y con pacientes afectos.

## **8. CONCLUSIONES**

- ❖ Durante los años 2013 y 2014, se ha encontrado una elevada incidencia de cardiopatías congénitas en las gestantes de riesgo atendidas en la consulta de ecocardiografía fetal.
- ❖ Las características de las gestantes de la población estudiada coinciden con las encontradas en trabajos realizados en otros lugares del mundo.
- ❖ En las gestantes estudiadas se ha observado un porcentaje de sobrepeso y obesidad significativamente mayor que el encontrado en la población de gestantes aragonesas sin factores de riesgo.
- ❖ Se ha objetivado que un porcentaje importante de los fetos con cardiopatía son producto de un embarazo múltiple.
- ❖ El riesgo de interrupción voluntaria del embarazo se incrementa de forma significativa si además de cardiopatía congénita el feto presenta alteraciones genéticas asociadas.
- ❖ En los recién nacidos no se ha encontrado un elevado porcentaje de prematuridad y bajo peso. Sin embargo, gran parte de ellos han precisado tratamiento en periodo neonatal.
- ❖ Las cardiopatías congénitas más prevalentes diagnosticadas prenatalmente son el defecto septal ventricular, la coartación de aorta y la tetralogía de Fallot. Estos diagnósticos también son los más confirmados tras el nacimiento.
- ❖ Las cardiopatías que más frecuentemente encontramos sin diagnóstico prenatalmente son el defecto del septo interventricular de pequeño tamaño, seguido de coartación de aorta, drenaje venoso anómalo y transposición de grandes arterias.
- ❖ La concordancia entre la sospecha de cardiopatías en la ecografía realizada por el obstetra y la encontrada en la ecocardiografía fetal, es muy elevada en nuestro hospital así como la concordancia entre el diagnóstico prenatal y el postnatal.

## **9. BIBLIOGRAFÍA.**

1. Smith CCh. Physiologic transition from intrauterine to extrauterine life. In: Uptodate, Kim MD (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 2014.
2. Noori S, Wlodaver A, Gottipati V, McCoy M, Schultz D, Escobedo M. Transitional changes in cardiac and cerebral hemodynamics in term neonates at birth. *J Pediatr.* 2012;160(6):943-948.
3. Soothill PW, Nicolaides KH, Rodeck CH, Gamsu H. Blood gases and acid-base status of the human second-trimester fetus. *Obstet Gynecol.* 1986;68(2):173-176.
4. Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet.* 2010;375(9715):649-656.
5. The status of health in the European Union: congenital malformations. EUROCAT. Special Report [consultado 20 Marzo 2015]. Disponible en: [Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/content/Stat-Mon-Report-2012.pdf>]
6. Kuehl KS, Loffredo CA, Ferencz C. Failure to diagnose congenital heart disease in infancy. *Pediatrics.* 1999;103:743.
7. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890–1900.
8. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr.* 2008;153(6):807-813.
9. Wu MH, Chen HC, Lu CW, Wang JK, Huang SC, Huang SK. Prevalence of congenital heart disease at live birth in Taiwan. *J Pediatr.* 2010;156(5):782-785.
10. Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, Rouleau J, Van den Hof M, Sauve R, et al. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circulation.* 2013;128(6):583-589.
11. Sainz JA, Zurita MJ, Guillen I, Borrero C, García-Mejido J, Almeida C, et al. [Prenatal screening of congenital heart defects in population at low risk of congenital defects. A reality today]. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(1):27-34.
12. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, Thieulin AC, Jouannic JM, Magnier S, et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. *Heart.* 2012;98(22):1667-1673.

13. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183-2242.
14. Massin MM, Dassy H. Delayed recognition of congenital heart disease. *Postgrad Med J* 2006;82:468–470.
15. Maroto C, Camino M, Girona JM, Malo P. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías congénitas del recién nacido. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:49-66.
16. Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, Kleinman CS, Wassink S, Visser GH, et al. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis. *Herz*. 2010;35(1):19-26.
17. Platt LD, Koch R, Hanley WB, Levy HL, Matalon R, Rouse B, et al. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: report of a 12-year study. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(2):326-333.
18. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2778-2784.
19. Jacobson SJ, Ceolin L, Kaur P, Pastuszak A, Einarson T, Koren G, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet*. 1992;339:530–533.
20. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2443-2451.
21. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*. 1985;313(14):837-841.
22. Alwan S, Reehuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM, Study NBDP. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2684-2692.
23. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Paulus W, Vial T, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost*. 2006;95(6):949-957.

24. Ericson A, Källén BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2001;15(4):371-375.
25. Bahtiyar MO, Campbell K, Dulay AT, Kontic-Vucinic O, Weeks BP, Friedman AH, et al. Is the rate of congenital heart defects detected by fetal echocardiography among pregnancies conceived by in vitro fertilization really increased?: a case-historical control study. *J Ultrasound Med*. 2010;29(6):917-922.
26. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1803-1813.
27. Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation*. 2009;120(4):295-301.
28. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, 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*. 2007;115(23):3015-3038.
29. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):376-383.
30. Weichert J, Hartge D, Germer U, Axt-Fliedner R, Gembruch U. Persistent right umbilical vein: a prenatal condition worth mentioning? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(5):543-548.
31. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, 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*. 2007;115(23):3015-3038.
32. Hoffman JI. It is time for routine neonatal screening by pulse oximetry. *Neonatology*. 2011;99(1):1-9.
33. Liberman RF, Getz KD, Lin AE, Higgins CA, Sekhavat S, Markenson GR, et al. Delayed diagnosis of critical congenital heart defects: trends and associated factors. *Pediatrics*. 2014;134(2):e373-381.
34. Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, Khan KS, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a

systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9835):2459-2464.

35. Mahle WT, Martin GR, Beekman RH, Morrow WR, Committee SoCaCSE. Endorsement of Health and Human Services recommendation for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics.* 2012;129(1):190-192.
36. Friedberg MK, Silverman NH, Moon-Grady AJ, Tong E, Nourse J, Sorenson B, et al. Prenatal detection of congenital heart disease. *J Pediatr.* 2009;155(1):26-31.
37. Ayerza Casas A, Rodríguez Martínez G, Samper Villagrasa MP, Murillo Arnal P, Alvarez Sauras ML, Moreno Aznar LA, et al. [Nutritional characteristics of newborns of overweight and obese mothers]. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(3):175-181.
38. Botto LD, Krikov S, Carmichael SL, Munger RG, Shaw GM, Feldkamp ML, et al. Lower rate of selected congenital heart defects with better maternal diet quality: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015.
39. Instituto Nacional de Estadística (España). INEbase [en línea]. [Madrid]: INE. <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e301/parto/a2013/l0/&file=10001.px&type=pcaxis&L=0> [Consulta: 20 Agosto 2015]
40. Torres-Torres C, Pérez-Borbón G, Benavides-Serralde JA, Guzmán-Huerta ME, Hernández-Andrade E. [Prevalence and complications of monochorionic diamniotic twin pregnancy]. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(3):181-186.
41. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S. Births: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep.* 2006;55(1):1-101.
42. Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Brocks V, Wojdemann KR, Qvist I, et al. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(5):517-526.
43. Edwards MS, Ellings JM, Newman RB, Menard MK. Predictive value of antepartum ultrasound examination for anomalies in twin gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(1):43-49.
44. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med.* 2007;26(11):1491-1498.
45. Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, Lindner K, Braat DD, den Ouden AL. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. *Hum Reprod.* 2002;17(8):2089-2095.
46. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wiklund M, et al.

Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod.* 2000;15(4):944-948.

47. Lancaster PA. Congenital malformations after in-vitro fertilisation. *Lancet.* 1987;2(8572):1392-1393.
48. Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod.* 2001;16(3):504-509.
49. Tararbit K, Houyel L, Bonnet D, De Vigan C, Lelong N, Goffinet F, et al. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Eur Heart J.* 2011;32(4):500-508.
50. Tararbit K, Lelong N, Thieulin AC, Houyel L, Bonnet D, Goffinet F, et al. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. *Hum Reprod.* 2013;28(2):367-374.
51. Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses--detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(3):252-265.
52. Arias López I, Martínez Tallo E, Campo Sanpedro F, Cardesa García JJ. [Incidence and clinical characteristics of congenital heart disease in Badajoz Province, Spain]. *An Pediatr (Barc).* 2008;69(1):23-27.
53. Fesslova' V, Nava S, Villa L. Evolution and long term outcome in cases with fetal diagnosis of congenital heart disease: Italian multicentre study. *Fetal Cardiology Study Group of the Italian Society of Pediatric Cardiology. Heart.* 1999;82(5):594-599.
54. Allan LD, Huggon IC. Counselling following a diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn.* 2004;24(13):1136-1142.
55. Oyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK, Melbye M. National time trends in congenital heart defects, Denmark, 1977-2005. *Am Heart J.* 2009;157(3):467-473.e1.
56. Marek J, Tomek V, Skovránek J, Povysilová V, Samánek M. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart.* 2011;97(2):124-130.
57. Martinez-Zamora MA, Borrell A, Borobio V, Gonçalves A, Perez M, Botet F, et al. False positives in the prenatal ultrasound screening of fetal structural anomalies. *Prenat Diagn.* 2007;27(1):18-22.
58. Jørgensen DE, Vejlstrup N, Jørgensen C, Maroun LL, Steensberg J, Hessellund

A, et al. Prenatal detection of congenital heart disease in a low risk population undergoing first and second trimester screening. *Prenat Diagn.* 2015;35(4):325-330.

59. Copel JA, Tan AS, Kleinman CS. Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(4):237-241.

60. Galindo A, Herraiz I, Escribano D, Lora D, Melchor JC, de la Cruz J. Prenatal detection of congenital heart defects: a survey on clinical practice in Spain. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(4):287-295.

61. Hohlagschwandtner M, Husslein P, Klebermass K, Weninger M, Nardi A, Langer M. Perinatal mortality and morbidity. Comparison between maternal transport, neonatal transport and inpatient antenatal treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2001;265(3):113-118.

62. Tennstedt C, Chaoui R, Körner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart.* 1999;82(1):34-39.

63. Marantz P, Sáenz Tejeira MM, Peña G, Segovia A, Fustiñana C. Fetal and neonatal mortality in patients with isolated congenital heart diseases and heart conditions associated with extracardiac abnormalities. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111(5):418-422.

64. Boldt T, Andersson S, Eronen M. Outcome of structural heart disease diagnosed in utero. *Scand Cardiovasc J.* 2002;36(2):73-79.