

Mortalidad fetal y neonatal en pacientes con cardiopatías congénitas aisladas y asociadas a anomalías extracardíacas

Fetal and neonatal mortality in patients with isolated congenital heart diseases and heart conditions associated with extracardiac abnormalities

Dr. Pablo Marantz^a, Dra. M. Mercedes Sáenz Tejeira^a, Dra. Gabriela Peña^a, Dra. Alejandra Segovia^a y Dr. Carlos Fustiñana^b

RESUMEN

Las malformaciones congénitas son una causa reconocida de muerte intrauterina. De ellas, las cardiopatías congénitas (CC) ocasionan la mayor mortalidad fetal y neonatal. La asociación con otras malformaciones extracardíacas es elevada y se acompaña de una mortalidad fetal temprana. Se presentan 225 casos de CC. En 155 casos fueron CC aisladas (grupo A) y en 70 se asociaron con malformaciones extracardíacas, cromosomopatías o síndromes genéticos (grupo B).

La mortalidad global en el grupo B fue mayor con respecto al grupo A ($p < 0,01$). La mortalidad prenatal fue similar en ambos grupos: A: 8,4% (13 de 155) y B: 15,7% (11 de 70). La mortalidad posnatal fue A: 16,8% (26 de 155) ($p < 0,01$), OR 0,52 (IC 95% 0,16 a 1,7) y B: 32,9% (23 de 70), ($p < 0,01$), OR 0,41 (IC 95% 0,20 a 0,83).

Las cardiopatías asociadas a anomalías extracardíacas presentaron mayor mortalidad que las cardiopatías congénitas aisladas en el período comprendido hasta las 60 semanas de edad posmenstrual (140 días postérmino). No hubo diferencia en la mortalidad prenatal entre ambos grupos de pacientes.

Palabras clave: supervivencia, diagnóstico prenatal, mortalidad fetal, cardiopatías congénitas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.418>

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas (MC) son una causa reconocida de muerte intrauterina.¹ De ellas, las cardiopatías congénitas (CC) ocasionan la mayor mortalidad fetal y neonatal.²

Como la asociación de CC con otras malformaciones extracardíacas es alta y conlleva una alta mortalidad fetal,⁵⁻⁸ nos interesó estudiar si la presencia de estos hallazgos modificaba la evolución prenatal y posnatal.

Nuestro objetivo fue valorar la mortalidad prenatal y posnatal de las cardiopatías aisladas o asociadas a

otras malformaciones extracardíacas, desde el diagnóstico prenatal hasta las 60 semanas de edad posmenstrual (140 días postérmino).

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio observacional de cohorte prospectivo. Entre marzo de 2003 y julio de 2009 se evaluaron todos los fetos de las pacientes gestantes entre 18 y 44 años, derivadas a la Unidad de Medicina Fetal (UMF) del Hospital Italiano de Buenos Aires, entre las 18 y 38 semanas de edad gestacional. Se incluyeron las embarazadas en quienes se sospechó alguna alteración en el corte de cuatro cámaras y tres vasos del corazón fetal en la pesquisa de rutina mediante una ecografía fetal de control o por sus antecedentes de riesgo de padecer CC (gestantes con enfermedad metabólica, obesidad grave, conectivopatía, exposición a teratógenos, sospecha de anomalía cromosómica o malformación extracardíaca, antecedentes familiares de CC, infección fetal, oligoamnios-polihidramnios y embarazo múltiple). En los fetos de estas pacientes se realizó un ecocardiograma Doppler, efectuado por un cardiólogo infantil, con el objetivo de descartar o confirmar la presencia de cardiopatía. Se utilizó un equipo de ecografía de tiempo real General Electric Vigmed Vivid V con transductores cardiológicos de 1,5-3,6 mHz y 4,4-10 mHz.

Se excluyeron las embarazadas con riesgo de pérdida del seguimiento en el estudio y aquellas

- a. Servicio de Cardiología Infantil.
- b. Servicio de Neonatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Pablo Marantz:
pablo.marantz@hospitalitaliano.org.ar

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 19-1-2012
Aceptado: 3-5-2013

con mala ventana ecográfica en las ecografías obstétricas o cardíacas fetales.

En las pacientes en quienes se sospechó un síndrome genético, la sospecha se confirmó o descartó en el período neonatal por el Servicio de Genética Médica del hospital o posmortem por el Servicio de Anatomía Patológica.

Para calcular el tamaño muestral se estimó una diferencia de mortalidad mayor del 20% con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, con un mínimo de 70 pacientes por grupo.

La muestra se dividió en dos grupos: grupo A, pacientes con CC aisladas, y grupo B, pacientes con CC asociadas a otras malformaciones extracardiácas, anomalías cromosómicas o síndromes genéticos. La supervivencia y la mortalidad se analizaron durante el período comprendido desde el diagnóstico prenatal hasta las 60 semanas de edad posmenstrual (140 días postérmino) o muerte.

Los datos se analizaron con la prueba de la χ^2 para variables dicotómicas y se expresaron

los *odds ratio* con sus intervalos de confianza del 95%. La supervivencia en el tiempo se analizó mediante la prueba de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

De 1658 fetos evaluados en la UMF se detectaron 225 con CC por ecocardiografía fetal. Los grupos se constituyeron de la siguiente manera: grupo A, pacientes con CC aisladas ($n=155$) y grupo B, pacientes con CC asociadas a otras malformaciones extracardiácas, anomalías cromosómicas o síndromes genéticos ($n=70$).

La mortalidad global en el grupo B fue mayor, con una diferencia significativa ($p < 0,01$) con respecto al grupo A (Tabla 1). Cuando se analizó la mortalidad prenatal, esta fue similar en ambos grupos (Tabla 1): 8,4% (13 de 155) en el grupo A y 15,7% (11 de 70) en el grupo B. La mortalidad posnatal fue de 16,8% (26 de 155) en el grupo A ($p < 0,01$), OR 0,52 (IC 95% 0,16 a 1,7) y de 32,9% (23 de 70) en el B ($p < 0,01$), OR 0,41 (IC 95% 0,20 a 0,83).

TABLA 1. Mortalidad global, prenatal y posnatal en los grupos A y B

	Grupo A n (%) $n=155$	Grupo B n (%) $n=70$	p	OR (IC 95%)
Mortalidad global	39 (25,2%)	34 (48,6%)	< 0,01	2,24 (1,26 a 3,98)
Mortalidad prenatal	13 (8,4%)	10 (14,2%)	< 0,01	0,47 (0,14 a 1,5)
Mortalidad posnatal	26 (16,8%)	23 (32,9%)	< 0,01	0,41 (0,20 a 0,83)

TABLA 2. Cardiopatías congénitas aisladas. Mortalidad

Grupo A Pacientes n : 155	Cardiopatía congénita aislada Cardiopatía congénita	Cirugía	Causas de muerte
13	Muerte prenatal		
1	Atresia tricuspídea	No	Foramen oval restrictivo
1	Fallot con estenosis pulmonar grave	No	Desconocida
8	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	No	Interrupción del embarazo y muerte súbita
2	Anomalía de Ebstein	No	Muerte súbita
1	Síndrome de Shone	No	Muerte súbita
26	Muerte posnatal		
8	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	No	Sepsis e insuficiencia cardíaca
5	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	Sí	Posoperatorio
4	Anomalía de Ebstein	No	Insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar
3	Transposición de los grandes vasos	Sí	Bajo gasto y sepsis
1	Fallot + agenesia de válvula pulmonar	Sí	Enteritis necrosante
1	Fallot + agenesia de válvula pulmonar	No	Sepsis
3	Miocardiopatía dilatada	No	Prematuridad e insuficiencia cardíaca
1	Síndrome de Shone	Sí	Arritmia en el posoperatorio

En las *Tablas 2 y 3* se describen las CC de los fetos y neonatos fallecidos del grupo A y del grupo B, respectivamente, así como sus alteraciones extracardíacas y causas de la muerte.

Al analizar la mortalidad posnatal del grupo A, fallecieron 26 neonatos (10 de 155; 6,5%) durante el período posquirúrgico y 16 de 155 (10%) pacientes no fueron sometidos a cirugía cardiovascular debido a su gravedad o a la ausencia de indicación quirúrgica. Estos datos y las causas de muerte se especifican en la *Tabla 2*: en 8 pacientes con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH), su estado crítico impidió la indicación quirúrgica; 4 pacientes con enfermedad de Ebstein grave murieron por insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar sin respuesta al tratamiento médico, 2 de ellos eran prematuros. Un paciente con tetralogía de Fallot más agenesia de la válvula pulmonar murió por sepsis.

La asociación de diferentes anomalías cromosómicas y de cardiopatía congénita se presentó en esta serie y se detalla en la *Tabla 4*. El grupo B se asoció con un cariotipo anormal en 11 de 34 casos (32,3%) y con síndromes genéticos no cromosómicos en 4 de 34 casos (8,8%). Las alteraciones cromosómicas fueron trisomía 18 y 21, con 4 casos cada síndrome. Se halló, además, un caso de trisomía 8, y dos de trisomía 13. Respecto de los síndromes genéticos no cromosómicos, se presentaron 4 casos: en 1 de ellos se diagnosticó síndrome de Di George y 3 no se pudieron incluir en ningún síndrome conocido.

Las alteraciones extracardíacas correspondieron al sistema nervioso central (SNC) en 8 de 34 casos (23%), seguidas de malformaciones del aparato digestivo presentes en 5 de 34 casos.

DISCUSIÓN

En esta cohorte, la supervivencia en los pacientes con CC aisladas fue significativamente mayor que en los que se asoció CC con alguna anomalía extracardíaca: 74,8% (116 de 155) contra 51,4% (36 de 70).

La asociación con anomalías extracardíacas fue uno de los factores influyentes en la mortalidad, ya sea por la gravedad global del paciente o porque el pronóstico alejado era una contraindicación al tratamiento invasivo. Al analizar el tipo, la frecuencia y la gravedad de CC no hubo diferencias significativas, por lo cual presumimos que el grupo B estaba conformado por CC que deberían tener similares resultados a los del grupo A en la evolución en cuanto a la supervivencia por su cardiopatía.

A pesar de que la asociación con malformaciones extracardíacas ensombrece el pronóstico, sabemos que esta no es la única variable para tener en cuenta; debemos aclarar que la prematuridad, así como el bajo peso al nacer, fueron variables no analizadas en este estudio y creemos que pudieron haber influido significativamente en la morbimortalidad y afectar el resultado final.

En nuestra serie, la mortalidad prenatal (24,1%), incluidos ambos grupos, no mostró diferencias significativas. Este valor fue menor que los descritos en algunos grandes trabajos europeos,^{5,9,10} en los que la interrupción del embarazo es una práctica habitual, a diferencia de lo que sucede en la Argentina.

Es interesante que en el grupo B, 10 de 70 fetos murieran en la etapa prenatal, y todos presentaron cariotipo normal, pero 3 de ellos eran portadores de un síndrome genético indeterminado y la causa de muerte fue la insuficiencia cardíaca. Un caso estuvo asociado a un síndrome de heterotaxia y una arritmia intratable farmacológicamente; el otro caso fue un canal AV completo con insuficiencia grave de la válvula AV común.

La cifra de mortalidad posnatal en el grupo B (48,6%) fue similar a la de los estudios realizados por Eronen¹ y Boldt,³ que describen una mortalidad cercana al 44%. Estos autores atribuyen la alta mortalidad a la complejidad de la cardiopatía, pero también a la asociación con malformaciones extracardíacas y cromosómicas.

Por lo tanto, creemos que la embarazada y el niño por nacer deben ser oportunamente derivados a centros de mayor complejidad, que cuenten con un equipo multidisciplinario en el manejo de este grupo de pacientes, teniendo en cuenta que la mejor incubadora para el traslado es el vientre materno.

Al analizar la frecuencia y las características de las anomalías extracardíacas, las alteraciones más frecuentes fueron las cromosómicas, seguidas de las malformaciones múltiples extracardíacas y, con menor frecuencia, los síndromes genéticos no cromosómicos. La incidencia de alteraciones cromosómicas en los casos fallecidos del grupo B fue del 29%; en otras series, osciló entre el 28% y el 66%.^{3-6,12-15}

Coincidimos con la mayoría de los grupos en que las anomalías asociadas a CC con mayor frecuencia son las del SNC; en nuestra serie, fue más frecuente la agenesia del cuerpo caloso, pero en otros estudios la anencefalia, la hidrocefalia

TABLA 3. Cardiopatías congénitas asociadas a malformaciones extracardiácas, anomalías cromosómicas o genéticas de pacientes fallecidos del grupo B

Grupo B Pacientes (n= 70)	CC asociadas u otras anomalías Cardiopatías congénitas	Anomalías extracardiácas	Cariotipo	Síndrome genético	Causa de muerte
10	Muerte prenatal				
1	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	Braquicefalia, atresia esofágica, hipotelorismo, implantación auricular baja, uñas displásicas	Normal	Indeterminado	Muerte súbita
1	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	Agenesia del cuerpo caloso, hidrocefalia	Normal		Muerte súbita
1	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	Poliquistosis renal	Normal		Hidropesía fetal por foramen oval restrictivo
1	Canal AV	Higroma quístico, anomalías del pabellón auricular	Normal	Indeterminado	Hidropesía fetal debido a insuficiencia de la válvula auriculoventricular grave
1	Estenosis aórtica grave	Hidropesía fetal grave + riñón poliúístico	Normal		Insuficiencia cardíaca
3	Miocardopatía dilatada	Síndrome transfundido-transfusor: acefalia y malformación de los miembros superiores	Normal		Insuficiencia cardíaca
1	DSVD + canal AV	Polidactilia, malformación renal + hidropesía fetal	Trisomía 13		Insuficiencia cardíaca
1	Heterotaxia + DSVD + anomalía del retorno venoso pulmonar	Asplenia, atresia esofágica	Normal	Indeterminado	Arritmia no controlada con tratamiento farmacológico
24	Muerte posnatal				
4	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	Hernia diafragmática izquierda	Normal		Hipoplasia pulmonar + hipertensión pulmonar
1	DSVD + estenosis pulmonar	Encefalopatía, braquicefalia, micrognatia, agenesia del cuerpo caloso, hipotelorismo, fisura labiopalatina	Trisomía 8		Encefalopatía
1	DSVD + AP + ATRVP	Clinodactilia, hemivértebra, agenesia del cuerpo caloso, agenesia del vermis cerebelar, hidrocefalia, malformación de Dandy Walker	Trisomía 18		Anomalía grave del SNC
1	Coartación de la aorta + CIV + CAP	Agenesia de riñón izquierdo y de miembros superiores	Normal		Insuficiencia renal
3	CIV	Diferentes malformaciones de SNC, renal y gastroduodenal	Normal		No cardíaca
3	CIV	Malformación del tubo digestivo	Trisomía 21	Down	Sepsis-prematuridad
1	AP+ CIV	Megacistocele	Normal		Sepsis
1	Canal AV	Atresia esofágica	Trisomía 21		Mediastinitis
1	Canal AV	Atresia duodenal	Trisomía 13		Muerte súbita
1	Canal AV	Agenesia del cuerpo caloso, hidrocefalia	Trisomía 18		Anomalía del SNC
1	CIV+ CAP	Agenesia del cuerpo caloso	Trisomía 18		
1	ATRVP	Estenosis traqueal grave	Normal		Inventilable
1	Tetralogía de Fallot	Fisura labiopalatina	Normal	De George	Sepsis
1	Tetralogía de Fallot	Agenesia renal	Trisomía 18		
1	Tetralogía de Fallot + CIA	Hidrocefalia	Normal		Hidrocefalia grave
1	CIA + CIV + CAP	Displasia del pabellón auricular, sindactilia	Normal		Sepsis
1	CIV	Hidropesía fetal grave + aneurisma del seno de Galeno	Normal		Insuficiencia cardíaca intratable

Canal AV: canal auriculoventricular; DSVD: doble salida del ventrículo derecho; atresia pulmonar; ATRVP: anomalía total del retorno venoso pulmonar; CIV: comunicación interventricular; CAP: conducto arterioso permeable; CIA: comunicación interauricular.

TABLA 4. Cardiopatías congénitas asociadas a síndromes cromosómicos

Cardiopatías congénitas	Síndromes cromosómicos			
	Trisomía 8	Trisomía 13	Trisomía 18	Trisomía 21
DSVD + AP	1			
Tetralogía de Fallot			1	
Canal AV		1	1	1
CIV + CAP			1	
CIV				3
DSVD + canal AV		1		
DSVD + AP + ATRVP			1	

DSVD: doble salida del ventrículo derecho; AP: atresia pulmonar; canal AV: canal auriculoventricular; CIV: comunicación interventricular. CAP: conducto arterioso permeable; ATRVP: anomalía total del retorno venoso pulmonar.

y la espina bífida fueron los hallazgos más comunes.^{8,15}

CONCLUSIONES

En el presente estudio, las cardiopatías asociadas a anomalías extracardíacas presentaron mayor morbimortalidad que las cardiopatías congénitas aisladas en el período comprendido hasta las 60 semanas de edad posmenstrual (140 días postérmino). No se observaron diferencias en la mortalidad prenatal entre ambos grupos de pacientes. ■

Agradecimientos

A la doctora Marianna Guerchicoff, que colaboró en la recopilación de datos y corrección del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Alfredo Ovalle S, Elena Kakarieka W. Estudio anatómico-clínico de las causas de muerte fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70(5):303-12.
- Guerchicoff M, Marantz P. Evaluación del impacto del diagnóstico precoz de las cardiopatías congénitas. *Arch Argent Pediatr* 2004;102(6):445-50.
- Boldt T, Andersson S, Eronen M. Outcome of structural heart disease diagnosed in utero. *Scand Cardiovasc J* 2002;36(2):73-9.
- Copel JA, Tan AS, Kleinman CS. Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:237-41.
- Tennstedt C, Chaoui R, Korner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: result of a seven year necropsy study. *Heart* 1999;82:34-9.
- DeVore GR. The role of fetal echocardiography in genetic sonography. *Semin Perinatol* 2003;27(2):160-72. Review.
- Yagel S, Cohen SM, Messing B. First and early second trimester fetal heart screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(2):183-90.
- Lombardi CM, Bellotti M, Fesslova V, Cappellini A. Fetal echocardiography at the time of the nuchal translucency scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(3):249-57.
- O'Brien SM, Jacobs JP, Clarke DR, Maruszewski B, Jacobs ML, et al. Accuracy of the aristotle basic complexity score for classifying the mortality and morbidity potential of congenital heart surgery operations. *Ann Thorac Surg* 2007;84(6):2027-37.
- Garne E and the Eurocat Working Group. Prenatal diagnosis of six major cardiac malformations in Europe-A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:224-8.
- Eronen M, et al. Outcome of fetuses with heart disease diagnosed in utero. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77(1):F41-6.
- Department of Pathology, Charite Hospital of the University, Berlin, Germany. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven years necropsy study. *Heart* 1999;82(1):34-9.
- Chaoui R, Körner H, Bommer C, Göldner B, et al. Prenatal diagnosis of heart defects and associated chromosomal aberrations. *Ultraschall Med* 1999;20(5):177-84.
- Pepes S, Zidere V, Allan LD. Prenatal diagnosis of left atrial isomerism. *Heart* 2009;95(24):1974-7. Epub.
- 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):252-65.