

**Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara
Facultad de Medicina
Hospital Gineco Obstétrico Universitario Mariana Grajales**

**TESIS EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

Título:

**Estudio clínico, epidemiológico y
etiopatogénico de las cardiopatías
congénitas en Villa Clara.**

Autor:

Dra. Maribel Navarro Ruíz

**Santa Clara
2013**

**Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara
Facultad de Medicina
Hospital Gineco Obstétrico Universitario Mariana Grajales**

TESIS EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

Título:

**Estudio clínico, epidemiológico y
etiopatogénico de las cardiopatías
congénitas en Villa Clara**

Autor:

Dra. Maribel Navarro Ruíz

Tutor:

Prof. Tit. Manuela Herrera Martínez, Dra. C

Asesor:

Prof. Tit. Lic. Ricardo Grau Abalo, Dr. C

**Santa Clara
2013**

.... Lo que da al hombre el poder no es ese mero conocimiento que viene del uso de los sentidos si no ese otro conocimiento más profundo que se llama ciencia....

José Martí

A mis hijos: que transforman en ternura el cansancio de cada día

*A todos los recién nacidos que en estos momentos están brotando húmedos y
gimientes del vientre de sus madres*

*A todos aquellos:
que de una forma u otra han contribuido a nuestra formación y a la culminación de este trabajo, quiero
retribuirles sin límites el esfuerzo empeñado*

*A nuestra revolución:
que nos dio la oportunidad de formarnos como médicos y futuros especialistas*

*A mi esposo:
que con su amor y comprensión hizo más tolerables algunos momentos difíciles*
*A la Doctora Manuela Herrera Martínez: por su calidad humana, y ejemplo de profesionalismo,
por su apoyo incondicional en la culminación de este trabajo, sin lo cual, no hubiera sido posible*

*A mis padres:
quienes con muchas dificultades, esfuerzo y cariño, supieron guiarme y lograr que me graduara como
médico*

*A mi hermano:
por haber seguido mi camino*

*Al doctor Ricardo Grau Abalo:
por su inestimable ayuda*

A las arquitectas Omaidá Molerio Pérez, y Tania García Pino por su gran apoyo.

*A los profesores del servicio de neonatología:
quienes participaron especialmente en mi formación de postgrado*

*Al colectivo de trabajo del servicio de neonatología:
a cuya ayuda debo la oportunidad de contribuir al mejor cuidado del recién nacido*

*A la dirección del decanato de la facultad de medicina de la UCM de VC, dirección del
Hospital Gineco-Obstétrico Mariana Grajales y la jefatura del servicio de neonatología, por el
tiempo ofrecido para trabajar en este proyecto*

*A los trabajadores de la Biblioteca Nacional del CISM, departamentos de Anatomía
patológica y Estadística del Hospital, y de la dirección provincial de salud en VC, por la ayuda
brindada.*

A los trabajadores de la Empresa de Proyectos en VC por la colaboración ofrecida

A todos, mi más sincero agradecimiento

Índice

Síntesis

Listado de Abreviaturas

Introducción

Actualidad del trabajo-----	1
Fundamentación-----	4
Objeto de estudio-----	5
Campo de acción-----	5
Problema de salud-----	5
Problema científico-----	5
Hipótesis-----	6
Objetivos-----	6
Novedad científica -----	6
Aportes prácticos-----	7
Aportes teóricos -----	7
Volumen y estructura de la tesis -----	8

Capítulo 1: Cardiopatías congénitas. Actualización.

1.1 Concepto -----	9
1.2 Clasificación-----	9
1.3 Incidencia-----	9
1.4 Causas de las cardiopatías congénitas-----	10
1.4.1 Causas genéticas-----	10
1.4.1.1 Anomalías cromosómicas y cardiopatías congénitas-----	11
1.4.1.2 Defectos del gen único y cardiopatías congénitas-----	11
1.4.1.3 Síndromes por microdelecciones y cardiopatías congénitas-----	12
1.4.1.4 Causas mitocondriales y cardiopatías congénitas-----	12
1.4.1.5 Factores multifactoriales y cardiopatías congénitas-----	12
1.4.2 Otros factores de riesgo genético-----	12
1.4.3 Causas ambientales y cardiopatías congénitas-----	12
1.4.3.1 Factores biológicos-----	12
1.4.3.2 Factores químicos-----	13

Estudio clínico - epidemiológico y etiopatogénico de las cardiopatías congénitas

1.4.3.3 Factores físicos-----	13
1.4.3.4 Factores de riesgo por hábitos tóxicos-----	13
1.5 Mecanismos genéticos de las cardiopatías congénitas-----	13
1.5.1 Clasificación de las cardiopatías congénitas de acuerdo con el mecanismo genético y molecular-----	13
1.6 Período crítico del desarrollo embrionario del aparato cardiovascular. Características generales-----	14
1.7 Corazón normal-----	15
1.8 Diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas-----	16
1.8.1 Ecocardiografía fetal. Importancia y actualidad-----	16
1.8.2 Ecocardiografía Doppler fetal-----	16
1.8.3 Otras técnicas diagnósticas en las cardiopatías congénitas. Actualidad-----	17
1.8.3.1 Diagnóstico por la imagen-----	17
1.9 Avances en el control genético de la morfogénesis del corazón-----	18
1.10 Estado actual y perspectiva del diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas en Cuba-----	20
1.11 Seguimiento de los neonatos con cardiopatías congénitas-----	20
1.12 Conclusiones parciales-----	21
Capítulo 2: Materiales y métodos utilizados en la investigación	
2.1 Contexto de la investigación-----	22
2.2 Metodología general de la investigación-----	22
2.2.1 Métodos teóricos-----	22
2.2.2 Métodos del nivel empírico empleados-----	22
2.2.3 Tipo y diseño general del estudio-----	23
2.2.4 Población y universo del estudio-----	23
2.2.4.1 Criterios de inclusión-----	23
2.2.4.2 Criterios de exclusión-----	23
2.2.5 Métodos y fuentes empleadas en la recolección del dato primario-----	23
2.3 Técnicas y procedimientos del estudio de prevalencia, clínico y de supervivencia de las cardiopatías congénitas-----	24
2.3.1 Población-----	24
2.3.2 Muestra-----	24

Estudio clínico - epidemiológico y etiopatogénico de las cardiopatías congénitas

2.3.3 Variables empleadas en el estudio de prevalencia y metodología empleada	25
2.3.4 Variables empleadas en el estudio clínico y metodología empleada	25
2.3.5 Variables que evalúan los resultados del seguimiento clínico de los niños nacidos con cardiopatías congénitas y metodología empleada	26
2.3.6 Variables que evalúan supervivencia de los nacidos vivos con cardiopatías congénitas y metodología empleada	26
2.3.7 Variables clínicas del seguimiento de los nacidos vivos con cardiopatías congénitas intervenidos quirúrgicamente y metodología empleada	27
2.3.8 Plan estadístico para el análisis de los resultados del estudio de prevalencia, clínico y de supervivencia	27
2.4 Técnicas y procedimientos del estudio epidemiológico de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas	28
2.4.1 Muestra	28
2.4.2 Variables empleadas en el estudio epidemiológico de asociación	28
2.4.3 Metodología del estudio epidemiológico bivariante de asociación de factores de riesgo para todas las edades en conjunto y para estratos de edad materna	30
2.4.4 Metodología del estudio epidemiológico multivariante de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas	30
2.4.5 Plan estadístico para la evaluación de los resultados del estudio epidemiológico de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas	30
2.5 Técnicas y procedimientos del estudio clínico, de supervivencia y de asociación de factores de riesgo a cardiopatías congénitas con mecanismos genéticos y moleculares comunes	31
2.5.1 Estudio clínico y de supervivencia de cardiopatías congénitas por mecanismo molecular invocado	32
2.5.1.1 Muestra del estudio clínico y de supervivencia de cardiopatías congénitas por mecanismo genético	32
2.5.1.2 Variables empleadas para el estudio clínico, y de supervivencia según el mecanismo genético y metodología para su evaluación	32
2.5.2 Estudio epidemiológico de asociación de factores de riesgo a grupos de cardiopatías congénitas con mecanismo molecular común	32
2.5.2.1 Muestra del estudio epidemiológico bivariante de asociación de factores de	

Estudio clínico - epidemiológico y etiopatogénico de las cardiopatías congénitas

riesgo a grupos de cardiopatías congénitas por mecanismos genéticos independiente de edad materna y considerando estratos de edad materna-----	33
2.5.2.2 Variables para el estudio epidemiológico bivariante de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas por mecanismos genéticos-----	33
2.5.2.3 Metodología para el estudio epidemiológico bivariante de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas por mecanismo genético-----	34
2.5.3 Plan estadístico para la evaluación de los resultados del estudio clínico, de supervivencia y asociación de factores de riesgo a grupos de cardiopatías congénitas con mecanismos genéticos y moleculares comunes-----	34
2.6 Definiciones conceptuales y operacionales de variables evaluadas en el estudio-----	35
2.7 Control de los sesgos de la investigación-----	40
2.8 Consideraciones éticas-----	41
2.9 Limitaciones del estudio-----	42
2.10 Diagrama general-----	42
Capítulo 3: Estudio clínico, de prevalencia y supervivencia de las cardiopatías congénitas en Villa Clara.	
3.1 Objetivos parciales-----	43
3.2 Resultados-----	43
3.2.1 Prevalencia de las cardiopatías congénitas por año y según destino del producto-----	43
3.2.2 Prevalencia ajustada a la etapa neonatal de las cardiopatías congénitas por año y para el período-----	43
3.2.3 Prevalencia ajustada de las cardiopatías congénitas según sexo y destino del producto-----	44
3.2.4 Caracterización clínica de las cardiopatías congénitas en la totalidad de los productos-----	44
3.2.4.1 Frecuencia de los defectos cardíacos congénitos según tipo y destino del producto-----	44
3.2.4.2 Defectos cardíacos congénitos según destino del producto y tipo específico-----	44
3.2.4.3 Productos de la concepción con cardiopatías congénitas, según presentación	

Estudio clínico - epidemiológico y etiopatogénico de las cardiopatías congénitas

y destino del producto-----	44
3.2.4.4 Defectos cardíacos congénitos según presentación, clasificación anatómica y destino del producto-----	45
3.2.4.5 Cardiopatías congénitas más frecuentes del estudio asociadas a otros defectos cardíacos según destino del producto-----	45
3.2.4.6 Malformaciones congénitas extracardíacas que se asociaron a las cardiopatías congénitas según destino del producto y tipo de cardiopatía-----	45
3.2.4.7 Edad gestacional y peso de los productos de la concepción con cardiopatías congénitas-----	46
3.2.5 Caracterización clínica de los productos nacidos vivos con cardiopatías congénitas-----	46
3.2.5.1 Presentación de las cardiopatías congénitas en los nacidos vivos, según tipo de defecto-----	47
3.2.5.2 Tipo de parto en nacidos vivos con cardiopatías congénitas-----	47
3.2.5.3 Puntaje de apgar en nacidos vivos con cardiopatías congénitas-----	47
3.2.5.4 Síntomas y signos clínicos en los nacidos vivos con cardiopatías congénitas-----	47
3.2.5.5 Correlación clínico-imagenológica en los nacidos vivos con cardiopatías congénitas-----	47
3.2.5.6 Correlación clínico patológica en los nacidos vivos que fallecieron con cardiopatías congénitas-----	48
3.2.6 Resultados del seguimiento clínico de los niños nacidos con cardiopatías congénitas-----	48
3.2.6.1 Neonatos con cardiopatías congénitas, según complicaciones, estadía hospitalaria y mortalidad-----	48
3.2.6.2 Nacidos vivos con cardiopatías congénitas y afecciones o complicaciones asociadas y relación con la mortalidad-----	48
3.2.6.3 Mortalidad infantil por cardiopatías congénitas por años-----	49
3.2.6.4 Mortalidad por defectos cardíacos, según presentación-----	49
3.2.6.5 Mortalidad infantil, por tipo de cardiopatía, forma de presentación, y complicaciones u otras afecciones-----	49
3.2.7 Supervivencia de los niños nacidos con cardiopatías congénitas-----	50

Estudio clínico - epidemiológico y etiopatogénico de las cardiopatías congénitas

3.2.7.1 Supervivencia de los neonatos con cardiopatías congénitas -----	50
3.2.8 Caracterización clínica de los nacidos vivos intervenidos quirúrgicamente, por cardiopatías congénitas-----	50
3.3 Discusión -----	50
3.3.1 Prevalencia de las cardiopatías congénitas por año y según destino del Producto-----	50
3.3.2 Prevalencia ajustada a la etapa neonatal de las cardiopatías congénitas por año y para el período-----	51
3.3.3 Prevalencia ajustada de las cardiopatías congénitas por sexo-----	51
3.3.4 Caracterización clínica de la totalidad de los productos con cardiopatías congénitas-----	52
3.3.4.1 Caracterización del peso y la edad gestacional en la totalidad de los productos-----	53
3.3.5 Caracterización clínica de los nacidos vivos con cardiopatías congénitas-----	53
3.3.6 Seguimiento clínico de los niños nacidos con cardiopatías congénitas-----	56
3.3.6.1 Mortalidad infantil por cardiopatías congénitas-----	57
3.3.7 Supervivencia de los neonatos con cardiopatías congénitas seguidos hasta el año de vida-----	58
3.3.8 Análisis clínico de los nacidos vivos con cardiopatías congénitas intervenidos y no intervenidos quirúrgicamente-----	59
3.3.9 Consideraciones sobre el seguimiento clínico de los niños nacidos con cardiopatías congénitas-----	59
3.4 Conclusiones parciales-----	61
Capítulo 4: Estudio epidemiológico de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas.	
4.1 Objetivos parciales-----	62
4.2 Resultados-----	62
4.2.1 Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas en el estudio bivariado de casos y controles-----	62
4.2.1.1 Factores de riesgo biológicos y cardiopatías congénitas -----	62
4.2.1.2 Factores de riesgo químicos y cardiopatías congénitas-----	63
4.2.1.3 Factores de riesgo físicos y cardiopatías congénitas -----	64

Estudio clínico - epidemiológico y etiopatogénico de las cardiopatías congénitas

4.2.1.4 Factores de riesgo por hábitos tóxicos, y cardiopatías congénitas-----	64
4.2.1.5 Factores de riesgo genéticos, y cardiopatías congénitas-----	64
4.2.2 Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas. Valores de la V de Cramer considerando el orden de importancia-----	65
4.2.3 Estudios multivariantes de factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas-----	65
4.2.3.1 Suma de la presencia de los riesgos ponderada por su importancia respecto al máximo riesgo total, una estrategia para la dispensarización del riesgo preconcepcional de cardiopatías congénitas en la atención primaria de salud-----	65
4.2.3.2 Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas a través de una regresión logística binaria-----	66
4.3 Discusión-----	66
4.3.1 Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas a través del estudio bivariado-----	66
4.3.1.1 Factores de riesgo biológico y cardiopatías congénitas-----	66
4.3.1.2 Factores de riesgo químico y cardiopatías congénitas-----	70
4.3.1.3 Factores de riesgo físico y cardiopatías congénitas-----	71
4.3.1.4 Factores de riesgo por hábitos tóxicos y cardiopatías congénitas-----	72
4.3.1.5 Factores de riesgo por antecedentes genéticos y cardiopatías congénitas---	73
4.3.2 Comportamiento de la edad materna avanzada con posible efecto confusor relacionada a variables específicas asociadas a las cardiopatías congénitas-----	74
4.3.3 Factores de riesgo que se asociaron a las cardiopatías congénitas a través del estudio multivariante-----	77
4.3.4 Análisis conjunto de los riesgos asociados a las CC en los estudios analíticos efectuados.-----	77
4.4 Conclusiones parciales-----	79
Capítulo 5: Estudio clínico, de supervivencia y de asociación de factores de riesgo a grupos de cardiopatías con mecanismos genéticos y moleculares comunes.	
5.1 Objetivos parciales-----	80
5.2 Resultados -----	80

Estudio clínico - epidemiológico y etiopatogénico de las cardiopatías congénitas

5.2.1 Cardiopatías congénitas según forma de presentación, considerando el mecanismo genético-----	80
5.2.2. Tipos de cardiopatías congénitas específicas según mecanismo genético-----	80
5.2.3 Supervivencia de los neonatos con cardiopatías congénitas, según mecanismos genéticos-----	81
5.2.4 Factores de riesgo asociados a los grupos de cardiopatías congénitas donde se ha invocado una base genética y molecular común-----	81
5.2.4.1 Factores de riesgo asociados a los defectos cardíacos debidos a anomalías de la migración del ectomesénquima -----	81
5.2.4.2 Factores de riesgo asociados a los defectos cardíacos debidos a anomalías del flujo hemático intracardíaco-----	82
5.2.4.3 Factores de riesgo asociados a los defectos cardíacos debidos a anomalías de la muerte celular programada-----	84
5.2.4.4 Factores de riesgo asociados a la persistencia del Conducto arterioso con mecanismo genético y molecular no conocido-----	84
5.2.4.5 Factores de riesgo presentes en los defectos cardíacos debidos a anomalías de la matriz extracelular, crecimiento direccional anómalo, y anomalías del situs-----	85
5.3 Discusión -----	86
5.3.1 Cardiopatías congénitas según mecanismo genético, forma de presentación y tipos de cardiopatías congénitas específicas-----	86
5.3.2 Supervivencia de los neonatos con cardiopatías congénitas, según mecanismos genéticos -----	87
5.3.3 Factores de riesgo asociados a los grupos de cardiopatías congénitas donde se ha invocado una base genética y molecular común-----	88
5.3.3.1 Cardiopatías con mecanismo genético molecular debido a anomalías de la migración del ectomesénquima-----	88
5.3.3.2 Cardiopatías con mecanismo genético molecular debido a anomalías del flujo hemático intracardíaco izquierdo o derecho-----	91
5.3.3.3 Cardiopatías con mecanismo genético molecular debido a anomalías de la matriz extracelular-----	92
5.3.3.4 Cardiopatías con mecanismo genético molecular debido a anomalías en	

Estudio clínico - epidemiológico y etiopatogénico de las cardiopatías congénitas

la muerte celular programada-----	93
5.3.3.5 Cardiopatías con mecanismo genético molecular debido a un crecimiento direccional anómalo-----	94
5.3.3.6 Cardiopatías con mecanismo genético molecular debido a anomalías del situs -----	95
5.3.3.7 Cardiopatías con mecanismo genético molecular no conocido (PCA) -----	95
5.3.4 Análisis conjunto de los riesgos asociados a las cardiopatías congénitas y los mecanismos genéticos y moleculares invocados-----	95
5. 4 Conclusiones parciales-----	97
Conclusiones -----	98
Recomendaciones -----	100
Bibliografía	
Anexos	

Síntesis

Se realizó una investigación con el objetivo de caracterizar la prevalencia, el comportamiento clínico y la supervivencia de las cardiopatías congénitas así como variables epidemiológicas de riesgo asociadas, con un alcance preventivo, entre 2000 y 2008 en Villa Clara. La muestra para el estudio clínico fue de 371 productos nacidos vivos con una cardiopatía congénita diagnosticada antes de los 28 días, nacidos muertos, abortos espontáneos e interrupciones de la gestación de causa genética. Se caracterizaron clínicamente la totalidad de los productos y los nacidos vivos mediante variables clínicas, de seguimiento clínico, la intervención quirúrgica y la supervivencia hasta los doce meses de vida. Se realizó análisis epidemiológico que incluyó 329 casos y 329 controles, evaluación bivariante y multivariante de riesgos mediante V de Cramer y regresión logística binaria, con la muestra conjunta y estratificada por edad materna para descartar efecto confusor. Se realizó un estudio clínico, de supervivencia y de asociación bivariante de factores de riesgo a grupos de cardiopatías con mecanismos genéticos y moleculares comunes. La tendencia decreciente de la prevalencia ajustada de cardiopatías congénitas a la etapa neonatal y en nacidos vivos, refleja los resultados del programa de prevención prenatal y la asistencia médica materno infantil, e identifica brechas en la promoción de salud preconcepcional. La supervivencia fue superior al 75 % y diversas variables clínicas se relacionaron con la morbilidad y mortalidad, que resultan importantes para trazar estrategias en el seguimiento clínico y mejorar el pronóstico neonatal. La elevada coincidencia de las variables asociadas a las CC por los distintos análisis fue evidencia de la consistencia del estudio analítico y las asociaciones de riesgo encontradas. Las cardiopatías congénitas con una base genética y molecular común mostraron mayor frecuencia de las anomalías del flujo hemático, y la presentación asociada. Se encontraron diferencias en la supervivencia y en los factores de riesgo asociados, que contribuyen a la comprensión de su causalidad. La investigación tiene contribución científica y social, ya que los factores de riesgo genéticos y ambientales que se asociaron a las cardiopatías congénitas aportan al conocimiento teórico en la búsqueda de su etiopatogenia y el ordenamiento según su importancia, facilita su inclusión en programas preventivos mediante la dispensarización del riesgo preconcepcional en la atención primaria de salud, como vínculo de la neonatología con la comunidad.

Listado de Abreviaturas

Abreviaturas para las cardiopatías congénitas

AV-----	aurículo ventricular
CC-----	cardiopatías congénitas
CIA-----	comunicación interauricular
CIA OS-----	comunicación interauricular ostium secundum
CIA FO-----	comunicación interauricular foramen oval
CIV-----	comunicación interventricular
CIV PM-----	comunicación interventricular perimembranosa
CIV M-----	comunicación interventricular muscular
Canal A-V-----	defecto de septación aurículo ventricular
CoAo-----	coartación de la aorta
DEVD-----	doble salida o emergencia arterial del ventrículo derecho
DAVP-----	drenaje anómalo de venas pulmonares
E Ao-----	estenosis aórtica
EP-----	estenosis pulmonar
E. tricuspídea-----	estenosis tricuspídea
E. mitral-----	estenosis mitral
HCD-----	hipoplasia de cavidades derechas
HCI-----	hipoplasia de cavidades izquierdas
H. tronco pulmonar-----	hipoplasia del tronco de la arteria pulmonar
H. arco Ao-----	hipoplasia del arco aórtico
H. arterias pulmonares-----	hipoplasia de las arterias pulmonares
Interrupción arco Ao-----	Interrupción del arco aórtico
PCA-----	persistencia del conducto arterioso
PVCSI-----	persistencia de la vena cava superior izquierda
PVCII-----	persistencia de la vena cava inferior izquierda

TGV-----transposición de los grandes vasos

T. de Fallot----tetralogía de Fallot

Otras abreviaturas

AE-----abortos espontáneos

AEM-----avanzada edad materna

CITMA-----Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente

DIU-----dispositivo intrauterino

DBP-----displasia bronco pulmonar

EG-----edad gestacional

EMH-----enfermedad de la membrana hialina

EHI-----encefalopatía hipóxico isquémica

HIV-----hemorragia intra ventricular

HTPP-RN-----hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

IGCG-----interrupción de la gestación de causa genética

IC-----Intervalo de Confianza

MF-----muerte fetal

MFI-----muerte fetal intermedia

MFT-----muerte fetal tardía

MH-----Mantel-Haenszel

NM-----nacido muerto

NV-----nacido vivo

OR-----Odds Ratio

LE-----Límite exacto (Fisher)

p-----probabilidad (significación estadística)

RN-----recién nacido

RECUMAC---registro cubano de malformaciones congénitas

X²-----Dócima de Ji Cuadrado

Introducción

La cardiología pediátrica ha evolucionado considerablemente en los últimos años sobre la base de nuevos conocimientos embriológicos, patológicos y fisiológicos. Este progreso no ha sido ajeno al desarrollo de nuevas tecnologías.

La morfogénesis cardíaca comprende interacciones celulares y moleculares, pero estas tienen lugar con una función mecánica continua. Algunos de estos mecanismos se desconocen, pero otros se han definido en los últimos años. (1, 2)

Desde el punto de vista funcional, el corazón embrionario solo necesita funcionar como una bomba simple; sin embargo, una función no menos importante es la previsión de los radicales, cambios que tendrán lugar en la circulación al momento del nacimiento, así como adaptarse a las condiciones de los pulmones fetales cuyos alvéolos distendidos se encuentran llenos de un trasudado producido por los capilares pulmonares. Este dilema fisiológico se resuelve con una adecuada transición feto-neonatal que ocurre tras el parto, donde el recién nacido (RN) hace numerosos ajustes fisiológicos que son necesarios para su supervivencia. Una buena transición depende básicamente de la transferencia de la función respiratoria de la placenta a los pulmones del RN, junto con los cambios del sistema cardiovascular. (1,2)

La perturbación del complejo desarrollo embriológico del corazón origina los diversos tipos de cardiopatías congénitas (CC). La excesiva reabsorción del septum primum, o el desarrollo insuficiente del septum secundum, dan lugar a una comunicación anormal entre las aurículas de tipo ostium secundum, llamada comunicación interauricular (CIA). A nivel ventricular, se establecerán comunicaciones anormales, cuando el septum inferius sea deficiente, comunicación interventricular (CIV), o bien esté ausente (ventrículo único). El desplazamiento anterior de la cresta supra ventricular, da lugar a una obstrucción infundibular en la vía pulmonar, que deja por detrás un defecto de oclusión septal con CIV, lo que constituye el espectro inicial de la tetralogía de Fallot. (1,2)

Se sabe que las malformaciones cardíacas tienen un origen multifactorial, que implican a la herencia, por un lado, y al ambiente (teratógenos) por otro. El factor hereditario es de tipo poligénico: depende de la implicación de muchos genes. El riesgo de recurrencia en primer grado tiene un promedio de 3-4%. Cuando hay dos miembros afectados, el riesgo base de 4% se multiplica por tres: por tanto será del 12% para los nuevos hijos. Cuando son tres los

afectos, el riesgo ya es superior o cercano al 50%. La herencia monogénica o enfermedades sindrómicas, plantean enfoques diferentes. (1-3) En la mayoría de los casos, se debe tratar de la interacción de factores ambientales sobre un terreno genéticamente predispuesto, por lo que en las causas genéticas, lo principal es la transmisión de tipo multifactorial. (1-3)

Un 5% de CC aparecen asociadas a cromosopatías (síndrome de Down, Turner, Patau, Edwards, Lejeune), y predominan los defectos septales aurículo-ventriculares, excepto en el síndrome XO, donde es propia la coartación de la aorta (CoAo). Otras veces se trata de embriopatías (rubeólica, etc.). (1-3) Un 3% de CC se relaciona con un gen patológico único de tipo autosómico (recesivo o dominante) o ligado al sexo. Ejemplos conocidos son los síndromes de Ellis-van-Creveld, Holt-Oram, Apert y Noonan. Esta orientación patogénica tiene valor diagnóstico, ya que obliga a pensar en CC ante una serie de síndromes bien definidos y a buscar malformaciones extracardíacas, casi en un 7% de las CC, las que ascienden al 15% en la T. de Fallot. Las anomalías asociadas pueden ser digestivo-abdominales (atresia de esófago), respiratorias (CHARGE), renales (Potter), óseas (Holt-Oram), neuromusculares (neurofibromatosis), entre otras. Asimismo, ayudará en el consejo genético acerca de la posibilidad, no excepcional, de repetición de la malformación cardíaca en otros hermanos. Como se trata a menudo de herencia multifactorial, el riesgo de recurrencia cuando ha habido ya una CC en un hermano e incluso en uno de los progenitores no es muy alto, alcanza el 6% en los defectos septales ventriculares, seguido de otras afecciones, como comunicación interauricular, persistencia del conducto arterioso (PCA), entre otras. (1-3)

También hay que considerar en las embriopatías, ya que, de la quinta a la sexta semanas de la vida intrauterina se producen los cambios principales en el tubo cardíaco primitivo, que es muy sensible a diferentes noxas patógenas. Las principales son las infecciones por virus, en especial rubeola y coxsackie, radiaciones Roentgen, anoxia prenatal y tóxicos como la talidomida, litio, alcohol y progesterona, o bien metabolopatías (diabetes materna, déficit de vitaminas A y B2 o hipervitaminosis A). Algunos factores perinatales, como la anoxia, han sido señalados a propósito de la persistencia del ductus y del foramen (agujero) oval, así como del cierre prenatal del conducto arterioso. (1-3)

El mecanismo de acción de estas causas radica casi siempre en una inhibición del desarrollo en el tubo cardíaco primitivo, de modo que persiste abierto un orificio o conducto primitivo que debía desaparecer. En ocasiones se admite una carditis fetal (fetopatías). De una forma

u otra, los factores citados motivarán como trastornos principales: comunicaciones anómalas intracardíacas, comunicaciones anómalas extracardíacas, dificultad en la circulación por estenosis de los vasos o de las válvulas, origen anómalo de los grandes vasos o desembocadura anormal de los vasos. (1-3)

Las CC son las más comunes de las anomalías congénitas; tienen una frecuencia de ocho por cada mil nacidos vivos (NV) en el mundo y de 27 por cada mil muertes fetales; hasta el momento solo el 15% de los defectos cardíacos importantes se diagnostican en la etapa prenatal. (4-11) En Cuba, en el 2006, la prevalencia ajustada de defectos cardíacos mayores fue de 2,56 por mil (12), y en Villa Clara, en el 2010, el registro cubano de malformaciones congénitas (RECUMAC) (13) informa una prevalencia ajustada al término de 3,5 por mil, y en el 2011(3,72 por mil). (14) Las malformaciones congénitas constituyen en Cuba la segunda causa de muerte en niños menores de un año y entre uno y cuatro años, y la tercera causa en los niños entre 5 y 14 años. Se calcula que un 50% de estas muertes son por CC. (10)

En la provincia de Villa Clara, las CC han constituido una de las primeras causas de mortalidad infantil durante más de 10 años. Se conoce que la mayoría de los defectos cardiovasculares son malformaciones graves, y que muchos niños mueren durante el primer año de vida, lo cual contribuye al aumento de las tasas de mortalidad infantil. Otros pacientes logran sobrevivir producto del adelanto científico técnico disponible en nuestro país para su corrección quirúrgica, pero muchas veces no se incorporan a la sociedad con el 100% de posibilidades físicas y psíquicas. (15)

Las CC constituyen un problema médico importante (16-22) y entre sus causas permanecen muchos puntos oscuros, de manera que es desconocida su patogenia en un 90% de los casos. (5, 7, 23-28) Se han descrito formas familiares; los factores genéticos que las determinan suelen ser multifactoriales y poligénicos. Los factores ambientales, también múltiples, suelen ser desconocidos en la mayoría de los casos. (29-35) No obstante, identificar situaciones de riesgo de CC mediante una correcta valoración de la historia clínica y de los antecedentes familiares y obstétricos no fueron, en un inicio, elementos suficientes a considerar para el diagnóstico prenatal.

Las malformaciones congénitas del corazón son impredecibles, no siempre se repiten en una misma familia. Con vistas a mejorar la precisión en la clasificación de embarazadas riesgo, se decidió, en julio de 2005 por la Red Cardiopediátrica Nacional, bajo la dirección del Programa de Atención Materno Infantil del Ministerio de Salud Pública, ampliar los factores a

tener en cuenta para la realización de ecocardiograma Doppler, que incluye: antecedentes genéticos de primer grado, diabetes pregestacional, colagenosis, tratamiento con carbonato de litio, propiltiuracilo, ácido valproico, fenitoína y pacientes dependientes de esteroides, cromosomopatías, translucencia nucal mayor de 3 mm.

El seguimiento clínico correcto del neonato con CC se inicia con el diagnóstico precoz y prosigue con la cirugía, que se completa con los cuidados generales que el niño cardiópata necesita en los períodos pre y postoperatorio. El advenimiento de la cirugía al campo de las CC ha supuesto un hecho trascendental; y como contrapunto, lleva consigo la exigencia de diagnósticos sin errores. Las exploraciones clínicas, ecográficas y hemodinámicas, junto con discusiones ponderadas, constituyen un preámbulo casi tan importante como la intervención misma. Paralelo a formas que ofrecen buenos resultados, con expectativas de supervivencia normal sin complicaciones, se encuentran otras que en ocasiones plantean delicados problemas de indicación o de perspectiva. La supervivencia física y en buenas condiciones psicológicas tiene su apoyo en una cuidadosa vigilancia de la preparación del paciente para la operación y de los postoperatorios. (36-39) Los progresos de la tecnología en estos niveles permiten llevar a cabo intervenciones delicadas, cada vez a más corta edad, con pesos más bajos y sobre lesiones más complejas, de manera que en la actualidad, prácticamente todas las cardiopatías congénitas requieren alguna actitud médico-quirúrgica. Con base en la cirugía experimental, ya se vislumbran los avances de la cirugía prenatal intraútero.

Fundamentación:

El incremento de las CC en los últimos años y la relevancia que ha alcanzado en la provincia de Villa Clara como una de las primeras causas de muerte infantil, es un tema que preocupa a los especialistas y directivos vinculados al programa de atención materno infantil; sin embargo, la gestión en la búsqueda de nuevos conocimientos en esta área de interés aún no es suficiente. La morbilidad y mortalidad de los neonatos con cardiopatías congénitas es todavía un problema de salud, lo que requiere esfuerzos organizacionales y científicos adicionales con el objeto de mejorar la atención y el pronóstico neonatal, así como recopilar las experiencias exitosas en el seguimiento clínico en los servicios de neonatología.

La medicina actual desconoce la verdadera causa de las anomalías o las deficiencias del desarrollo cardíaco y, por tanto, el análisis de esta problemática, en función de la evaluación y ampliación de los factores de riesgo que se asocian a las CC, es un tanto empírica y requiere de mayor confiabilidad en su selección y de determinada ampliación.

Objeto de estudio

Las CC en la etapa neonatal.

Campo de acción

Estudios clínicos y diseños analíticos de factores de riesgo asociados a las CC con fines preventivos.

Problema de salud

El recién nacido con una malformación cardíaca severa generalmente tiene dificultades en esta etapa de la vida con altos porcentajes de mortalidad, invalidez o de enfermedad crónica, con consecuencias orgánicas y psicosociales. Más del 50% de las enfermedades cardíacas corresponden a las CC y son graves en la cuarta parte de los neonatos afectados. En Villa Clara, aproximadamente la quinta parte de la mortalidad infantil es por esta causa. El seguimiento clínico adecuado de éstas, posee todavía insuficiencias que deben ser resueltas para mejorar el pronóstico neonatal.

Por otra parte, existe insuficiencia de variables de riesgo, identificadas a partir de la población autóctona, asociadas a la causalidad de las CC, útiles para la dispensarización del riesgo preconcepcional en la atención primaria de salud, así como limitaciones en la utilización adecuada de las informadas en la literatura.

Problema científico

- Identificación de brechas en el manejo clínico integral con excelencia de las CC, que limitan el pronóstico neonatal y los resultados de morbilidad y mortalidad.
- La frecuencia de las CC en la concepción no disminuye a pesar del aumento de la capacidad diagnóstica prenatal que disminuye el nacimiento de niños afectados, pero no mejora la prevención primaria, por lo que se requieren diseños epidemiológicos, para determinación de factores de riesgo modificables necesarios para acciones de prevención potencialmente utilizables en la dispensarización de riesgo preconcepcional en la atención primaria de salud.
- Diseños epidemiológicos de asociación a CC inadecuados para evaluar la complejidad de su patogenia, que no consideran la existencia de diferentes mecanismos genéticos y moleculares invocados en la producción de diferentes cardiopatías congénitas.

Teniendo en cuenta lo anterior, nos planteamos como preguntas de investigación las siguientes:

¿Puede un estudio clínico de las CC proporcionar la información requerida para mejorar el seguimiento, la morbilidad y la mortalidad por CC en la provincia de Villa Clara?

¿Cuál es la prevalencia hasta la etapa neonatal y la supervivencia hasta el año de estos pacientes en la provincia?

¿Cuáles son los factores de riesgo genéticos y ambientales que tienen asociación con las cardiopatías congénitas?

¿Existen variables de riesgo asociadas a la aparición de CC que puedan recomendarse para la prevención en la atención primaria?

¿Existen diferencias en el tipo de teratógenos que se asocian a las CC de acuerdo con los diferentes mecanismos genéticos y moleculares invocados?

Hipótesis

Un estudio clínico-epidemiológico y patogénico dirigido a evaluar el comportamiento de las CC contribuiría a un mejor conocimiento de las principales características clínicas, causas de morbilidad, mortalidad, y seguimiento médico a estos pacientes, así como la identificación de variables asociadas a la causalidad de estas, que pudiera constituir una base para la dispensarización del riesgo preconcepcional en la atención primaria de salud.

Objetivos:

General:

Caracterizar el comportamiento clínico, la prevalencia y la supervivencia así como variables epidemiológicas de riesgo asociadas a las CC, con un alcance preventivo.

Específicos:

- Caracterizar las CC acorde a variables de prevalencia, clínicas, y de supervivencia.
- Identificar factores de riesgo modificables o no que se asocian a las CC.
- Caracterizar las CC desde el punto de vista clínico y la supervivencia, considerando el mecanismo genético y molecular invocado.
- Determinar la asociación de factores de riesgo a los distintos grupos de cardiopatías producidas por mecanismos genéticos y moleculares particulares.

Novedad científica.

1- Caracterización clínico-epidemiológica y etiopatogénica integral de las CC diagnosticadas hasta la etapa neonatal en la provincia de Villa Clara.

2- Se aportan una serie de variables clínicas que contribuyen a su mejor caracterización y comprensión, que permiten mejorar el seguimiento y el pronóstico neonatal.

- 3- Es el primer informe en Villa Clara de la prevalencia ajustada a la etapa neonatal de las CC, con utilidad para la evaluación de acciones preventivas en la salud pública.
- 4- Es el primer reporte en el país de la supervivencia de pacientes con CC diagnosticadas en etapa neonatal, hasta el primer año de vida
- 5- Una evaluación clínica de las CC presentes en pacientes diagnosticados antes de los 28 días, intervenidos quirúrgicamente antes de los 12 meses y constatación de su condición al cumplir el primer año de vida.
- 6- Primer estudio analítico en el país que evalúa factores de riesgo asociados a las CC, estratificando la muestra por edad materna, para evitar el efecto confusor que podría ejercer en determinadas variables.
- 7- Se define un ordenamiento, según su importancia, de factores de riesgo asociados a las CC, modificables o no, que aporta elementos para la dispensarización del riesgo preconcepcional, con el objetivo de ampliar este programa y materializar el vínculo de la neonatología con la atención primaria de salud.
- 8- Por primera vez, en Villa Clara, se realiza una caracterización clínica de las CC diagnosticadas en la etapa neonatal, considerando el mecanismo genético y molecular.
- 9- Se hace un estudio de asociación de factores de riesgos genéticos y ambientales a las CC, considerando el mecanismo genético y molecular, no informado antes.

Aportes prácticos

Esta investigación representa un aporte social, ya que al identificar brechas en el seguimiento clínico integral, debe mejorarse la calidad de la atención médica a estos pacientes. La identificación de variables asociadas a las CC tributaría a un programa de prevención a nivel primario con vistas a la dispensarización en la atención primaria de salud (APS) del riesgo preconcepcional de CC en la descendencia, con el objetivo de actuar sobre los factores de riesgo modificables y contribuir a su prevención.

Aportes teóricos.

La exhaustiva caracterización clínica de las cardiopatías congénitas diagnosticadas hasta la etapa neonatal y de la supervivencia hasta el año de vida considerando además los mecanismos moleculares específicos invocados en la patogenia de las diferentes cardiopatías proporcionó nuevos conocimientos médicos de interés científico. Se contribuye teóricamente a apoyar el componente de credibilidad biológica requerida en los estudios epidemiológicos de asociación de riesgos para la evaluación de posible causalidad en las

CC, aportando al conocimiento relativo a la influencia de la edad materna avanzada sobre variables de riesgo específicas consideradas con mucha importancia en la etiología de las CC, facilitando las bases teóricas y metodológicas para controlar la edad materna en los análisis de riesgo. La consideración en los estudios de asociación de los diferentes mecanismos genéticos y moleculares que se han invocado en la producción de las CC, brinda el sustrato teórico para considerar la posible existencia de etiopatogenias diferentes y las herramientas metodológicas para la exploración de nuevas hipótesis en esta área del conocimiento.

Volumen y estructura de la tesis.

Las partes de este diseño, estructuradas vertebralmente, han sido:

En el capítulo 1, se analizan y exponen teorías, enfoques teóricos, investigaciones y antecedentes, en general, válidos para el encuadre del presente estudio. En el capítulo 2, se señalan los materiales y métodos utilizados en la investigación. En el capítulo 3, se estima la prevalencia ajustada de las CC hasta la etapa neonatal, y se caracterizan las CC desde el punto de vista clínico, considerando la totalidad de las cardiopatías de la muestra y un estudio específico para las que se presentan en nacidos vivos. Además, se exponen variables relacionadas con los resultados del seguimiento clínico y variables que evalúan la supervivencia de los niños nacidos con CC. En el capítulo 4, se hace un análisis bivariado y detallado de cada uno de los factores de riesgo, para demostrar su relación con las CC, se ordenan según su importancia, y se realiza una evaluación multivariada de riesgos. Por último, en el capítulo 5 se realiza un estudio clínico de las CC y de supervivencia, considerando la base genética y molecular, y se analiza la asociación de factores de riesgo a los distintos grupos de CC en las que se han considerado mecanismos genéticos y moleculares comunes.

Capítulo 1: Cardiopatías congénitas. Actualización.

1.1 Concepto:

Las cardiopatías congénitas son todas las malformaciones cardíacas que están presentes en el momento del nacimiento y se producen como consecuencia de alteraciones en la organogénesis. (40-55)

Suelen ser producidas por: alteraciones en el proceso embrionario de una estructura normal; falta de crecimiento de esa estructura, más allá de alguna fase temprana del desarrollo embrionario o fetal; a su vez, los patrones aberrantes del flujo, creados por el defecto anatómico, influyen en el desarrollo estructural y funcional del resto de la circulación. (56)

1.2 Clasificación

La clasificación constituye un reto de difícil solución; se opta aquí por la sencillez que conjuga los aspectos clínico-prácticos, y se toman como base las situaciones sindrómicas para un mejor seguimiento clínico (1,57)

Clasificación clínico-práctica de las CC:

I-Acianóticas: Con plétora: cortocircuitos: nivel venoso, nivel auricular, nivel ventricular, nivel arterial; Sin plétora: estenosis: pulmonar, aórtica, coartación

II-Cianóticas: Con plétora: cortocircuitos mixtos; Con isquemia: cortocircuitos mixtos con estenosis pulmonar.

Del neonato

I-Con insuficiencia cardíaca: Con plétora: cortocircuitos arterio-venosos; con éxtasis: hipoplasia izquierda; circulación mixta: coartación aórtica.

II-Con cianosis: Con plétora: transposición de los grandes vasos (TGV); con isquemia: atresia pulmonar, estenosis pulmonar.

Existen otras clasificaciones que pueden ser consideradas por ejemplo: la que clasifica las CC en críticas, potencialmente críticas y no críticas. Otra clasificación las distribuye en CC acianóticas (con flujo pulmonar normal o disminuido, con flujo pulmonar aumentado), y CC cianóticas (con flujo pulmonar disminuido sin cardiomegalia, con flujo pulmonar aumentado con cardiomegalia, con flujo pulmonar disminuido con cardiomegalia). El registro cubano de malformaciones congénitas las clasifica en simples y complejas.

1.3 Incidencia

Se estima en ocho de cada 1 000 RN vivos. (58-60) Esta cifra no incluye: la válvula aórtica bicúspide no estenótica, el prolapso mitral, ni los conductos arteriosos persistentes de los recién nacidos pretérminos. Según la Asociación estadounidense del corazón, aproximadamente 35 000 bebés nacen cada año con algún tipo de malformación congénita cardíaca. La CC es responsable de más muertes en el primer año de vida que cualquier otro defecto de nacimiento. (61-69) En España, se producen aproximadamente 483 000 nacimientos anuales, por lo que alrededor de 4 000 niños nacen con una malformación cardíaca. (46, 70, 71) En Uruguay, solamente las CC representan unos 450 nuevos pacientes cada año. (72) En Chile, entre 2 500 y 3 000 niños nacen cada año con CC. (73) En un estudio realizado en Londres para evaluar recurrencias de CC en 6 640 mujeres, se observó un promedio de 5,7 % de recurrencia. (74) Existen motivos actuales de dificultad para establecer prevalencias en nacidos: si se lleva a cabo un programa de diagnóstico prenatal, las cifras de malformados en nacidos vivos (NV) disminuye de forma importante con respecto a los lugares donde no se efectúa; además, depende de la eficacia del diagnóstico prenatal. Para resolver estas dicotomías, se introdujo el concepto de prevalencia ajustada al término por Martina Cornell, (75) esto evita que al informar prevalencias en NV se llegue a falsas conclusiones. En Cuba, en el año 2002 (coincide con uno de los años de este estudio), el RECUMAC, publicó una prevalencia ajustada al término de 2,33 por mil, (76) y en Villa Clara en el año 2002 una prevalencia en NV de 3,9 por mil, según lo informado a partir de esta investigación. (77) En el 2006 el RECUMAC informó a través del centro internacional que reporta las enfermedades y defectos congénitos (CLEARINGHOUSE), (78) en la TGV una prevalencia de 1,39 por 10,000 nacidos, Tetralogía de Fallot (1,47), HCI (1,31) y en la CoAo (0,33).

1.4 Causas de las cardiopatías congénitas

Se desconocen las causas de las CC en un gran número de casos, aunque existen evidencias de que la herencia desempeña un papel decisivo en un 8% de los afectados y los teratógenos están involucrados en solo 1 al 2% de ellos. La génesis del 90% restante es multifactorial; es decir, existe una predisposición hereditaria, dada por varios genes afectados más un desencadenador ambiental, que al actuar sobre un individuo susceptible favorece la expresión del genoma dañado. (33, 51, 64, 79-83)

1.4.1 Causas genéticas

Entre los factores genéticos la mayoría son multifactoriales (85-90 %), también se presentan cromosomopatías numéricas y estructurales (5-8%); cambios monogénicos (3-5%); mitocondriales y síndromes de genes contiguos. (84)

1.4.1.1 Anomalías cromosómicas y cardiopatías congénitas.

Los recién nacidos con cromosomopatías y algunos síndromes genéticos concentran una alta tasa de CC. De un 5 a un 8% de todos los RN con defectos congénitos del corazón tienen una anomalía cromosómica. (84)

Entre estas anomalías se encuentran: Síndrome de Down, el 40% de los recién nacidos con síndrome de Down presentan malformaciones cardiovasculares; las más frecuentes: CIV, defecto de septación aurículo-ventricular (canal AV), y PCA. Trisomía 18: el 85 % presentan CC; las más frecuentes son CIV, tetralogía de Fallot, displasia nodular poli valvular. Trisomía 13: el 80% presenta CC, las más frecuentes son: CIV, comunicación aurículo- ventricular (AV), PCA, T. de Fallot, displasia nodular valvular. Síndrome de Turner: el 35% presenta CC, las más frecuentes son: CIV, CIA, coartación de la aorta (CoAo), hipoplasia de cavidades izquierdas (HCI), válvula aórtica bicúspide. (85-88)

Otras cromosomopatías también se asocian a las CC: síndrome de Cri-du-chat (maullido del gato), y síndrome de Wolf-Hirschhorn (3)

1.4.1.2 Defectos del gen único y cardiopatías congénitas: Se estima que hay alrededor de 50 000 genes en los 46 cromosomas de cada célula del cuerpo. Los síndromes genéticos que se asocian con una mayor incidencia a defectos cardíacos son: síndrome de Marfan: el 95% presenta CC: las más frecuentes son: raíz aórtica dilatada y aneurismas de la aorta. Síndrome de Noonan: el 50-80% presentan CC, las más frecuentes son CIA, estenosis valvular pulmonar, estenosis de las arterias pulmonares y miocardiopatía hipertrófica. Síndrome de Holt-Oram: el 90% presenta CC, las más frecuentes son: CIA, CIV, bloqueo A-V. Esclerosis tuberosa: las malformaciones cardíacas más frecuentes son: rabdomiomas del corazón, se asocia a insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte súbita. Displasia condroectodérmica: las malformaciones cardiovasculares más frecuentes son las dilataciones ventriculares. (3)

Otros: Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, Síndrome de Ellis -Van -Creveld, mucopolisacaridosis, miocardiopatía hipertrófica familiar, neurofibromatosis, Apert, Simpson Golabi Behmel, cardiofaciocutáneo, Costello MCH,EP, LEOPARD. (3)

1.4.1.3 Síndromes por microdelecciones y cardiopatías congénitas: Síndrome de Di George: se asocia más frecuentemente a interrupción del arco aórtico, arco aórtico a la derecha, tronco arterioso común y tetralogía de Fallot. Síndrome velocardiofacial: el 100% presenta CC, las más frecuentes son: anomalías del arco aórtico (a la derecha, doble, interrupción del arco aórtico), CIV, atresia pulmonar, estenosis pulmonar, tetralogía del Fallot. Síndrome de Williams: el 100% presenta CC (estenosis aórtica (EAo) supraaórtica, estenosis pulmonar periférica, hipoplasia aórtica, CoAo, entre otras). (3)

1.4.1.4 Causas mitocondriales y cardiopatías congénitas: Son un grupo relativamente pequeño de enfermedades causadas por la alteración del pequeño cromosoma citoplasmático mitocondrial: Enfermedad de Kerns Sayre (debilidad muscular, daño cerebeloso y anomalías cardiovasculares). (1)

1.4.1.5 Factores multifactoriales y cardiopatías congénitas: Debidas a una combinación de múltiples causas genéticas y ambientales. Éstas son las más importantes y constituyen la mayoría de las causas de las CC, en ellas está presente la variación genotípica subyacente, suele haber predisposición para un defecto particular, el efecto fenotípico se produce cuando el nivel de predisposición genotípica y ambiental marcan un umbral a partir del cual se expresa el defecto, y a mayor severidad del defecto corresponde un genotipo más afectado. En la mayoría de los casos se trata de la interacción de factores ambientales sobre un terreno genéticamente predispuesto, de la quinta a la sexta semana de la vida intrauterina se producen los cambios principales en el tubo cardíaco primitivo, siendo muy sensible a diferentes noxas patógenas. (1)

1.4.2 Otros factores de riesgo genético: antecedentes de cromosomopatías; (15) antecedentes de anomalías extracardíacas; (1, 75, 106) consanguinidad parental. (97)

1.4.3 Causas ambientales y cardiopatías congénitas

Entre los factores ambientales, también múltiples, se citan: (3)

1.4.3.1 Factores biológicos: Edad materna avanzada, y madre adolescente (9, 56, 84, 89) Edad paterna avanzada. (56) Enfermedades maternas infecciosas en el primer trimestre del embarazo: virales: rubeola (descrita por primera vez por Gregg en 1941): citomegalovirus, sarampión, influenza, coxsackie B, y otras virosis inespecíficas; (84, 90) bacterianas (no se conoce bien si las infecciones bacterianas se asocian de alguna forma con las CC, algunos autores la relacionan); (56) parasitarias (toxoplasmosis). (56) Enfermedades maternas no infecciosas: diabetes mellitus, el hijo de madre diabética (presenta ocho veces más riesgo de

CC), se asocia con mayor frecuencia a CIV y miocardiopatía hipertrófica; (3, 4, 56, 84, 90, 91) incompatibilidad sanguínea materno-fetal (Rh/ABO); (56, 92) asma bronquial; (56, 84) epilepsia; (56, 84) colagenosis; (56, 84) HTA crónica; (56, 84, 92) alteraciones de la tiroides; (56, 84) anemia; (92, 93) antecedentes de aborto; (4, 74, 92) malnutrición materna (bajo peso y sobrepeso); (91, 92, 94-96) infertilidad (no está claramente demostrada su relación con las CC, no obstante se informa en algunos trabajos). (56)

1.4.3.2 Factores químicos: exposición a sustancias químicas o metales tóxicos; (84) exposición a drogas y teratógenos: anticonvulsivantes, ácido retinoico, litio, alcohol, ácido valproico, esteroideo dependiente, propiltiuracilo, fenitoína, progesterona, warfarina, hipervitaminosis, levotiroxina, ácido acetil salicílico, indometacina, antibióticos, antihipertensivos, clomifeno, tabletas anticonceptivas, anestesia. (4, 20, 50, 56, 90-98)

1.4.3.3 Factores físicos: radiaciones; (31, 44, 99-101) hipertermia; (66, 102, 103) gestación múltiple; (70) dispositivo intrauterino (DIU). (84)

1.4.3.4 Factores de riesgo por hábitos tóxicos: hábito de fumar; (74) ingestión de bebidas alcohólicas; (20, 56, 79, 104-107) hábito de tomar café (74)

Ejemplos de síndromes del ambiente prenatal que cursan con CC: síndrome fetal alcohólico (se asocia con defectos septales); embriopatía por ácido retinoico (defectos conotruncales, TGV, tetralogía de Fallot, doble emergencia del ventrículo derecho (DEVD), tronco arterioso común); Ingestión de litio (enfermedad de Ebstein).

1.5 Mecanismos genéticos de las cardiopatías congénitas: (108, 109)

La clasificación que se presenta a continuación constituye una aproximación a lo que pudieran considerarse campos o zonas de desarrollo cardiovascular, y establece nexos entre la morfogénesis cardíaca, la genética y la clínica, e integra los mecanismos morfogénicos básicos y su expresión clínica, con los avances moleculares en este campo.

1.5.1 Clasificación de las cardiopatías congénitas de acuerdo con el mecanismo genético y molecular:

I-Anomalías de la migración del ectomesénquima

- **Posición anómala del cojinete troncoconal:** TGV
- **Defectos de los arcos branquiales:** interrupción del arco Ao de tipo B; doble arco Ao; arco Ao derecho con imagen en espejo de los vasos; hipoplasia del arco aórtico.

- **Defectos de septación troncoconal:** tetralogía de Fallot; atresia pulmonar con CIV; ventana aorto-pulmonar; CIV sub aórtica o infundibular; tronco arterioso común; ventrículo derecho con doble salida; hipoplasia del tronco de la arteria pulmonar.

II- Anomalías del flujo hemático intracardiaco izquierdo o derecho: CIV perimembranosa (PM)

Izquierdo: válvula aórtica bicúspide, estenosis aórtica valvular, CoAo, interrupción del arco aórtico tipo A, HCl, estenosis mitral, atresia mitral.

Derecho: válvula pulmonar bicúspide, estenosis pulmonar valvular, CIA ostium secundum, hipoplasia de las cavidades derechas (HCD), estenosis valvular tricuspídea, atresia tricuspídea.

III- Anomalías de la matriz extracelular:

- Defectos del cojinete endocárdico: canal AV, CIA ostium primum, CIV de entrada.
- Defectos cardíacos que modifican las propiedades adhesivas o de migración de las células embrionarias mesodérmicas: displasia valvular: aórtica, pulmonar tricúspide y mitral.
- Transformación del epitelio mesenquimatoso en las almohadillas endocárdicas: atresia pulmonar con septum interventricular intacto.

IV- Anomalías en la muerte celular: anomalía de Ebstein; CIV muscular (CIV M); persistencia de vena cava superior izquierda (PVCSI); persistencia vena cava inferior izquierda (PVCII).

V- Crecimiento direccional anómalo: cor triatum; atrium ventricular común; CIA seno venoso; drenaje anómalo de venas pulmonares; origen anómalo de la subclavía derecha; ausencia de vena cava inferior.

VI- Anomalías del situs: heterotaxia; situs inversus; dextrocardia.

VII- No clasificadas: acardio; PCA; otros tipos de cardiopatías.

1.6 Período crítico del desarrollo embrionario del aparato cardiovascular.

Características generales.

Gran parte del desarrollo cardíaco acaece entre la segunda y octava semanas de la vida embrionaria, y consiste en una serie compleja de transformaciones. Entre la segunda y tercera semanas, se forma un tubo cardíaco vertical. El corazón comienza a adquirir forma a partir de este tubo para constituir el bulbo arterial, el ventrículo primitivo, la aurícula primitiva y el seno venoso. En la quinta semana se forma el tronco arterioso, y el seno venoso forma

dos astas, en las que desemboca gran cantidad de la sangre venosa, y se inicia la división interna mediante la formación de tabiques. Entre la sexta y octava semanas, un tabique divide el conducto atrioventricular común, y se forman las válvulas tricúspide y mitral. El conducto auricular se divide por el septum primum. Este tabique presenta dos orificios: el inferior u ostium primum, que desaparece, y el superior (futuro agujero oval). De las crestas endocárdicas, se desarrolla el tabique del bulbo arterial, y divide tronco arterioso en los troncos aórtico y pulmonar. Entre la sexta y octava semanas, se desarrollan las válvulas aórtica y pulmonar. En el mismo período, se desarrollan los vasos aferentes y eferentes del corazón. En la tercera semana, comienzan a formarse seis pares de arcos aórticos. El tercero, cuarto y sexto arcos participan en el desarrollo de los vasos permanentes, y los otros desaparecen. El tercer arco forma la porción ascendente de la aorta. El cuarto arco derecho forma el tronco braquiocefálico y la primera porción de la arteria subclavia derecha. Las arterias pulmonares se forman por el sexto par de arcos. El lado derecho del sexto arco (arteria pulmonar derecha) se separa de la aorta, mientras que el izquierdo continúa unido para establecer la comunicación entre la arteria pulmonar izquierda y la aorta (conducto arterioso). El asta izquierda pierde sus conexiones y se transforma en el seno coronario. El asta derecha forma las porciones terminales de las venas cavas inferior y superior.

En la octava semana embrionaria, la forma externa del corazón, la estructura interna y el sistema vascular están completos. Pueden producirse errores del desarrollo entre la segunda y la octava semanas, por eso la importancia de la valoración de la exposición a riesgos en esta etapa del embarazo, para realizar un correcto diagnóstico prenatal. (20)

1.7 Corazón normal.

El corazón está situado en el tórax, entre los dos pulmones y tiene la función de propulsar la sangre dentro del aparato circulatorio. Es un músculo que, cuando se contrae, expulsa la sangre hacia las arterias y cuando se relaja, la aspira para reiniciar el ciclo. Tiene dos partes no comunicadas entre ellas, que se llaman hemicardio derecho y hemicardio izquierdo. Está dividido en cuatro cavidades: dos aurículas (derecha e izquierda) y dos ventrículos (derecho e izquierdo). Las aurículas están separadas por el septo interauricular y los ventrículos por el septo interventricular. La aurícula derecha está conectada con la vena cava superior y la vena cava inferior, que recogen la sangre venosa de la mitad superior e inferior del cuerpo, respectivamente. La aurícula derecha está conectada con el ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide, y desde este ventrículo derecho la sangre es impulsada hacia los

pulmones a través de la arteria pulmonar. En los pulmones, es donde se produce la oxigenación de esta sangre, que retorna a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares y pasa a ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral, de donde es impulsada hacia la Ao, y llega a todo el organismo. (110, 114)

1.8 Diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas.

1.8.1 Ecocardiografía fetal. Importancia y actualidad

No cabe duda de que uno de los capítulos más interesantes, desconocidos y con un futuro prospectivo mayor en el campo de la ecografía fetal es el estudio de la anatomía, fisiología del corazón y los grandes vasos. Con el eco procedente de las estructuras sólidas del corazón se obtiene información sobre la forma y estructura cardíaca que se representa en los estudios en modo M y 2D. Con el sonido reflejado por los eritrocitos que circulan por su interior, se reconstruye la imagen Doppler, que ayuda a valorar mejor los aspectos funcionales. (115, 116)

La ecocardiografía prenatal contribuye a definir la anatomía y función del corazón fetal e identificar sus defectos congénitos. Ayuda a determinar el sitio y la ruta del parto en caso de severas anormalidades cardíacas. Se ha logrado aumentar la habilidad para proporcionar mejor consejo genético, que incluye la interrupción del embarazo. Permite la sofisticada monitorización de las arritmias cardíacas, y es imprescindible en la cirugía cardíaca fetal.

El ultrasonido obstétrico a las 22 semanas de gestación no es suficiente, en ocasiones, para descartar totalmente una anormalidad compleja del corazón fetal, porque puede dar un falso negativo, como la tetralogía de Fallot y otras anomalías de difícil diagnóstico en etapas tempranas, debido a las características anatómicas y de la circulación del corazón fetal; por tanto, en relación con el diagnóstico posnatal, se acepta la posibilidad de orientarlo en un alto número de casos, utilizando los métodos de examen físico y exámenes complementarios habituales o el estudio hemodinámico, si es necesario. (117-124)

1.8.2 Ecocardiografía Doppler fetal

La ecocardiografía Doppler se usa para estudiar la fisiología cardiovascular fetal a nivel cardíaco, umbilical y placentario. Es de mucha utilidad en la evaluación de las cardiopatías congénitas. (123, 125-130) La ecocardiografía fetal es un procedimiento diagnóstico ultrasonográfico de tercer nivel. Sin embargo, se refiere también como ecocardiografía el examen ultrasonográfico de nivel primario o secundario, en el cual se realiza una evaluación del corazón fetal con menos detalles (visión de cuatro cámaras y tractos de salida). (11, 131-139)

Tradicionalmente, se ha propuesto reservar el estudio ecocardiográfico a pacientes de alto riesgo; (140-142) sin embargo, para algunos autores, existen fetos con diagnóstico de cardiopatía que presentan pocas evidencias de riesgo. (11, 102, 127, 143-149) La visión de cuatro cámaras se ha relacionado con un alto valor predictivo negativo (11). Un estudio prospectivo de cohorte concluyó, que la visión de cuatro cámaras y trastos de salida realizada en una población de bajo riesgo tenía una sensibilidad muy por debajo que aquella obtenida por la ecocardiografía "detallada" en una población de alto riesgo (14,3% versus 62,5%). (150)

1.8.3 Otras técnicas diagnósticas en las cardiopatías congénitas. Actualidad.

De los avances diagnósticos en las CC, se exponen los progresos en el diagnóstico por imagen referente a la ecocardiografía tridimensional, la resonancia magnética y la tomografía computarizada. (151-153)

1.8.3.1 Diagnóstico por la imagen.

Los avances y las novedades en el campo del diagnóstico por la imagen en las CC se refieren, sobre todo, a la ecocardiografía tridimensional (3D), resonancia magnética nuclear y tomografía axial computarizada. (39, 62, 153)

La aparición en la escena clínica de la ecocardiografía 3D, en tiempo real, ha dado lugar a diferentes trabajos que valoran la fiabilidad del método desde el feto hasta el adulto (39, 62).

Se cree que en los próximos años esta técnica constituirá una auténtica revolución en el estudio y el tratamiento de las CC. La resonancia magnética tiene importantes ventajas para evaluar las CC, ya que no requiere radiación ionizante, y la tomografía computarizada, por su rápida adquisición de imágenes y capacidad de obtener gran volumen de datos. (153)

La cardiología fetal comenzó hace más de 25 años como un tema de investigación clínica en el feto, y hoy constituye un capítulo importante dentro de la cardiología, con la detección y el diagnóstico prenatal de las CC. Asimismo, se asiste hoy al tratamiento farmacológico materno fetal de la insuficiencia cardíaca y de las arritmias en el feto, junto al incipiente desarrollo de la cardiología intervencionista y la cirugía cardíaca. (153)

Actualmente, la cardiología fetal tiene cuatro objetivos: (11, 132, 134, 145, 153, 154) establecer un diagnóstico completo; comprender la fisiología fetal; ofrecer un tratamiento efectivo; predecir el pronóstico fetal y neonatal.

Se han publicado diversos artículos relacionados con los grandes avances en cardiología fetal: para conocer el potencial de progresión de una lesión, con vistas al pronóstico, y conducta prenatal y neonatal, diagnóstico de las arritmias, asociadas a enfermedades de la

válvula tricúspide, tumores y miocardiopatías, diagnóstico de bloqueo AV que se asocia a lesiones estructurales, diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva en el feto, que puede deberse a una anomalía estructural. Se han publicado unas guías para valorar la insuficiencia cardíaca en el feto y su pronóstico, basadas en el progreso de la ecocardiografía fetal mediante la valoración de: tamaño cardíaco, hidropesía, Doppler venoso y arterial y disfunción miocárdica. (153)

Fesslova y colaboradores (155) publicaron un interesante trabajo en 5 540 ecocardiografías fetales en mujeres con embarazo de alto riesgo. Hubo un 6,3% de lesiones cardíacas que no fueron detectadas y el porcentaje de cardiopatía fetal fue de un 12%, con una recurrencia del 4,1%. La mortalidad en cardiopatías complejas fue del 75%, y en el bloqueo AV del 11%. Así como la ecocardiografía 2D-Doppler evolucionó la imagen cardíaca fetal, la introducción de la ecocardiografía 3D y 4D (imagen tridimensional en movimiento) probablemente revolucionará la imagen cardíaca fetal en los próximos 20 años (154).

En cuanto el impacto logrado hasta hoy por el diagnóstico prenatal de las CC, la mayoría de los estudios comunica una mejoría, en la morbilidad, mortalidad, y en las condiciones preoperatorias del neonato, otros no encuentran mejoría estadísticamente valorable. (153)

Es probable que en los próximos años, los avances en el tratamiento prenatal se intensifiquen. Hasta ahora, la detección prenatal y el diagnóstico de las CC ha tenido un impacto pequeño en el curso prenatal de la cardiopatía. En algunos centros seleccionados, se ha llevado a cabo la valvuloplastia pulmonar y aórtica en el feto para prevenir el desarrollo de hipoplasia ventricular. La cirugía cardíaca en el feto, con exteriorización de él o sin ella, todavía lucha con el problema de inducción inadvertida de parto en el postoperatorio y el nacimiento prematuro, por lo que permanece todavía como un tema de investigación. (153,156)

1.9 Avances en el control genético de la morfogénesis del corazón. (151-153).

En los últimos cinco años, los progresos en genética y biología molecular, relacionados con las CC han sido espectaculares debido, a los adelantos técnicos producidos en la secuenciación del genoma humano. La aproximación molecular al origen de las CC ha conducido a una modificación de conceptos del desarrollo del corazón embrionario, así como a un mejor análisis de las formas familiares y los riesgos de recurrencia. Los avances genéticos se producen no solo en las CC, sino también en las miocardiopatías y arritmias. Continúan las publicaciones sobre las mutaciones en la familia de los T-box genes, factores de transcripción que regulan programas específicos de expresión genética en el desarrollo

cardíaco. Está demostrado que las mutaciones en TBX5 causan el síndrome de Holt-Oram. Se describen mutaciones de TBX5 en tejidos de pacientes con CIA y canal AV pero no en pacientes con CIV. Mutaciones en el gen NKX2 se han descrito en familias con bloqueos AV y defectos estructurales, como CIA y tetralogía de Fallot. Se describen nuevas mutaciones en el NKX2 en tejidos de pacientes con diferentes CC, y se comprueba de nuevo su asociación con los defectos estructurales cardíacos, aunque los mecanismos moleculares no están clarificados. Asimismo, se ha demostrado la implicación del gen TBX1 en el síndrome de delección del cromosoma 22q11. Se destaca la descripción de la alteración de una región de 6.4cM en el cromosoma 11.p15 en la miocardiopatía familiar. Estos hallazgos confirman la heterogeneidad de esta enfermedad. La identificación de los genes causantes de esta afección permitirá un pesquiasaje genético y ayudará a comprender la morfogenia miocárdica. Igualmente se ha identificado un nuevo síndrome de microdelección del cromosoma 1q21 que afectaría, al menos, a siete genes, ligados a CC con perfil clínico variable, que tienen en común la obstrucción del arco aórtico. (153)

Control genético de la morfogénesis de las válvulas cardíacas: división inicial del canal AV: en respuesta a una acción inductiva ejercida por el miocardio subyacente, algunas células procedentes de dos áreas circunscritas del endocardio pierden su carácter epitelial y se transforman en células mesenquimatosas. Solo responden las células de la región A-V y el tracto de salida proximal. Las células endocárdicas auriculares y ventriculares no pierden su carácter epitelial. (153) El corazón primitivo está segmentado desde el punto de vista molecular. Los segmentos del endocardio que experimentan transformación mesenquimatososa expresan el gen Msx-1 y los otros no lo hacen. Las células endocárdicas contienen la molécula de adhesión celular N-CAM en su superficie, y aquellas que se transforman en mesénquima disminuyen la producción de N-CAM; esto facilita su conversión en células móviles. Poco antes de la transformación de estas células endocárdicas en mesénquima aparece en la gelatina cardíaca unas partículas de 20-50 nm de diámetro que son producidas por el miocardio subyacente, denominadas adherones, que contienen un complejo de proteoglicano, fibronectina y varias proteínas de la MEC. Una de estas proteínas, la ES-30, también se expresa en otros tejidos. Esta inducción se acompaña de aumento de actividad de TGF.

Se prevén nuevos avances en la genética molecular, el diagnóstico molecular y las tecnologías transgénicas y de células madres, así como las previsiones futuras en estos

campos, tanto en la investigación como en las aplicaciones clínicas, llamada la nueva era de la genómica. (153)

1.10 Estado actual y perspectiva del diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas en Cuba.

Desde el año 1959, el estado cubano ha brindado una atención priorizada al sector de la salud; la meta seguida por la OMS de garantizar "salud para todos en el año 2000" Cuba ya la había alcanzado mucho antes de que finalizara el siglo, y los indicadores de salud logrados la sitúan entre los países de mejores resultados en esta esfera a escala mundial.

El sistema de salud cubano ofrece servicios a la población de forma universal y gratuita, mediante una infraestructura organizada y estructurada en tres niveles de atención; estos funcionan como una red nacional de servicios que se ha ido desarrollando, y con ello, el campo de la perinatología. El programa nacional de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos fue iniciado en Cuba a inicios de la década de los 80 como parte del programa de atención a la salud materno-infantil. Desde los inicios, se estableció un subprograma para el diagnóstico prenatal de defectos congénitos por ultrasonido que comenzó en 1980. Se elaboró un manual de normas y procedimientos, (157) que constituye una guía de buenas prácticas para la realización de ultrasonidos genéticos en nuestro país, con calidad científica y ética; incluye estudios ultrasonográficos que comprende el subprograma para el diagnóstico prenatal de defectos congénitos, según tipo de examen, edad gestacional y niveles de atención. Marcheco B, ha publicado varios artículos (158, 159) sobre la genética médica en Cuba, donde se refiere al ultrasonido del primer trimestre del embarazo.

1.11 Seguimiento de los neonatos con cardiopatías congénitas.

La cuarta parte de las CC que comienzan en la etapa neonatal son críticas, y en su mayoría ductus dependiente, y deben ser remitidas adecuadamente hacia el nivel terciario para realizar la cirugía cardiovascular correctora o paliativa, o para realizar el cateterismo intervencionista que corresponda, con el fin de preservar la vida del neonato. No es necesario establecer el diagnóstico específico de éstas, sino el reconocimiento y traslado oportuno del paciente en condiciones adecuadas. Las exploraciones clínicas, ecográficas, y hemodinámicas, junto con discusiones ponderadas, constituyen un preámbulo casi tan importante como la intervención misma. Los criterios suelen basarse en tipo y grado de la lesión; edad y peso del paciente; síntomas y condiciones hemodinámicas. En la actualidad,

prácticamente todas las cardiopatías congénitas son tributarias de alguna actitud médico-quirúrgica. La terapéutica de las CC obliga a considerar diversos aspectos: médicos, quirúrgicos, críticos, generales, entre otros. Las normas generales de tratamiento son comunes para todos los niños con CC, y el tratamiento básico depende del tipo de cardiopatía. En el mundo existen esquemas de atención para el RN con sospecha o diagnóstico de CC, en nuestro país en el año 1997 se estableció el primer consenso nacional de neonatología (anexo 1), por el cual se hizo el seguimiento para el diagnóstico y conducta de estos neonatos, el cual se actualizó en el año 2011(anexo 2), donde está protocolizado el enfoque diagnóstico de las CC y se detalla la conducta ante un neonato con sospecha de CC crítica, con insuficiencia cardíaca o hipoxemia.

1.12 Conclusiones parciales

- Las cardiopatías congénitas tienen una amplia representación en clínica pediátrica y, en la actualidad, es motivo de debate muy frecuente en la bibliografía médica mundial, con especial atención a la etiología, ya que es desconocida su patogenia en un 90% de los casos
- Existen numerosos estudios epidemiológicos con variable consistencia en la literatura para factores de riesgo y diversos reportes de teratógenos potenciales; de utilidad para la prevención y por ello los estudios epidemiológicos mantienen su interés.
- A pesar de los recientes y grandes progresos conjugados de la biología molecular y la embriología experimental, la causa de las anomalías cardíacas, en muchos casos, sigue siendo una interrogante, y numerosos aspectos son controvertidos. Pese al progreso científico numerosos defectos permanecen sin estar adscritos a una etiología conocida, por lo que constituye un reto permanente a la investigación.
- Las cardiopatías congénitas son un problema de salud, ya que la mayoría de las malformaciones cardiovasculares diagnosticadas en la etapa neonatal son defectos graves, que causan la muerte antes del primer año de vida.
- Se han producido importantes avances en el diagnóstico por imágenes de las cardiopatías congénitas, consideramos teniendo en cuenta la complejidad de la etiopatogenia de las cardiopatías congénitas, que en los próximos años, los avances no solo deben estar encaminados a la búsqueda de factores asociados a su etiología, y orientados a su prevención, sino también al tratamiento prenatal, que debe intensificarse con la cirugía cardíaca en el feto, la cardiología intervencionista y la cirugía cardíaca con mayores impactos terapéuticos.

Capítulo 2: Materiales y métodos utilizados en la investigación.

2.1 Contexto de la investigación

La provincia de Villa Clara, en la región central de Cuba, tiene una población aproximada de 801 010 habitantes, una población femenina de 398 490, en edad reproductiva 60 800 (15-49 años), con tasa de fecundidad de 39,4 por 1 000 mujeres en edad fértil. Entre el 2000 y 2008, período de nueve años que abarca el estudio, hubo una media de 8 291 nacimientos al año, en cuatro hospitales ubicados en las ciudades de Santa Clara (con el 65 % de los nacimientos), Sagua, Placetas y Remedios. Solo el 0,5% de los partos son extrahospitalarios; la mortalidad infantil desde el año 2004 es inferior a 5,9 por mil nacidos vivos. ⁽¹⁶⁰⁾ El servicio de neonatología del Hospital Universitario Ginecobstétrico de Santa Clara sirve como unidad de referencia y remisión para el neonato crítico nacido en las otras tres unidades del sistema.

2.2 Metodología general de la investigación.

El desarrollo de la investigación parte de la dialéctica materialista como metodología general del conocimiento de la investigación científica.

2.2.1 Métodos teóricos:

Histórico-lógico: Para determinar la trayectoria del comportamiento de las CC en el mundo y en Cuba, y arribar a conclusiones sobre el problema de investigación.

Analítico- sintético: Para el estudio de los diferentes abordajes del tema objeto de estudio en el mundo y concreción de una posible solución a los problemas que existen en el territorio.

Inductivo-deductivo: La observación particularidades de las CC en Villa Clara permitió seleccionar elementos del seguimiento clínico y factores asociados, para buscar prevención.

Hipotético-deductivo: Para los elementos a considerar en la prevención de CC y su posible aplicación en un programa de control del riesgo preconcepcional, así como dirigir los análisis de asociación según las suposiciones que se tenían acerca de que éstas varían en función del mecanismo genético y molecular subyacente en los diferentes tipos de cardiopatías.

2.2.2 Métodos del nivel empírico empleados:

La observación científica: tanto la empleada en el diagnóstico clínico de las CC, como los diagnósticos donde fueron empleados las técnicas imagenológicas o de anatomía patológica.

La entrevista: Empleada para garantizar el manejo clínico pre-posnatal de los productos afectados, la obtención de la información de riesgo asociada a las CC, realizada, en lo

fundamental, a las madres de los productos afectados y las de los productos utilizados como controles; cuando fue necesario, se entrevistaron otros miembros de la familia.

2.2.3 Tipo y diseño general del estudio.

Se realizó una investigación desarrollo, de carácter complejo, que tiene como objeto de estudio las cardiopatías congénitas, que incluye un estudio de prevalencia, una indagación de carácter clínico, un estudio longitudinal de supervivencia de los diagnosticados en la etapa neonatal y un seguimiento del neonato intervenido quirúrgicamente hasta el año de vida, un estudio epidemiológico de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas mediante un diseño analítico de casos y controles con indagación retrospectiva, y una evaluación clínica, de supervivencia y de asociación de factores de riesgo a los distintos grupos de cardiopatías producidas por mecanismos genéticos y moleculares comunes.

2.2.4 Población y universo del estudio

Población: 86 075 productos de la gestación ocurridos en Villa Clara entre los años 2000 y 2008, que incluye nacidos vivos (NV), interrupciones de la gestación de causa genética (IGCG), abortos espontáneos (AE) y nacidos muertos (NM).

Universo de estudio: 371 productos de la concepción ocurridos en Villa Clara entre los años 2000 y 2008 que cumplen los criterios de inclusión.

2.2.4.1 Criterios de inclusión

Todo producto de la concepción procedente de Villa Clara, independientemente del hospital donde ocurrió, que sea NV cuyo diagnóstico de CC se hubiera realizado antes de los 28 días de vida (etapa neonatal), así como MF, AE e IGCG con diagnóstico de CC.

2.2.4.2 Criterios de exclusión

- Productos de la concepción nacidos en Villa Clara, que no proceden de la provincia.
- Productos de la concepción con CC, cuyo diagnóstico se hizo después de los 28 días.
- Productos con CC hijos de madres que no dan su consentimiento para participar en el estudio de factores de riesgo.

2.2.5 Métodos y fuentes empleadas en la recolección del dato primario.

Fueron empleados el método clínico, la entrevista y la revisión documental para la recogida del dato primario; como fuentes de información documental se usaron el examen físico, juicio clínico y discusión diagnóstica realizada a los NV, exámen macroscópico a los productos NM, AE e IGCG y la encuesta de la investigación.

La encuesta fue confeccionada por la autora de este trabajo y aplicada por la autora y por

neonatólogos de los servicios municipales a las madres, familiares o ambos, previo consentimiento informado, inmediatamente después de precisar el diagnóstico de CC en su descendencia, y se aplicó por igual a las madres de los neonatos usados como controles para el estudio epidemiológico. El instrumento en lo esencial fue confeccionado usando como guía el utilizado durante más de 20 años por el Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC); ya validado (anexo 3).

Con el fin de completar información médica relevante y constatar resultados de complementarios, se emplearon: historia clínica obstétrica; historia clínica del RN; protocolo de necropsia; informes imagenológicos y ecocardiográficos; informes operatorios.

Para completar estadísticas vitales e información epidemiológica, se emplearon: libro registro de nacimientos de los hospitales donde se obtienen los nacidos vivos en el mes por sexo, libro del control de la morbilidad del servicio; tarjeta de control de las IGCG; tarjeta del control de los AE con diagnóstico de malformaciones; tarjeta de control de las MF; tarjeta de control de los fallecidos del departamento de estadística de la sectorial provincial de salud.

2.3 Técnicas y procedimientos del estudio de prevalencia, clínico y de supervivencia de las cardiopatías congénitas.

Para dar salida al primer objetivo de la investigación, se realizó un estudio de prevalencia de las CC en Villa Clara (2000–2008), una indagación de carácter clínico, un estudio longitudinal de supervivencia hasta el año de vida de los NV diagnosticados antes de los 28 días, y una evaluación clínica en pacientes intervenidos quirúrgicamente con CC antes de los 12 meses.

2.3.1 Población

La población fue de 86075 nacimientos entre 2000 y 2008 en Villa Clara, considerada en su totalidad para determinar la prevalencia ajustada. Para la prevalencia según el destino del producto la población fue de 74 619 en NV, 966 en NM (369 muertes fetales intermedias (MFI) y 597 muertes fetales tardías (MFT) y 10 033 en AE. En las 457 IGCG realizadas por diagnóstico prenatal positivo antes de las 25 semanas de gestación, se calculó el porcentaje de cardiopatías respecto al total de IGCG. Los datos de la población se controlaron según sexo. En el estudio clínico se empleó la población como referencia, de modo que en variables que caracterizan la muestra de CC, los parámetros de la muestra fueron comparados con los de la población respectiva, según el destino del producto.

2.3.2 Muestra:

- Para variables clínicas y de prevalencia analizadas en todos los productos con CC la

muestra fueron 371 productos de la concepción nacidos con CC: 249 NV con CC diagnosticada antes de los 28 días, 14 NM (cinco MFI, y nueve MFT), seis AE, y 102 IGCG.

- Para variables clínicas, de supervivencia y de resultados del seguimiento clínico analizadas en los NV con CC: muestra de 249 NV con CC detectadas antes de los 28 días de vida.

- Para variables que caracterizan la totalidad de los defectos se utilizaron los 627 defectos cardíacos presentes en los 371 productos con CC.

- Para variables que evalúan características de la mortalidad en las CC se emplearon los 56 neonatos fallecidos.

- Para variables de seguimiento del neonato intervenido quirúrgicamente se emplearon los 32 neonatos con CC intervenidos antes de los 12 meses de vida.

2.3.3 Variables empleadas en el estudio de prevalencia y metodología empleada.

- Variables: Prevalencia por destino del producto, prevalencia por años, prevalencia ajustada a la etapa neonatal y prevalencia por sexos.

Se determinó la prevalencia por destino del producto (en NV, NM y AE), por años de estudio para la totalidad de los productos con cardiopatías y para cada destino del producto, la prevalencia ajustada a la etapa neonatal, y la prevalencia en nacidos vivos (por sexo). La prevalencia fue determinada de la forma habitual (definiciones operacionales). Se realizó un análisis de tendencia de la prevalencia de CC en NV detectadas antes de los 28 días de vida, y tendencia de la prevalencia ajustada de CC a la etapa neonatal.

2.3.4 Variables empleadas en el estudio clínico y metodología empleada.

- Variables del estudio clínico para todos los productos: Tipo de cardiopatía congénita, destino del producto, forma de presentación de las CC, malformación congénita extracardíaca asociada, peso, edad gestacional y sexo.

El diagnóstico de certeza de la cardiopatía se basó en las recomendaciones establecidas según el destino del producto fuera NV que sobrevive, NV fallecido, IGCG, NM, AE, y NV intervenido quirúrgicamente (definiciones operacionales).

Los defectos cardíacos se analizaron según tipo y destino del producto. Los productos de la concepción con CC se clasificaron según formas de presentación y destino del producto, además se analizaron considerando la edad gestacional (EG) y el peso.

Las malformaciones asociadas se analizaron según tipo y destino del producto, y las malformaciones extracardíacas que se asociaron según tipo de CC y destino del producto.

Las variables peso al nacer, edad gestacional, y sexo se compararon respecto al parámetro correspondiente de la población.

- Variables del estudio clínico para los NV con CC: tipo de defecto cardíaco, tipo de parto, puntaje de apgar, síntomas y signos clínicos, correlación clínica imagenológica, y correlación clínica patológica.

Las variables que caracterizaron los NV (tipo de parto, puntaje de apgar), se compararon con las que caracterizan la población de NV, para la variable síntomas y signos clínicos se compararon con los datos de los NV ingresados en el servicio de Neonatología de referencia. La correlación clínico imagenológica se evaluó si era parcial, o total. La correlación clínico patológica si era parcial, total o no hubo correlación (definiciones operacionales).

2.3.5 Variables que evalúan los resultados del seguimiento clínico de los niños nacidos con cardiopatías congénitas y metodología empleada.

- Variables: Complicaciones o afecciones asociadas, estadía hospitalaria y mortalidad.

Las variables clínicas empleadas para la muestra de NV con CC, se controlaron durante el ingreso hospitalario y la variable mortalidad se controló hasta el año de vida.

El protocolo empleado para el seguimiento de los NV en los que se sospechó la presencia de una CC, fue el establecido en el Consenso de neonatología del país, vigente durante los años 2000 al 2008, donde se utilizaron cuatro elementos para lograr una orientación diagnóstica adecuada (trastornos del ritmo cardíaco; cianosis como síntoma predominante; cianosis e insuficiencia cardíaca; insuficiencia cardíaca sin cianosis) (Anexo 1).

La variable complicaciones o afecciones asociadas, se relacionó con la estadía hospitalaria y la mortalidad, y se comparó con el parámetro de la población de NV ingresados.

En la variable mortalidad se realizó el cálculo de los indicadores tasa de mortalidad infantil por cardiopatías congénitas en etapa neonatal, de la forma habitual y además las tasas de mortalidad y tasa de letalidad para cada año de nacido (definiciones operacionales). La mortalidad se analizó en función de las complicaciones asociadas, del tipo de cardiopatía, y de la forma de presentación (simple y compleja). Se realizó análisis de tendencias de la mortalidad y de la letalidad por CC en NV detectadas en etapa neonatal de cada año de nacido (definiciones operacionales).

2.3.6 Variables que evalúan supervivencia de los nacidos vivos con cardiopatías congénitas y metodología empleada.

-Variables: Porcentaje global de supervivencia y vida media acumulada para los nacidos vivos. La supervivencia se evaluó hasta los 12 meses de vida (método de Kaplan Meyer).

2.3.7 Variables clínicas del seguimiento de los nacidos vivos con cardiopatías congénitas intervenidos quirúrgicamente y metodología empleada.

-Variables: Tipo de cardiopatía presente, forma de presentación, malformaciones asociadas, condición al cumplir el año de vida (NV intervenidos quirúrgicamente que sobreviven, NV no intervenidos que sobreviven).

Se realizó una evaluación clínica de las CC presentes en pacientes diagnosticados antes de los 28 días, intervenidos quirúrgicamente antes de los 12 meses, o no intervenidos, y constatación de su condición al cumplir el primer año de vida (vivo o fallecido). Además se analizó el tipo de CC en los pacientes operados, según la forma de presentación.

2.3.8 Plan estadístico para el análisis de los resultados del estudio de prevalencia, clínico y de supervivencia.

Los datos fueron introducidos en una base de datos creada al efecto en Microsoft Excel e importados al SPSS (*Statistical Package for the Social Science*), versión 15 de Windows para su procesamiento estadístico. Para la caracterización de la muestra se usaron los estadígrafos de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas, tendencias centrales y dispersión para las cuantitativas. Se calcularon prevalencias para distintas situaciones, tasas de mortalidad infantil y de mortalidad y letalidad por año de nacido (definiciones operacionales). Se efectuó prueba de comparación de proporciones de una muestra (en las variables clínicas sexo, EG y peso al nacer analizadas en todos los productos) respecto al parámetro en la población correspondiente de 74 619 NV, 966 NM, 10 033 AE y 457 IGCG según fuera. Para las variables tipo de parto y puntaje de Apgar analizadas en NV fueron comparadas respecto al parámetro en 74 619 NV. La proporción de síntomas y signos clínicos, complicaciones, estadía hospitalaria y mortalidad en NV fueron comparadas con el parámetro de la población de 10 233 NV ingresados entre 2000 y 2008 en el servicio de Neonatología del Hospital Mariana Grajales, donde se ingresan todos los neonatos de Villa Clara a los que se les detecta una CC antes de los 28 días de vida.

Los análisis de tendencias de prevalencia, mortalidad y letalidad se realizaron empleando Microsoft Excel. Se realizaron análisis de supervivencia para el total de NV empleando el método de Kaplan Meyer, con tope a los 12 meses de vida, con apoyo del paquete estadístico spss15.0. Se aplicó prueba de hipótesis de diferencias de proporciones de dos

muestras independientes entre los RN con complicaciones o sin ellas, los fallecidos con cardiopatías simples y complejas, la proporción de fallecidos con cardiopatías simples y complejas en intervenidos y no intervenidos quirúrgicamente, usando el paquete EPINFO.

2.4 Técnicas y procedimientos del estudio epidemiológico de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas.

Para dar salida al segundo objetivo de la investigación se realizó un diseño analítico de casos y controles con el fin de identificar posibles factores de riesgo asociados a las CC. Ello permitió a través de técnicas bivariantes en una primera etapa y posteriormente multivariante evaluar factores de riesgo, y su peso relativo en los resultados.

2.4.1 Muestra

-Muestra de casos y controles para el estudio epidemiológico bivalente de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas: La muestra de casos fueron 329 productos: NV 233/ 249 (93,6%); NM 11/ 14 (78,6%); AE 6/ 6 (100%); IGCG 79/ 102 (77,5%).

Fueron desechados 42 casos (16 NV, tres NM y 23 IGCG), por no disponer de la información epidemiológica completa. La muestra control fueron 329 productos NV, sin CC ni otra malformación congénita (ver definiciones operacionales). Fueron desechados los 42 controles tomados para los casos desechados, con el objetivo de mantener equiparada la composición de la muestra de casos y controles para el sexo, fecha de nacimiento y hospital.

- Muestra para el estudio bivalente por estratos de edad materna: Los 329 casos y 329 controles se agruparon en dos estratos de edad materna: madres de 35 años o más: 165 y madres hasta 34 años: 493 (para casos y controles por estrato ver diagrama general).

-Muestra de casos y controles para el estudio epidemiológico multivariante de asociación: En los análisis multivariados sin considerar la edad, la muestra fueron los 329 productos con CC y 329 controles del estudio bivalente. En el análisis multivariante para dos estratos de edad materna: la muestra fue la misma del estudio bivariado según cada estrato.

2.4.2 Variables empleadas en el estudio epidemiológico de asociación.

- Variables para el estudio epidemiológico bivalente de asociación de factores de riesgo: Variables presentes en la muestra: La encuesta de riesgo presentaba cinco grupos de factores de riesgos, que una vez dicotomizados resultaron en 50 variables iniciales, en seis no hubo gestantes expuestas, ni en casos ni en controles: fenilcetonuria materna, ingestión materna de carbonato de litio, anfetaminas, talidomida, ácido retinoico, administración de la vacuna contra la rubeola. Se presentaron 44 variables.

VARIABLES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO BIVARIANTE DE ASOCIACIÓN: De las 44 variables presentes en la muestra, siete no fueron sometidas a análisis estadísticos de asociación univariado ni multivariado por tener menos de seis gestantes expuestas, por tanto se usaron 37 variables, agrupadas en cinco grupos de factores de riesgo, que fueron: factores de riesgo biológico: edad materna de 35 años o más, y hasta 18 años, edad paterna mayor de 50 años, diabetes, HTA, asma bronquial, epilepsia, incompatibilidad Rh/ABO, distiroidismo, colagenosis, infecciones virales, infecciones bacterianas, anemia, antecedente de aborto espontáneo, bajo peso materno, sobrepeso materno, infertilidad; factores de riesgo químicos: antibióticos, antihipertensivos, tabletas anticonceptivas, anestesia, anticonvulsivos, clomifeno, propiltiuracilo, esteroides, progesterona; factores de riesgo físicos: exposición a radiaciones, hipertermia, dispositivo intrauterino (DIU), gestación múltiple; riesgo por hábitos tóxicos: hábito de fumar, tomar café, e ingestión de bebidas alcohólicas; y riesgos genéticos: antecedentes de CC, de cromosomopatías, de anomalías extracardíacas, y consanguinidad parental. Las variables presentes en el estudio, pero donde no pudieron hacerse análisis estadísticos fueron: infecciones parasitarias (dos gestantes), levotiroxina (una), ácido acetil salicílico (dos), warfarina (una), exceso de vitamina A (una), indometacina (tres) y una con antecedentes de síndromes monogénicos (madre con síndrome de Marfán).

-Variables para el estudio bivariante estratificado por edad materna: de las 37 variables en las que se realizaron análisis estadísticos, se retiraron la edad materna hasta 18 años y de 35 años o más (para conformar dos estratos de edad materna: de 35 años o más y hasta 34 años) quedaron 35 variables

-Variables para el estudio epidemiológico de asociación a través de la V de Crámer: de las 37 variables en las que se realizaron análisis estadísticos, se retiró el embarazo gemelar, ya que por definición en el estudio no se recogen controles a partir de productos de embarazos múltiples, por lo que se incluyeron 36 variables.

-Variables para el estudio epidemiológico multivariante de asociación de factores de riesgo a través de la regresión logística: en el análisis de regresión logística independiente de edad materna, en la regresión en el estrato de mujeres de 35 o más años y en la del estrato hasta 34 años; de las 37 variables del estudio bivariado, se emplearon 21 variables. Se excluyeron seis colineales, cinco que no estuvieron presentes en los controles, cuatro que no se asociaron a las CC en este estudio y la gemelaridad.

En las variables colineales: infecciones bacterianas-antibióticos, epilepsia-anticonvulsivos,

HTA-antihipertensivos, hipertiroidismo-propiltiuracilo, infertilidad-clomifeno, colagenosis-esteroides, se excluyó la segunda variable de cada par. Variables que no se presentaron en los controles: distiroidismo, colagenosis, epilepsia, infertilidad, y anomalías extracardíacas. Variables no asociadas a las CC: DIU, anestesia, sobrepeso materno y progesterona.

2.4.3 Metodología del estudio epidemiológico bivariante de asociación de factores de riesgo para todas las edades en conjunto y para estratos de edad materna.

Inicialmente se realizó un análisis general de las variables incluidas en el estudio epidemiológico, para determinar independencia de las variables entre si y posibles correlaciones entre ellas. Se realizó un análisis de asociación bivariante de factores de riesgo a las CC independiente de la edad materna. Considerando los resultados de las correlaciones de algunas variables a la edad materna avanzada, se realizó un segundo análisis de asociación con un estrato de edad materna de 35 o más, y otro para las madres de hasta 34 años, donde se comparan casos y controles de la misma edad. En gemelaridad se realizó otro análisis, ya que no se tomaron controles a partir de embarazos gemelares.

2.4.4 Metodología del estudio epidemiológico multivariante de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas.

Se realizaron estudios multivariantes para analizar el efecto conjunto de varios factores de riesgo, basado en la suma de los riesgos presentes, ponderados por la V de Cramer y a través de una regresión logística binaria.

Considerando el análisis previo general de las variables, que arrojó seis pares de variables colineales y variables correlacionadas a la edad materna avanzada, se realizó una regresión logística binaria para la totalidad de la muestra, una para el estrato de edad materna de 35 o más, y otra para las madres de hasta 34 años, con las consideraciones siguientes: Muestra N. 658 (329 casos y 329 controles); casos válidos: 658 (100 %); variables iniciales en el estudio. 44; variable dependiente: CC; variable independiente introducidas al inicio del estudio (paso 0). 21; variables excluidas por el investigador 23 (las razones de las variables excluidas están explicadas en el acápite 2.4.2 e incluyen las excluidas por colinealidad). En los dos análisis multivariantes con la muestra estratificada por edad materna se utilizó el mismo procedimiento con las variables que el empleado para la regresión logística general.

2.4.5 Plan estadístico para la evaluación de los resultados del estudio epidemiológico de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas.

Los análisis de asociación entre los factores de riesgo y la presencia de CC se llevaron a cabo mediante estudios bivariantes con los grupos de casos y controles sin considerar la edad materna, para los cuales se confeccionaron tablas de contingencia de 2x2 para cada riesgo y se evaluaron mediante el exceso de riesgo determinando la Razón de Productos Cruzados (Odds Ratio) según la teoría epidemiológica de Mantel-Haenszel, definiendo un intervalo de confianza del 95% para Odds Ratio (OR), se determinó el estadístico de asociación mediante la dócima de Ji cuadrado (X^2) de Pearson; los niveles de confianza aplicados fueron $\alpha= 0,05$ y $0,01$; considerando contraste significativos o muy significativos respectivamente para todo $p<\alpha$. Cuando algún valor esperado de las celdas de la tabla de contingencia fue menor de 5, se determinó su significación a través de la prueba de probabilidades o límites exactas de Fisher (LE). Se empleó el paquete estadístico EPINFO.

En la variable gemelares se comparó su proporción en los productos con CC respecto a dicho parámetro en la población de Villa Clara del mismo período en 74619 nacimientos.

En el estudio bivalente se consideró distintos estratos de edad materna, se determinaron en cada estrato los mismos parámetros que se describieron para el estudio de asociación bivalente sin considerar la edad materna, finalmente se calculó el OR crudo de los estratos, OR ponderado de Mantel-Haenszel (IC- 95%), X^2 resumen Mantel-Haenszel y la significación del contraste evaluada al 95 % de confianza, también con el empleo de EPINFO.

En el análisis multivariante para la evaluación del efecto conjunto de varios factores de riesgo, a partir de las tablas de contingencia, se ponderaron por la V de Cramer y se midió la fortaleza de la asociación entre factores de riesgo y CC, basado en la suma de los riesgos presentes, para proporcionar un criterio de orden de importancia de los factores de riesgo. Se empleó como valor crítico por encima del cual debe calificarse el puntaje encontrado en una gestante en particular como riesgo para tener un hijo con CC el de 0,1021, utilizado por la autora en la tesis de maestría (161) y perfeccionado por otro estudio (162)

El otro análisis multivariante realizado fue una regresión logística binaria, se empleó el paquete estadístico SPSS 15.0, con un punto de corte para la clasificación de 0,5 tanto para la muestra general como en la muestra estratificada por edad materna. Las definiciones establecidas para la misma se describieron en el acápite 2.4.2 y 2.4.4

2.5 Técnicas y procedimientos del estudio clínico, de supervivencia y de asociación de factores de riesgo a cardiopatías congénitas con mecanismos genéticos y moleculares comunes.

2.5.1 Estudio clínico y de supervivencia de cardiopatías congénitas por mecanismo molecular invocado.

Para dar salida al tercer objetivo de la investigación, se realizó una indagación clínica de la presentación de las CC según mecanismo y un estudio de supervivencia hasta el año de vida, considerando el mecanismo genético y molecular invocado.

2.5.1.1 Muestra del estudio clínico y de supervivencia de cardiopatías congénitas por mecanismo genético.

A partir de los 371 productos de la concepción con CC, que formaron la muestra para el estudio clínico general de las CC, con 627 defectos cardíacos totales, se analizaron aquellos casos que presentaban al menos un defecto donde estaba uno de los siete mecanismos genéticos y moleculares diferentes invocados y se constituyeron siete subgrupos (ver diagrama general). La muestra del estudio de supervivencia por mecanismo genético fueron: los 249 NV con CC detectadas antes de los 28 días de vida entre los años 2000 y 2008.

2.5.1.2 Variables empleadas para el estudio clínico, y de supervivencia según el mecanismo genético y metodología para su evaluación.

Variables: Cardiopatías congénitas según base genética y molecular, forma de presentación de las cardiopatías según el mecanismo, porcentaje de supervivencia global y vida media acumulada hasta el año de vida, para cada grupo de pacientes con mecanismo común.

Para su evaluación se clasificaron las CC según el mecanismo genético y molecular común en siete grupos: Anomalías de la migración del ectomesénquima, anomalías del flujo hemático intracardíaco izquierdo o derecho, anomalías de la matriz extracelular, anomalías de la muerte celular programada, anomalías por crecimiento direccional anómalo, anomalías del situs y anomalías con mecanismo no conocido. Teniendo en cuenta la forma de presentación, las CC en los grupos se analizaron según fueran aisladas o asociadas. Dentro de cada uno de los grupos, se analizó en particular la cardiopatía presente.

Las variables de supervivencia, se analizaron considerando el porcentaje global de supervivencia y la vida media acumulada de los que tenían el mecanismo analizado y de los que tenían un mecanismo diferente, con cierre del estudio a los 12 meses de vida, calculada por el método de Kaplan Meyer.

2.5.2 Estudio epidemiológico de asociación de factores de riesgo a grupos de cardiopatías congénitas con mecanismo molecular común.

Para dar respuesta al cuarto objetivo, se hizo una evaluación de asociación de factores de riesgo a los distintos grupos de cardiopatías producidas por mecanismos genéticos y moleculares comunes con diseño caso control y evaluación bivariante de riesgos.

2.5.2.1 Muestra del estudio epidemiológico bivariante de asociación de factores de riesgo a grupos de cardiopatías congénitas por mecanismos genéticos independiente de edad materna y considerando estratos de edad materna.

A partir de los 329 productos con CC que formaron la muestra para el estudio epidemiológico general de asociación de factores de riesgo a las CC, con 549 defectos cardíacos, se analizaron los casos con al menos un defecto presente explicable por uno de los siete mecanismos invocados y se constituyeron 7 subgrupos, cuya composición muestral fue: Mecanismo 1- Anomalías de la migración del ectomesénquima: 66 casos.

Mecanismo 2- Anomalías del flujo hemático intracardíaco izquierdo o derecho: 217 casos.

Mecanismo 3- Anomalías de la matriz extracelular: 28 casos.

Mecanismo 4- Anomalías de la muerte celular programada: 62 casos.

Mecanismo 5- Anomalías por crecimiento direccional anómalo: 10 casos.

Mecanismo 6- Anomalías del situs: 6 casos.

Mecanismo 7- Anomalías con mecanismo no conocido: 54 casos con diagnóstico de PCA.

La muestra control fueron los 329 controles del estudio epidemiológico conjunto.

Se consideró la correlación de la edad materna avanzada con varias variables analizadas, (acápite 2.4.3) se hizo estudio epidemiológico bivariante según mecanismos genéticos y estratos de edad materna. La muestra de casos en cada mecanismo fue la misma del estudio bivariante conjunto, y la muestra control fueron los 329 del estudio general, conformando en ambos los dos estratos de edad materna declarados (ver diagrama general).

2.5.2.2 Variables para el estudio epidemiológico bivariante de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas por mecanismos genéticos.

Para definir las variables en el estudio epidemiológico, se tuvo en cuenta los mecanismos patogénicos sin considerar la edad materna, se partió de las 37 variables usadas en el estudio bivariante conjunto. Se excluyeron las que tenían menos de seis gestantes o no estaban presentes en los casos con ese mecanismo, por tal razón no se hicieron análisis estadísticos en ningún mecanismo en las variables: epilepsia, distiroidismo, colagenosis, infertilidad, anticonvulsivos, clomifeno, propiltiuracilo, esteroides y progesterona, por lo que las variables sometidas a análisis estadístico en el estudio de asociación por mecanismos

fueron 28. Otras variables se excluyeron solo de determinados mecanismos por las mismas razones, y se especifica en el acápite de resultados.

-Variables para el estudio epidemiológico bivalente de asociación de factores de riesgo a las CC por mecanismos genéticos estratificada la muestra por edad materna: De las 28 variables analizadas en el estudio de asociación por mecanismo, se excluyeron las dos variables empleadas para conformar los estratos y quedaron 26 variables. De cada mecanismo, se excluyeron de los análisis estadísticos las variables que no estaban presentes en esos casos o tenían menos de tres gestantes en el estrato, y se especifica en el acápite de resultados.

2.5.2.3 Metodología para el estudio epidemiológico bivalente de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas por mecanismo genético.

Se realizó primero una evaluación independiente de edad materna, estimando el exceso de riesgo, mediante análisis de asociación bivalente de factores de riesgo y CC provocadas por los mecanismos moleculares de los grupo 1, 2, 4 y dentro del mecanismo 7, solo la PCA por ser muy heterogéneas el resto de las cardiopatías del grupo. Se analizaron después las mismas variables para dos estratos de edad materna, en los mismos mecanismos. No se hicieron análisis estadísticos en los mecanismos 3, 5 y 6, pues la cantidad de defectos no aconsejaba realizarlos (28, 10 y 6 casos respectivamente).

2.5.3 Plan estadístico para la evaluación de los resultados del estudio clínico, de supervivencia y asociación de factores de riesgo a grupos de cardiopatías congénitas con mecanismos genéticos y moleculares comunes.

En el estudio clínico para las variables que lo requerían se determinaron distribuciones de frecuencias absolutas o relativas. El análisis de la supervivencia por grupos de CC con mecanismo genético y molecular común, se realizó empleando el método de Kaplan Meyer. Las comparaciones entre la supervivencia de los que tenían un mecanismo patogénico determinado con los que no lo tenían se efectuaron a través de la prueba de Log Rank (Mantel Cox) y Breslow (empleando el paquete spss15.0).

Los análisis bivariantes de asociación entre los factores de riesgo y la presencia de CC, considerando el mecanismo genético, tanto en la muestra conjunta como en los análisis para dos estratos de edad materna se llevaron a cabo de la forma explicada para el estudio epidemiológico en la muestra conjunta (acápites 2.4.5).

En la variable gemelares se comparó la proporción de embarazos gemelares en cada mecanismo con la proporción de gemelares en la población de NV (74 619) mediante prueba de comparación de una muestra respecto a un parámetro poblacional.

2.6 Definiciones conceptuales y operacionales de variables evaluadas en el estudio.

-Nacido vivo: es la expulsión o extracción del producto de la concepción, independiente de la duración del embarazo, que después de su separación del cuerpo de la madre respire o manifieste cualquier otra señal de vida (palpitaciones del corazón, pulsaciones del cordón umbilical o movimientos efectivos de los músculos de contracción voluntaria), tanto si se ha cortado o no el cordón umbilical como si se ha desprendido o no la placenta. (163)

-Defunción fetal: es la muerte de un producto de la concepción, antes de su expulsión o su extracción completa del cuerpo de su madre, después de la separación, el feto no respira ni da ninguna otra señal de vida, como latidos del corazón, pulsaciones del cordón umbilical o movimientos efectivos de los músculos de contracción voluntaria; intermedia, el feto pesa al nacer entre 500 y 999g, equivalente entre 22 y 27 semanas de edad gestacional; tardía, el feto pesa al nacer 1000g o más, equivalente por encima de 27 semanas de gestación. (163)

-Aborto espontáneo: nacimiento de un feto muerto con peso inferior a 500gr y menos de 22 semanas de edad gestacional. (163)

- Interrupción de la gestación de causa genética (IGCG): producto de una gestación que se concluye a través de un proceder médico autorizado antes de las 25 semanas de gestación por decisión de la pareja, producto del diagnóstico prenatal de una malformación grave que compromete la vida del individuo o produce una discapacidad mental que le impide al individuo valerse por si mismo. (163)

-Prevalencia en NV hasta la etapa neonatal: Productos NV con diagnóstico de CC realizado antes de los 28 días de vida posnatal respecto al total de NV en el período bajo estudio en la provincia (por mil). (13, 14, 75)

-Prevalencia en MFI: Productos con MFI con diagnóstico de CC, respecto al total de MFI en el período bajo estudio en la provincia (por mil). (13, 14, 75)

-Prevalencia en MFT: Productos con MFT con diagnóstico de CC, respecto al total de MFT en el período bajo estudio en la provincia (por mil). (13, 14, 75)

-Prevalencia en AE: Productos con AE con diagnóstico de CC, respecto al total de AE en el período bajo estudio en la provincia (por mil). (13, 14, 75)

-Prevalencia ajustada a la etapa neonatal: Productos NV cuyo diagnóstico de CC se hubiera

realizado antes de los 28 días de vida (etapa neonatal), así como MF, AE e IGCG con diagnóstico de CC respecto al total de nacidos en ese mismo período y lugar (por mil). (13, 14, 75)

- Prevalencia en NV por sexo: Productos NV con CC masculinos entre el total de nacidos vivos masculinos por mil (de forma similar para sexo femenino). (13, 14, 75)

-Prevalencia ajustada por sexo: Productos NV cuyo diagnóstico de CC se hubiera realizado antes de los 28 días de vida (etapa neonatal), así como MF, AE e IGCG con diagnóstico de CC de sexo masculino respecto al total de nacidos masculinos en ese mismo período y lugar (por mil) (de forma similar para sexo femenino). (13, 14, 75)

- Tipo de cardiopatía: el diagnóstico de certeza del tipo de cardiopatía presente fue considerado el que se realizó por la necropsia para los productos NM, AE, IGCG y NV fallecidos. En los NV que sobreviven el diagnóstico considerado fue el de la ecocardiografía postnatal. En los NV intervenidos el diagnóstico considerado fue el del informe operatorio

-Malformación simple: aparece sola, sin acompañarse de otras, puede ser única, localizada en un solo sitio del corazón o ser debida a alteraciones de complejos campos de desarrollo, que están en interacción durante la embriogénesis, como la tetralogía de Fallot, donde se observa un grupo más o menos localizado de disturbios, pero que se deben a un defecto patogénico simple, así como otras situaciones en la cual las diversas alteraciones son cambios estructurales secundarios o subsecuentes, como en el síndrome de HCl. (13, 14) En esta investigación, se consideran agrupadas en la categoría genérica de simples.

-Malformación compleja: aquella en la cual aparecen dos o más alteraciones de las estructuras del corazón, que no se interpretan como debidas al mismo mecanismo patogénico, ni al efecto de las interacciones espaciales de un mismo campo de desarrollo. (13, 14)

-Malformación aislada: aquellos pacientes que con malformaciones simples, no presentan tampoco malformaciones extracardíacas. (13, 14)

-Malformación asociada: aquellas malformaciones consideradas como complejas (con la acepción ya explicada de varias malformaciones cardiovasculares de etiopatogenia diferente) y, además, aquellas malformaciones simples que se acompañan de malformaciones extracardíacas. (13, 14)

-Mecanismo genético: Bases moleculares subyacentes, que pudieran estar alteradas en los procesos del desarrollo embrionario del corazón y los grandes vasos, invocadas en estudios moleculares y genéticos como responsables de las cardiopatías congénitas. Son: anomalías de la migración del ectomesénquima, anomalías del flujo hemático intracardíaco izquierdo o

derecho, anomalías de la matriz extracelular, anomalías de la muerte celular programada, crecimiento direccional anómalo, anomalías del situs, y no conocido). (108)

-Peso: Para los NV y NM (menor de 2 500g y mayor de 2 500g); para los AE (menor de 250g y 250-499 g); y para las IGCG (menos de 1 000 g y mayor de 1 000 g)

-Bajo peso al nacer: RN que pesa al nacer menos 2 500g, independientemente de la edad gestacional. (163)

-Edad gestacional: semanas completas de embarazo a partir del primer día de la última menstruación Para los NV y NM (menos de 30 semanas; 30-33,6; 34-36,6; 37 y más); para AE (menos de 22 semanas), y para las IGCG (menos de 20 semanas; 20-24,6; 25 y más).

-Pretérmino: RN que nace con menos de 37 semanas completas o menos de 259 días, a partir del primer día de la última menstruación (163)

-Sexo: masculino o femenino, según signos clínicos de los genitales externos al nacer.

-Tipo de parto: se operacionalizó en eutócico y distócico (cesárea, pelviano, instrumentado).

-Puntaje de Apgar: Para evaluar la adaptación cardiorrespiratoria al minuto y a los cinco minutos de vida; se estimó de acuerdo con la puntuación obtenida: nace en óptimas condiciones (7-10); moderadamente deprimido (4-6); severamente deprimido (0-3). (1)

-Síntomas y signos clínicos: se operacionalizó según los síntomas y signos clínicos que presentaron: soplo cardíaco, dificultad respiratoria, cianosis, trastornos del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca, HTPP-RN.

-Estadía hospitalaria: prolongada (neonato que permanece ingresado en el servicio de Neonatología por período mayor de 7 días) y no prolongada (estadía de 7 días o menos). (163)

-Complicaciones: íctero fisiológico agravado, trastornos metabólicos, sepsis connatal y adquirida, HTPP-RN, anemia, EMH, insuficiencia renal aguda, edema pulmonar, EHI, trastornos hidroelectrolíticos, enfermedad metabólica, hemorragia pulmonar, bloqueo aéreo, miocarditis.

- Correlación clínico imagenológica: a) parcial, cuando las anomalías esperadas según el diagnóstico clínico presuntivo en el neonato no se corroboraron todas en la ecocardiografía postnatal; b) total cuando las anomalías esperadas según el diagnóstico clínico presuntivo en el neonato fue corroborada en su totalidad por la ecocardiografía postnatal.

- Correlación clínico patológica: a) parcial: cuando las anomalías esperadas según el diagnóstico clínico presuntivo en el neonato no se corroboraron en su totalidad por la necropsia; b) total cuando las anomalías esperadas según el diagnóstico clínico presuntivo

en el neonato se corroboraron en su totalidad; c) no hubo correlación clínico patológica en los neonatos que no se sospechó una CC, y se planteó el diagnóstico después de la necropsia.

- Mortalidad infantil: todo NV que fallece antes de cumplir el primer año de vida (163)

-Tasa de mortalidad infantil por CC: todos los NV que fallecen antes de cumplir el primer año de vida por una CC respecto al total de NV del año de la defunción por mil. (161). En este estudio se consideran aquellos que la CC fue diagnosticada antes de los 28 días.

- Mortalidad, según tipo: porcentaje simple de neonatos NV que mueren antes del primer año de vida, evaluados según el tipo de cardiopatía específico y según la forma de presentación simple o compleja. (1)

- Tasa de Mortalidad por CC diagnosticadas en etapa neonatal por año de nacido: NV con CC diagnosticada antes de los 28 días nacidos en ese año fallecidos en cualquier momento antes del año de vida respecto a los nacidos vivos en el año de nacido x 1 000.

-Tasa de letalidad por CC diagnosticadas en etapa neonatal por año de nacido: NV con CC diagnosticada antes de los 28 días nacidos ese año fallecidos en cualquier momento antes del año de vida respecto a los diagnosticados en etapa neonatal en el año de nacido x 10.

-Porcentaje global de supervivencia: Porcentaje simple de NV con CC que permanecen vivos a los 12 meses de vida.

-Vida media acumulada: Tiempo vivido por todos los productos NV con CC diagnosticados en etapa neonatal, donde la estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado que fue hasta los 12 meses, expresada en meses (media e IC)

-Nacidos vivos intervenidos quirúrgicamente que sobreviven: porcentaje simple de neonatos nacidos vivos que permanecen vivos después de la cirugía cardiovascular al cumplir los doce meses iniciales de vida, independiente del momento de la intervención. (163)

-Nacidos vivos no intervenidos quirúrgicamente que sobreviven: porcentaje simple de neonatos nacidos vivos que permanecen vivos sin cirugía cardiovascular al cumplir los doce meses iniciales de vida. (163)

-Caso: todo el producto de la concepción: nacidos vivos cuyo diagnóstico de cardiopatía congénita se hubiera realizado antes de los 28 días de vida (etapa neonatal), así como muertes fetales, abortos espontáneos e interrupciones de la gestación de causa genética con diagnóstico de cardiopatía congénita.

-Control: productos nacidos vivos, procedente de embarazo simple, sin cardiopatía congénita ni otra malformación congénita, nacidos inmediatamente después del malformado y del

mismo sexo que éste, en la misma unidad hospitalaria o inmediatamente después que se hizo patente el diagnóstico de CC.

-Edad materna: gestante con edad materna en riesgo: Avanzada edad materna (35 años o más), y adolescente (hasta 18 años).

-Edad paterna: se consideró como riesgo al padre mayor de 50 años.

-Diabetes: gestantes con diabetes pregestacional (tipo I y tipo II), diabetes gestacional, y cualquier estado de hiperglicemia en el primer trimestre de la gestación (considerado por encima de 4,4 mmol/L). (92)

-Incompatibilidad sanguínea materno fetal: gestante con conflicto Rh, y ABO. (56, 92)

-Asma bronquial: gestantes con diagnóstico clínico cualquier grado de la enfermedad. (56, 84)

-Epilepsia: gestantes con diagnóstico clínico de la enfermedad. (56, 84)

-Colagenosis: gestantes con diagnóstico clínico de la enfermedad. (56, 84)

-HTA: gestante con HTA crónica, y cualquier estado con cifras de tensión arterial consideradas elevadas durante el primer trimestre de la gestación (dos tomas mayor o igual a 140/90 mm Hg, con un intervalo de seis horas, o una única toma de 160/110 mm Hg. (92)

-Distiroidismo: gestantes con diagnóstico clínico, se operacionalizó en hipotiroidismo e hipertiroidismo. (56, 84)

-Infecciones maternas virales o virosis inespecíficas: gestantes con virosis respiratorias e inespecíficas. (84, 90)

-Infecciones maternas bacterianas: gestantes con enfermedades bacterianas, las infecciones urinarias y vaginales con exámenes microbiológicos positivos, y las respiratorias por el diagnóstico clínico, con hallazgos radiológicos. (56)

-Infecciones maternas parasitarias: gestantes con diagnóstico clínico y de laboratorio. (56)

-Anemia: gestantes con diagnóstico clínico por cifra de Hb inferior a 11 g/dl en el primer trimestre del embarazo. (92)

-Antecedente de aborto espontáneo: gestantes con uno o más abortos. (92)

-Bajo peso materno: gestantes con IMC por debajo de 18%. (92)

-Sobrepeso materno: gestantes con IMC por encima de 25,5%. (92)

-Antecedente de infertilidad: gestantes con dos años con pareja estable, con relaciones sexuales no protegidas, sin lograr la concepción. (56)

-Factores de riesgo químico: gestante con uso de antibióticos, antihipertensivos, tabletas anticonceptivas, anestesia, anticonvulsivos, clomifeno, propiltiuracilo, esteroides,

progesterona, levotiroxina, indometacina, ASA, warfarina, vitamina A (más de 10 000 UI diariamente). (4, 20, 50, 56, 90-98)

-Exposición a radiaciones: gestantes con exposición directa a radiaciones, al menos una vez. (31, 44, 99-101)

-Hipertermia: gestantes con temperatura corporal por encima de 38,0 grados centígrados. (66, 102, 103)

-Gemelaridad: producto de la concepción procedente de un embarazo múltiple con CC. (70)

-DIU: gestantes con cualquier dispositivo intrauterino presente durante el período de la concepción. (84)

-Hábito de fumar: gestantes que consume cualquier cantidad de cigarrillos, pero con una periodicidad diaria. (74)

-Ingestión de bebidas alcohólicas: gestantes que consume cualquier cantidad de alcohol. (20, 56, 79, 104-107)

-Hábito de tomar café: gestantes que consume cualquier cantidad de café, pero con una periodicidad diaria. (74)

-Factores de riesgo genéticos: gestantes con antecedentes de CC, de cromosomopatías, de síndromes monogénicos que cursan con cardiopatías, de anomalías extracardíacas y consanguinidad parental hasta el tercer grado de consanguinidad. (1,15, 75, 97, 106)

2.7 Control de los sesgos de la investigación.

1-El instrumento fue confeccionado usando como guía el RECUMAC (ya validado).

2-Los casos y controles del estudio epidemiológico fueron seleccionados por sexo, fecha de nacimiento (nacido inmediatamente después), del mismo hospital.

3-Para la encuesta a casos y controles, se usa el mismo instrumento, y es realizado por el mismo personal entrenado, y con la misma calidad.

4- En el estudio epidemiológico de asociación, se trató la muestra de casos y controles depurada como procedimiento metodológico para el control de los sesgos.

5- Se consideraron para el estudio solo aquellas exposiciones ocurridas durante el primer trimestre del embarazo por ser el período crítico de teratogenia.

6-Los riesgos fueron medidos dicotómicamente en variables con esta naturaleza, y en variables politómicas se registró la información primaria y finalmente se dicotomizó la variable.

7-Fidelidad de la información: se usa el instrumento, que fue confeccionado siguiendo la

información solicitada en el RECUMAC, pero no se emplea la información obtenida por el RECUMAC, la información epidemiológica usada procede de la entrevista individual realizada a las gestantes y sus familiares por el autor de la investigación, y personal entrenado, si fue necesario.

8-Estratificación por edad materna en los estudios bivariados y multivariantes para evitar el efecto confusor que podría ejercer la edad materna.

9-No se hicieron análisis estadísticos en las muestras de mecanismos genéticos con n menor de 30, y en el análisis estadístico por estratos, no se conformaron estratos con n menor de seis.

10-En los análisis estadísticos no se evaluaron variables con menos de seis gestantes expuestas, y en los análisis por estratos no se evaluaron variables con menos de tres gestantes expuestas, en ese estrato.

11-En los análisis multivariados, en las variables independientes, se excluyeron variables colineales, aquellas donde no había expuestos en los controles, además de las no asociadas a la variable dependiente.

12-En la evaluación de variables clínicas, se compararon los resultados con los parámetros de la población de todo el período del estudio, en toda la provincia, y en el caso de las variables que lo requerían, con los neonatos ingresados en todo el período, en el mismo servicio donde se ingresaron los neonatos afectados incluidos en esta muestra.

13-En los análisis de asociación para evaluación de riesgos, cuando algunos de los valores de la tabla de contingencia fueron menores de cinco, se calculó la probabilidad exacta (prueba de Fisher).

2.8 Consideraciones éticas

El proyecto fue revisado y evaluado desde el punto de vista ético, científico y metodológico por un comité de revisión y ética, el cual dictaminó, que estaba acorde con los principios éticos requeridos para realizar investigaciones científicas. Adicionalmente, fue presentado y aprobado por el consejo científico de la provincia de Villa Clara y el CITMA.

Esta investigación se realizó en correspondencia con las regulaciones establecidas en la última versión de la declaración del Helsinki, ⁽¹⁶⁴⁾ Edinburgh, Scotland, octubre del 2000, relacionado con las investigaciones médicas en humanos (recomendaciones que guían a médicos en investigaciones biomédicas que involucran a sujetos humanos) y con las regulaciones estatales vigentes en la República de Cuba.

El consentimiento informado fue solicitado de modo verbal a las madres con el fin de conocer su disposición a participar en la encuesta del estudio epidemiológico de factores de riesgo.

2.9 Limitaciones del estudio

Las malformaciones congénitas del corazón son muy diversas en su expresión clínica; algunas pueden sospecharse desde el nacimiento, otras pueden pasar inadvertidas, por tanto la prevalencia de CC hasta la etapa neonatal establecida en este estudio con ese objetivo expreso, no refleja necesariamente la prevalencia de CC en NV, ni en el primer año o en la edad pediátrica, sus cifras serían comparables con estudios con similar metodología, en esta investigación se estudió por primera vez dicho comportamiento en este contexto.

La identificación de teratógenos cardíacos es complicada, debido a la variabilidad del riesgo (que depende del momento y dosis de exposición), y a la incertidumbre en la certeza de la exposición. Los estudios epidemiológicos procedentes de indagaciones en el embrión humano tienen limitaciones, características de estos diseños, dada la complejidad de las interacciones genéticas y ambientales en su patogenia producidas por mecanismos, en esencia desconocidos, y a la heterogeneidad etiológica de anomalías fenotípicamente similares, que no permiten probar la relación directa entre la causa y el efecto.

Dada la frecuente naturaleza asociativa de las malformaciones cardiovasculares, en este estudio en los análisis epidemiológicos de asociación a factores de riesgo por mecanismos patogénicos y moleculares diferentes, no fue posible separar la influencia que podría tener un teratógeno determinado, sobre un mecanismo molecular específico, en aquellas situaciones en que aparecen en un mismo paciente malformaciones debidas a mecanismos diferentes.

En algunos de los análisis considerando mecanismos etiopatogénicos diferentes, el tamaño muestral fue inferior a 30, y en determinados estratos de edad materna de algún mecanismo, menor de seis, en dichas situaciones se decidió no realizar análisis estadísticos.

No obstante las limitaciones anteriores la autora considera que dada la pretensión de emplear estas variables en la dispensarización del riesgo preconcepcional con fines preventivos en la APS los resultados son valederos, sustentándose en la aseveración de que no se requiere demostrar los mecanismos causales a través de los cuales actúa un teratógeno, para justificar una acción preventiva basada en evidencias epidemiológicas.

2.10 Diagrama general

Capítulo 3: Estudio clínico, de prevalencia y supervivencia de las cardiopatías congénitas en Villa Clara.

Las CC tienen una alta incidencia y su diagnóstico seguirá siendo muy complejo; por otro lado su seguimiento clínico con experticia es una prioridad en función de mejorar la supervivencia y la calidad de vida. (131, 165, 166)

3.1 Objetivos parciales:

1. Estimar la prevalencia de las CC por destino del producto, por años y la prevalencia ajustada a la etapa neonatal considerando el sexo.
2. Caracterizar las CC, considerando distintas clasificaciones, según destino del producto.
3. Evaluar variables clínicas que se asocian con las CC, en la totalidad de la muestra y en los NV.
4. Reflejar los resultados del seguimiento clínico de los niños nacidos con cardiopatías, y la supervivencia de los diagnosticados en la etapa neonatal.
5. Caracterizar clínicamente las CC en NV diagnosticados en etapa neonatal e intervenidos quirúrgicamente antes de los 12 meses de vida.

3.2 Resultados

3.2.1. Prevalencia de las cardiopatías congénitas por año y según destino del producto

La prevalencia de CC (tabla 1) durante nueve años (período 2000-2008) por destino del producto en la provincia, refleja que la prevalencia en NV fue de 3,3 por mil (con diagnóstico en la etapa neonatal), en MFI 13,6, y tardías 15,1 por mil; en los AE fue de 0,6 por mil. Las interrupciones de la gestación por CC representaron el 22,3 % de todas las IGCG.

En la figura 1 se observa la prevalencia de CC en los NV, registrados hasta la etapa neonatal, y muestra una tendencia descendente en los nueve años del estudio ($R=0,59$).

3.2.2 Prevalencia ajustada a la etapa neonatal de las cardiopatías congénitas por año y para el período

La prevalencia ajustada por años (tabla 2), muestra una prevalencia de CC en el año 2003 de 5,2 por mil NV, y el año 2000 (5,0 por mil). Los años de menor prevalencia de CC resultaron el 2005 y el 2007 (3,0 por mil) y (3,3 por mil), respectivamente. La prevalencia ajustada de CC hasta la etapa neonatal (tabla 2) fue de 4,3 por mil para todo el período.

En la figura 2, se representa la prevalencia ajustada de CC por 1 000 NV, e igualmente muestra una tendencia decreciente por años ($R=0,62$).

3.2.3 Prevalencia ajustada de las cardiopatías congénitas según sexo, y destino del producto.

En la distribución de la muestra por sexo (tabla 3), se encontró que del total, hubo 223 (60,3%) del sexo masculino y 147(39,7%) del femenino, diferencias muy significativas. La prevalencia de CC diagnosticadas hasta la etapa neonatal fue de 3,3 por mil en el sexo femenino, y 5,3 por mil en el masculino. En los NV fue de 2,4 por mil en el sexo femenino y de 4,3 por mil en el masculino.

3.2.4 Caracterización clínica de las cardiopatías congénitas en la totalidad de los productos.

3.2.4.1 Frecuencia de los defectos cardíacos congénitos según tipo y destino del producto.

La frecuencia de las CC se refleja en la tabla 4. Se encontraron un total de 627 defectos cardíacos (372 defectos en los NV, siete en las MFI, 12 en MFT, 228 en las IGCG, y ocho defectos en los AE); las CC más frecuentes fueron la CIV:162 (25,8%), CIA: 82 (13,1%), PCA: 61(9,7%), estenosis pulmonar (EP): 42 (6,7%), CoAo: 33 (5,3%), canal AV : 26 (4,1%), TGV: 22 (3,5%), HCl: 20 (3,2%); con menor frecuencia, T. de Fallot y PVCSI con 14 pacientes cada una, que representaron el 2,2%. El resto de las cardiopatías estuvieron por debajo del 2% del total de defectos.

3.2.4.2 Defectos cardíacos congénitos según destino del producto y tipo específico.

En la tabla 4 se muestran los defectos cardíacos según destino del producto. Por orden se encontraron en NV la CIV en 33,3 %, CIA en 18,8%, PCA16,4%, EP 8,6%, TGV 2,7%, T Fallot en 2,7% del total de NV. De las MFI la CIV fue el 28,6 %, y con igual frecuencia la E. tricuspídea, EAo, E. mitral y origen anómalo de subclavia derecha con 14, 3% cada una. En las MFT la CIV fue el 33,3 %, la CIA y el tronco arterial común cada una el 16,7%. En las IGCG se encontraron la CIV con 13, 3 %, Co Ao el 10,1 %, canal A-V 7,0 %, HCl el 7,0% y TGV el 5,3 % del total de IGCG. El resto según destino del producto aparecen en la tabla.

3.2.4.3 Productos de la concepción con cardiopatías congénitas, según presentación y destino del producto.

En la tabla 5 se muestra una clasificación de los 371 productos de la concepción con CC, según la presentación fuera simple o compleja, por destino del producto, el 56,6% de los productos estaban afectados por una CC simple, y el 43,4% por una CC compleja. En los

NV, NM y AE con (60,6%, 78,6%, y 66,7% respectivamente), en las IGCG un 56,9% correspondió a las CC complejas.

Al clasificar los pacientes con CC en aisladas o asociadas a otro defecto cardíaco o malformación congénita extracardíaca, tuvieron una CC aislada el 41,5%, en los NV (49,0%). Presentaron una CC asociada 217, para un 58,5%, en las IGCG con 74,5%.

3.2.4.4 Defectos cardíacos congénitos según presentación, clasificación anatómica y destino del producto.

En la tabla 6 aparecen los defectos cardíacos más frecuentes presentes en la totalidad de los productos, considerando la forma de presentación (simples y complejas), la clasificación anatómica, y el destino del producto. De las 162 CIV, 108 fueron CIV PM, y 44 CIV M. El 51,9% fueron cardiopatías complejas. El 76,5 % fueron en NV (con igual proporción de simples y complejas). En IGCG las complejas se presentaron en el 61,3%. El 3,7 % fueron en NM, con 66,7 % con presentación simple. En los AE (100 % complejas). En las CIA, de 82 fueron CIA OS 81, y la presentación compleja fue el 72,0%. El 85, 4 % en NV (71, 4 % complejas), el 12,2 % en IGCG (80,0% complejas). La PCA se presentó en 61 NV (complejas 68,9%). La EP, se presentó en NV (76,2 %) y complejas 64,3%. De la CoAo el 69, 7 % fueron IGCG, el 75,8% fueron complejas. En el resto la presentación compleja estuvo presente en la TGV (59,1%), en HCI (55,0%), PVCSI (85,7%). La presentación simple se encontró, en el canal AV (57,7%) y en la T. de Fallot (78,6%).

En el anexo 4 se muestran otros tipos de CC encontradas en el estudio con menor frecuencia, reflejadas según forma de presentación y destino del producto.

3.2.4.5 Cardiopatías congénitas más frecuentes del estudio asociadas a otros defectos cardíacos según destino del producto.

En el anexo 5 aparecen las CC más frecuentes del estudio asociadas a otros defectos cardíacos según destino del producto, y se encontró que la CIV se asoció a la CIA (32 productos), de los cuales, 27 fueron NV, uno NM y 4 IGCG. La CIA también se asoció a la PCA en 10 NV, entre otras anomalías. La EP se asoció en 11 productos a la CIV (nueve NV y dos IGCG), y a la PCA en 5 NV, uno de ellos con CIV. La CoAo se asoció en los NV a la CIA y PCA (dos), y en las IGCG a la CIV (seis). La TGV se asoció en los NV con la interrupción del arco Ao (dos), y en las IGCG con la CIV (siete productos).

3.2.4.6 Malformaciones congénitas extracardíacas que se asociaron a las cardiopatías congénitas según destino del producto y tipo de cardiopatía.

Se presentaron 86 productos de la concepción con malformaciones fuera del aparato cardiovascular (tabla 7), en NV fueron 43, y 32 en las IGCG. Dentro de las malformaciones extracardiácas se presentaron la trisomía 21 (34,9%), de las cuales 21 fueron en NV y 8 IGCG, trisomía 18 (11,6%), cuatro fueron IGCG y tenían atresia esofágica el 10,5%, de las cuales seis fueron en NV. La frecuencia general de malformaciones extracardiácas en los NV fue de 17,3%, en las IGCG 31,4%, en los AE 50 % y en NM 57,1 %.

En el anexo 6, se observan las malformaciones extracardiácas que se asociaron a las cardiopatías según tipo de CC y destino del producto. La trisomía 21, se asoció en los NV a la CIV, y en las IGCG al canal AV, la trisomía 18 se asoció a la CoAo (en NV e IGCG), y la atresia esofágica se asoció a la CIV (en NV, NM e IGCG).

Hubo tres malformaciones extracardiácas presentadas formando parte de síndromes genéticos: un caso con Smith Lemli Opitz presentaba una miocardiopatía hipertrófica, un paciente con síndrome de Cornelia de Lange tenía una CIA OS y PCA y un paciente con Síndrome de Apert tenía una CIA tipo OS.

3.2.4.7 Edad gestacional y peso de los productos de la concepción con cardiopatías congénitas.

En la tabla 8, se observa la EG y el peso al nacer de los productos de la concepción con CC. En cuanto a la EG de los NV, se encontró en los neonatos de 37 y más semanas el 79,9% y el peso fue menor de 2 500g en el 22,1%. Al comparar estos resultados con el parámetro poblacional se observó que el 4,2%, tuvieron una EG menor de 37 semanas, y el 5,0% un peso inferior a 2 500g, diferencias muy significativas. En los NM el 35,7% tuvo una EG menor de 30 semanas, y el 64,3% pesó menos de 2 500g. En la población el 76,4% de los NM tenía EG inferior a 37 semanas y el 76,9%, peso por debajo de 2 500g, diferencias que no resultaron significativas.

En los AE con CC, el 100% tenía una EG por debajo de 20 semanas, mientras que en la población de referencia, el 53,9% tenía menos de 20 semanas (estadísticamente significativo) y el 16,7% peso inferior a 250g, no significativo cuando se compara con el parámetro poblacional. En las IGCG, el 65,7% tenía EG entre 20 y 24 semanas y el 99,01% peso inferior a 1 000g, no significativo cuando se analizó la población.

3.2.5 Caracterización clínica de los productos nacidos vivos con cardiopatías congénitas.

3.2.5.1 Presentación de las cardiopatías congénitas en los nacidos vivos, según tipo de defecto.

Las CC en los NV según el tipo de defecto (anexo 7) muestran la CIV PM en 40 NV (16,1%), CIV M y CIA OS con igual frecuencia (8%), PCA (7,6%), 5,6% tanto en NV con EP como con CIA OS +CIV PM. El 4,4% presentó una CIV PM + PCA, y 4% estuvo afectado por una CIA OS+ PCA. El resto estuvo por debajo del 4%.

3.2.5.2 Tipo de parto en nacidos vivos con cardiopatías congénitas.

En la distribución de los RN con CC, según tipo de parto (tabla 9), se refleja que nacieron de parto eutócico el 70,7% y el 29,3% de parto distócico, donde la cesárea representó el 28,1%. Al compararlo con la población del mismo período en la provincia, el 62,5% de la población nació de parto eutócico y el 37,5% de parto distócico, diferencias muy significativas.

3.2.5.3 Puntaje de apgar en nacidos vivos con cardiopatías congénitas.

En la tabla 10 se refleja el puntaje de Apgar, se encontró que el 8,0% de los RN con CC se le otorgó puntuación de Apgar por debajo de siete al minuto de vida, y 92,0% recibió puntaje entre siete y 10. Al quinto minuto, el 2,0% aún no estaba recuperado clínicamente. Según parámetro poblacional en los años 2000-2008, se observó que solo el 0,6% de los NV tuvieron un Apgar por debajo de siete al minuto en todo el período, y el 0,09% al quinto minuto mantenía la puntuación por debajo de siete, diferencias altamente significativas.

3.2.5.4 Síntomas y signos clínicos en los nacidos vivos con cardiopatías congénitas.

Los síntomas y signos que se manifestaron en los productos de esta muestra se reflejan en la tabla 11. De los neonatos con CC (86,3%) presentó un soplo cardíaco, el 34,5% debutó de forma asintomática, presentaron dificultad respiratoria el 30,9% de los RN con CC, la cianosis y los trastornos del ritmo cardíaco se presentaron con igual frecuencia: 18,5%. Cuando se compararon estos resultados con la población de NV ingresados, las diferencias fueron muy significativas para todos los parámetros.

3.2.5.5 Correlación clínico-imagenológica en los nacidos vivos con cardiopatías congénitas.

En la correlación clínico-imagenológica (tabla 12), se observó que en el mayor porcentaje de RN a quienes se les diagnosticó una CC, se sospechó la enfermedad por las características clínicas y se corroboró el diagnóstico por ultrasonido en el 94,8%, no así en 5,2%, donde la correlación fue parcial, ya que presentaron varias anomalías, que no se sospecharon clínicamente, y se corroboraron en la ecocardiografía posnatal.

3.2.5.6 Correlación clínico patológica en los nacidos vivos que fallecieron con cardiopatías congénitas

La correlación clínico-patológica (tabla13), mostró que de los 56 fallecidos por CC, en 52 (92,9%) hubo correlación clínico patológica, fue total en el 69,6% y parcial en el 23,2%, porque fueron encontrados otros defectos asociados como hallazgos necrópsicos. No hubo correlación clínico patológica en 4 fallecidos (7,1%), con los defectos cardíacos siguientes: (CIA OS +PCA +EP +CoAo), (HCI), (defecto de septación AV), y un neonato con (TGV).

3.2.6 Resultados del seguimiento clínico de los niños nacidos con cardiopatías congénitas.

3.2.6.1 Neonatos con cardiopatías congénitas, según complicaciones, estadía hospitalaria y mortalidad.

La tabla 14 muestra los neonatos con CC, según complicaciones, estadía hospitalaria y mortalidad. Tuvieron algún tipo de complicaciones el 59%; de ellos el 4,1% con estadía hospitalaria no prolongada, y fallecieron el 0,7%, mientras que el 95,9% tuvieron estadía hospitalaria prolongada, y fallecieron el 24,5%. En total fallecieron el 25,2%.

En el 41% de los RN no hubo complicaciones, de los cuales el 90,2% tuvieron estadía hospitalaria no prolongada, y el 16,7% fallecieron. El 9,8% de los RN no complicados tuvieron estadía hospitalaria prolongada, y el 2% fallecieron. En total fallecieron el 18,6%.

La comparación de la estadía hospitalaria entre neonatos con y sin complicaciones mostró diferencias altamente significativas, tanto en la estadía prolongada como en la no prolongada. Del mismo modo la comparación de la mortalidad entre neonatos con y sin complicaciones mostró diferencias altamente significativas, tanto en la estadía prolongada como en la no prolongada. En la población de NV ingresados en todo el período el 89,9% tuvieron una estadía hospitalaria no prolongada y fallecieron el 1,1 %. El 10,1% tuvieron estadía prolongada, y fallecieron el 4,1 %, diferencias muy significativas cuando se compara con la muestra de neonatos cardiopatas de las mismas condiciones de estadía hospitalaria.

3.2.6.2 Nacidos vivos con cardiopatías congénitas y afecciones o complicaciones asociadas y relación con la mortalidad.

En la tabla 15 se muestran las afecciones o complicaciones asociadas a las CC, se obtuvo que el 59,0% de los RN con CC tenían otras afecciones o complicaciones y del total de fallecidos el 66,1%; las más frecuentes presentadas en los que fallecieron fueron: la HTPP-RN, el íctero fisiológico agravado, los trastornos metabólicos, la sepsis adquirida y la

enfermedad de la membrana hialina (EMH). Cuando el análisis se realizó respecto al total de complicaciones de ese tipo presentadas en la muestra, fallecieron el 100 % de los que tuvieron insuficiencia renal aguda, el 66,7% de los afectados por sepsis connatal y displasia broncopulmonar (DBP), el 57,1% de los afectados por EMH, y el 50% de los que presentaron hemorragia intraventricular (HIV), DBP, encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) y trastornos hidroelectrolíticos.

3.2.6.3 Mortalidad infantil por cardiopatías congénitas por años.

La mortalidad infantil por CC en la provincia en el período 2000-2008 se muestra en la tabla 16, de 74 619 nacimientos, a 249 se les diagnosticó una CC en el período neonatal, y 56 fallecieron antes del primer año de vida (22.5%), para una tasa de 0.75 por 1 000 NV. En el 2000 de los niños diagnosticados en etapa neonatal fallecieron por CC el 30,6% (1,10 por cada 1 000 NV), mientras que en el 2006 fallecieron el 13,6% (0,42 por 1 000 NV).

La mortalidad infantil por CC por año de nacido (tabla 16), muestra que en el 2000 fallecieron por CC diagnosticados en etapa neonatal, nacidos ese año: el 30,6% (tasa de 1,10 por 1 000 NV), mientras que en el 2004 fallecieron el 16,7% (0,38 por 1 000 NV). La tendencia de la tasa de mortalidad infantil por CC por año de nacido (figura 3), muestra la línea de tendencia decreciente ($R=0,46$); y se observa la tendencia de la letalidad por CC, se evidencia que 3,1 de cada diez niños diagnosticados por CC en la etapa neonatal murieron antes del año de vida en los años 2000 y 2005.

3.2.6.4 Mortalidad por defectos cardíacos, según presentación.

La tabla 17, muestra que del total de neonatos con CC simples fallecieron el 19,2%, y de los neonatos con cardiopatías complejas, fallecieron el 27,6%. De las cardiopatías con un solo defecto presente fallecieron en un 100% la CoAo e interrupción del arco Ao entre otras. De las cardiopatías complejas, fallecieron en un 100% la TGV y CoAo, entre otras.

3.2.6.5 Mortalidad infantil, por tipo de cardiopatía, forma de presentación, y complicaciones u otras afecciones.

En el anexo 8, se refleja la mortalidad por tipo de CC, simple o compleja, aislada o asociada y complicaciones graves que se presentaron en los fallecidos. El 51,8% de los fallecidos tenían una CC simple, la TGV (10,7%), la PCA (8,9%) y defecto canal AV (7,1%). Las CC complejas causaron el 48,2% del total de las defunciones, la CIV M +HCI representó el 3,6%; las 26 restantes se presentaron como formas únicas.

Del total de fallecidos, 18 tenían una CC aislada, 27 presentaron una cardiopatía asociada a otro defecto cardíaco, y 15 a malformaciones extracardíacas (Trisomía 21, Trisomía 18 y atresia esofágica). Se exponen complicaciones, que se presentaron en los RN que fallecieron con CC: HTPP-RN, trastornos metabólicos y sepsis neonatal.

En los RN fallecidos por CC con EG menor de 37 semanas y peso menor de 2 500g (anexo 9) se encontró que el 21,4% de los fallecidos eran pretérminos y bajo peso al nacer con un predominio de la EG por debajo de 34 semanas, y el peso inferior a 2 000 g. De 13 fallecidos que tenían una PCA dentro de las anomalías, cinco tenían EG por debajo de 32 semanas y cuatro de ellos un peso inferior a 1 500 g.

3.2.7 Supervivencia de los niños nacidos con cardiopatías congénitas.

3.2.7.1 Supervivencia de los neonatos con cardiopatías congénitas.

En la figura 4 se representa la supervivencia de los RN con CC. De un total de 249 NV con CC diagnosticadas durante el período neonatal sobrevivieron 193 y fallecieron 56, para un 77,5% de supervivencia hasta el cierre del estudio, que se realizó a los 12 meses de vida. En general, los pacientes tuvieron una media de supervivencia de 6.93 meses (IC: 6,46-7,39).

3.2.8 Caracterización clínica de los nacidos vivos intervenidos quirúrgicamente, por cardiopatías congénitas.

En la tabla 18 se reflejan los NV intervenidos y no intervenidos según tipo de cardiopatía, y condición al año de vida, de 32 neonatos operados, fallecieron el 43,8% y sobrevivieron el 56,3%. De las CC simples, se operaron el 11,3%, y sobrevivieron el 6,6%, la más frecuente fue la T. de Fallot, que sobrevivieron el 85,7%. De las operadas que fallecieron, las más frecuentes fueron la CoAo y el tronco arterioso común, con 100% de mortalidad.

Del total de CC complejas se operaron el 15,3% y sobrevivieron el 8,2%; a pesar de que fallecieron más niños operados con cardiopatías complejas que simples, las diferencias no fueron significativas. En las cardiopatías no intervenidas quirúrgicamente, se observó que fallecieron el 19,4% y sobrevivieron el 80,6%. De este grupo, fallecieron más los neonatos con CC complejas, pero las diferencias no resultaron significativas.

En los anexos 10 y 11 se describen detalladamente todas los NV con CC operadas y no operadas con la mortalidad de cada una de ellas.

3.3 Discusión.

3.3.1 Prevalencia de las cardiopatías congénitas por año y según destino del producto

La prevalencia de CC tuvo una disminución en los NV, producto del diagnóstico prenatal, cuya eficacia va en aumento en la provincia. Este hecho muestra la importancia de que se profundice en el programa de promoción de salud en período preconcepcional, independientemente de que los avances tecnológicos en la ultrasonografía prenatal hayan evitado el nacimiento de 102 casos en la presente serie.

Al evaluar la prevalencia de las CC, el hallazgo de una mayor presencia entre las MFI y tardías es indicativo de la repercusión de éstas sobre la supervivencia, ya desde la etapa intrauterina. (12-14, 57) Acon y colaboradores (4) encontraron en su estudio una prevalencia de 27 por cada 1 000 MF. En el presente estudio la prevalencia de CC en las MF fue de 28,7 por mil, resultados similares se encontraron en otros informes. (5-11)

3.3.2 Prevalencia ajustada a la etapa neonatal de las cardiopatías congénitas por año y para el período

Al analizar la prevalencia ajustada de CC por años, y hasta la etapa neonatal (4,3 por mil) en el período analizado, se observó un comportamiento descendente, ya que están incluidos los NV, el coeficiente de regresión fue de 0,62 (no se trata de un ajuste importante), se trata más bien de una estabilidad, prácticamente con la misma cantidad de casos en la concepción. La disminución no es la esperada por el programa de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos, que está vigente en estos momentos. Este hecho es de interés para ampliar las políticas y estrategias, para su prevención, reportado a partir de esta serie. (61) En el estudio realizado por Rojas y colaboradores (167) sobre el comportamiento de los defectos congénitos mayores en la Habana, obtuvieron una prevalencia ajustada de defectos congénitos mayores del territorio de 11 por cada 1 000 NV, pero con un predominio casi del 50 por ciento de los defectos cardiovasculares. Comportamiento similar a lo informado por Martínez de Santelices y LLamos en el municipio de 10 de octubre. (168) En un estudio realizado en Pinar del Río (9) se obtuvo una prevalencia de 5,45 por mil, superior a la encontrada en el presente trabajo en el que la prevalencia fue ajustada a la etapa neonatal, no obstante la tasa no es mucho más alta. García Guevara (4) informó una prevalencia ajustada al nacimiento de defectos cardíacos mayores de 2,56 por 1 000, en la presente serie la prevalencia ajustada a la etapa neonatal fue de 4,3 por 1 000, la que resulta superior a la referida pues en este estudio se incluyeron todos los defectos y el diagnóstico se extendió hasta los 28 días.

3.3.3 Prevalencia ajustada de las cardiopatías congénitas por sexo.

En el presente estudio los varones se enfermaron más que las niñas, aun considerando el mayor número de nacimientos masculinos. El hallazgo de mayor frecuencia de las CC en el sexo masculino, coincide con otros estudios publicados. (169) Orraca Castillo (9) en su trabajo sobre características clínico epidemiológicas de las CC no encontró diferencias significativas entre ambos sexos (50 cardiopatas pertenecían al sexo femenino y 46 al sexo masculino).

3.3.4 Caracterización clínica de la totalidad de los productos con cardiopatías congénitas

La prevalencia de defectos cardíacos según destino del producto evidenció diferencias, aunque la CIV, la CIA, y la PCA resultaron las cardiopatías más frecuentes, y específicamente también entre los NV, lo que está en correspondencia con las frecuencias informadas en muchas series, (6, 170, 171) en las IGCG, la Co Ao, el canal A-V y la HCI aparecen entre las más frecuentes, lo que no se observa en NV, debido a la gravedad de las mismas y a sus altas posibilidades de diagnóstico prenatal, por su parte la TGV aparece con frecuencia en IGCG, pero también en NV, indicando las dificultades del diagnóstico diferencial. El tronco arterial común predominó en las MFT respecto a los demás destinos del producto y la CoAo y la PVCSI en los AE indicando la repercusión de las mismas en la viabilidad fetal. La EP tuvo elevada frecuencia en NV. Estas estadísticas coinciden con informes que muestran la frecuencia de defectos cardíacos en la población. (9).

Los productos de la concepción que tenían cardiopatías simples predominaron con 56,6% de frecuencia, predominando en los NV, NM y AE, resultados que coinciden con un reporte proveniente del RECUMAC, (76) que registró en el año 2002 un mayor número de cardiopatías simples que complejas. En cambio el predominio de los productos con CC complejas entre las IGCG se explica porque las posibilidades de detectar una cardiopatía en el segundo trimestre de la gestación se incrementa en la medida que la complejidad del defecto anatómico es mayor.

Cuando el análisis se hace con respecto a la totalidad de defectos presentes en la muestra la presentación de los defectos cardíacos fue predominante en su presentación compleja en NV e IGCG mientras que en NM son más frecuentes las simples y en AE resultan con igual frecuencia, explica el predominio de defectos complejos en la serie.

En el presente estudio la CIV fue la anomalía más frecuente en las MF. En otros estudios, se observan resultados similares. (55, 101, 118) En un artículo consultado (172) se encontró una alta prevalencia de la PCA, especialmente en pretérminos con bajo peso al nacer. Se informó una

prevalencia de PVCSI de un 6,1%⁽¹⁷³⁾ superior a la encontrada en el presente estudio, y similar a otros informes ^(174, 175)

La trisomía 21 como la malformación extracardíaca más frecuentemente asociada a los productos de esta serie coincide con varios reportes, como el de Calderón ⁽¹²⁹⁾ donde se refiere al síndrome de Down como la anomalía cromosómica más frecuente que se asocia a las malformaciones congénitas cardíacas, otras malformaciones extracardíacas asociadas a las CC han sido informadas ^(85, 77, 176-181) Menon en su trabajo ⁽¹⁸⁰⁾ encuentra asociación de defectos cardíacos con hernia diafragmática congénita, asociación que también se presentó en este estudio. Fanaroff ⁽¹⁷⁹⁾ describe la asociación de CC como CIA, PCA, CIV y CoAo con atresia esofágica y fístula traqueo esofágica con una incidencia de 19%.

3.3.4.1 Caracterización del peso y la edad gestacional en la totalidad de los productos.

Al analizar el peso y EG según destino del producto con CC, más de 20% de los NV con CC tenían menos de 37 semanas y peso inferior a 2 500g. Es frecuentemente informado que entre los RN con cardiopatías se presenten anomalías del desarrollo y la nutrición fetal, como el bajo peso y la prematuridad, en ocasiones determinan las posibilidades de sobrevivir y tener un crecimiento y desarrollo sano; mientras mayor madurez y peso al nacer, hay mayor supervivencia en este grupo de niños. En un estudio realizado en Chile, ⁽¹⁸²⁾ se encontró que el 37% de los RN pretérminos y bajo peso tenían CC. El hallazgo de que en los productos nacidos con CC resultara mayor la presencia de pretérminos, así como los de peso insuficiente, respecto al parámetro poblacional, era de esperar sobre la base del efecto de este daño a la salud, en la ganancia de peso y el adecuado desarrollo intrauterino.

Los NM con CC también mostraron alteraciones del desarrollo y el metabolismo fetal. El bajo peso al nacer y la prematuridad se relacionan con las malformaciones congénitas, y entre ellas ocupan un lugar importante las cardiopatías, con repercusión sobre el desarrollo prenatal. ^(9, 57) En las IGCG resulta difícil precisar particularidades para los productos con CC, ya que se comparan respecto a la totalidad de las gestaciones que se interrumpen por defectos congénitos, que podrían afectar también el desarrollo. Por otro lado la gestación concluye por decisión de la pareja ante el resultado del diagnóstico prenatal, no pudiéndose prever con seguridad cual sería la evolución espontánea de sus parámetros biométricos.

3.3.5 Caracterización clínica de los nacidos vivos con cardiopatías congénitas.

Tipo de parto. En el estudio, las distocias en los NV con CC fueron menos frecuentes que en la población general de la cual provienen, indicando otras causas de distocias. La

principal preocupación con respecto al tipo de parto es como se relaciona éste con la morbilidad y la mortalidad perinatal. Botella LLusíá (92) considera que el parto por cesárea eleva la mortalidad neonatal, y que la presentación pelviana es otra distocia cuyo pronóstico es desfavorable para el feto, que se agrava por afectaciones fetales como las anomalías congénitas. En un estudio realizado en Guantánamo, el parto distócico se relacionó con la mortalidad neonatal por CC (104)

Puntaje de Apgar. Al nacer, estos niños suelen presentar, en un porcentaje importante, conteo de Apgar bajo, como se encontró en este estudio, que evidencia que las CC pueden ser causa de depresión neonatal o asfixia al nacer, lo que coincide con varios autores. (110) El puntaje de Apgar bajo se relaciona con la morbilidad y mortalidad neonatal por CC. Generalmente, la anoxia del RN es continuación de una análoga situación fetal; se describe que entre las causas más importantes se encuentran las fetales, como las anomalías congénitas, con un pronóstico más desfavorable cuando en un mismo RN incide más de una causa. (1, 92, 110).

Síntomas y signos clínicos. Las CC suelen ser muy diversas y tener muy diferente expresión clínica. Algunas pueden ser sospechadas desde el mismo momento del nacimiento y otras pueden pasar inadvertidas, muchas veces con signos aislados, y es necesario distinguir de los cambios fisiológicos y de ciertos estados extracardíacos (101, 110, 183)

Orraca Castillo (9) también encontró en su estudio las manifestaciones clínicas presentadas con el siguiente orden de frecuencia: soplo cardíaco, dificultad respiratoria, cianosis, trastornos del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca e HTPP-RN. No obstante, es de mucha importancia, para la vigilancia adecuada en los servicios de neonatología, constatar que cerca del 30 % de los pacientes tuvieron un comienzo asintomático. En este estudio el mayor por ciento de neonatos con dificultad respiratoria corresponde a la población de neonatos ingresados, ya que constituye la primera causa de ingreso en el servicio de neonatología.

Algunos autores refieren (4, 104), que todas las formas de CC están presentes en el nacimiento, pero solo se manifiestan en ese período las de mayor gravedad. Rissech M, (184) plantea que la forma de presentación de las CC dependerá, del tipo y gravedad de la lesión cardíaca, de la caída de la resistencia pulmonar y del cierre del conducto arterioso.

En la bibliografía consultada, (184) se expresa que la cardiología y la cirugía cardiovascular tienen que dirigirse, en primer lugar, a la sala de RN porque un tercio de todos los niños con defectos cardíacos mueren en la primera semana de edad. Para Cruz M y colaboradores,

(187) ante la sospecha de una CC en la etapa neonatal, es muy importante considerar las manifestaciones clínicas de las CC, analizadas con mayor detalle, según las formas más dominantes: por fallo o insuficiencia cardíaca o por hipoxemia con cianosis; fundamentalmente se manifiestan por insuficiencia cardíaca: HCl, EAo, CoAo y los cortocircuitos; la cianosis agrupa a la TGV, atresia pulmonar, Ebstein, atresia tricuspídea y DAVP; después, avanzar utilizando diferencias clínicas entre las formas que sean afines.

La enfermedad cardiovascular congénita es un problema de salud en el período neonatal. El RN con una malformación cardíaca generalmente tiene dificultades en este período; si sobrevive a este período crítico, es probable que permanezca asintomático durante muchos años (EP y EAo ligera, CIA). Por tanto la práctica de la cardiología pediátrica tiende a dividirse por un lado en la asistencia del niño mayor con CC fácilmente identificables y corregible electivamente (CIA, CIV, PCA, EP y EAo, CoAo posductal, y la mayoría de los casos de T. de Fallot) y alternativamente en la asistencia del RN con malformaciones potencialmente mortales (TGV, HCl, CoAo preductal, y una serie de malformaciones complejas). En general, el pronóstico para el niño mayor es actualmente excelente, mientras que el pronóstico del RN con enfermedad cardíaca puede variar de excelente a malo. (179)

Correlación clínico imagenológica en nacidos vivos con cardiopatías congénitas. Al analizar la correlación clínico-imagenológica en RN en los que se sospechó la enfermedad por las características clínicas y se corroboró el diagnóstico por ultrasonido, se puede considerar elevada y habla a favor de un diagnóstico aceptable en el servicio y la red cardiopediátrica, así como de los flujogramas de interconsulta y referencias establecidas para la atención a estos niños. Attie F y colaboradores (2) plantean que son cinco los pasos a seguir en el diagnóstico anatómico de las CC: definir situs atrial, analizar unión AV, características de la conexión entre los ventrículos y las grandes arterias, caracterizar los defectos asociados y algunas particularidades adicionales; no obstante, la eficiencia en el diagnóstico depende también de las técnicas ecocardiográficas que estén disponibles, que permiten o no la visualización de todas las anomalías presentes.

Correlación clínico-patológica en nacidos vivos con cardiopatías congénitas. La correlación clínico-patológica fue muy buena, lo que posee elevada importancia para la precisión diagnóstica, pues se ha planteado que resulta una ayuda en el futuro a las parejas que han tenido un hijo afectado fallecido. (9, 185, 186) En el presente estudio no hubo correlación clínico-patológica en 4 fallecidos, con las CC siguientes: un NV con cuatro defectos (CIA OS

+PCA +EP +CoAo) que falleció súbitamente en las primeras horas de vida; uno con HCI que también falleció en las primeras horas; un RN con canal AV y síndrome de Down con una sepsis connatal grave; y un neonato con TGV que se trasladó desde el municipio de Sagua con dos horas de vida y falleció inmediatamente que llegó al servicio.

Es importante señalar, que un número de lesiones cardíacas producen enfermedad sintomática en el RN, prácticamente indistinguible de otras afecciones. (179) Se han descrito las características distintivas de las CC; pero hay una considerable coincidencia parcial de los hallazgos clínicos y, a menudo, es difícil hacer un diagnóstico clínico en un RN crítico en las primeras horas de vida. (110, 187) Asimismo, los datos de tipo necrópsico señalan la existencia de un cuatro a un seis por ciento de CC en las autopsias infantiles. (1)

3.3.6 Seguimiento clínico de los niños nacidos con cardiopatías congénitas.

Complicaciones, estadía hospitalaria y mortalidad. Independientemente de que, dada su magnitud y cuadro clínico, algunas CC evolucionan favorablemente; un grupo importante harán complicaciones como las encontradas en este estudio, sin embargo cuando la mortalidad ocurre muy precozmente no llegan a aparecer complicaciones y la estadía no se prolonga. Así del total de RN con estadía hospitalaria no prolongada en este estudio, el mayor número falleció sin complicaciones debido a la complejidad clínica y hemodinámica que caracterizan este grupo de CC, que causan la muerte en la primera semana de vida, resultados que coinciden con otros autores. (1, 57, 179)

Complicaciones y afecciones asociadas relacionadas con la mortalidad. La asociación de complicaciones con las CC es frecuente. (9) En el presente estudio más de la mitad de estos pacientes presentaron complicaciones u otras afecciones. Fanaroff A (179) se refiere a la asociación de trastornos metabólicos y sepsis neonatal con las CC, en la presente serie se encontraron entre las más frecuentes. Diferentes autores (1, 9, 110, 179) plantean la relación de las complicaciones con la mortalidad de los niños con CC. En esta investigación el 66,1% de los fallecidos presentaron complicaciones u otras afecciones.

En el presente trabajo, las complicaciones directamente relacionadas con la muerte, se presentaron pacientes con sepsis connatal a klebsiella en un RN con un canal AV, una sepsis connatal a acinetobacter asociada a una CoAo, una sepsis adquirida a pseudomona en un paciente con una TGV e interrupción del arco Ao y una hemorragia pulmonar en un RN con una TGV. Se plantea que el porcentaje de CC en revisiones neonatales es de 8 a 10 por mil NV; y son graves la cuarta parte de los casos con un 25% de mortalidad en el primer mes

de vida, las más graves conducen al exitus del 20% en la primera semana (187) Otros autores (1, 57, 179) plantean que las complicaciones y afecciones asociadas agravan la evolución y el pronóstico de estos neonatos.

3.3.6.1 Mortalidad infantil por cardiopatías congénitas.

La mortalidad neonatal por CC se produce, en muchas ocasiones, en las primeras horas y días después del nacimiento. El pronóstico mejora con el aumento de la supervivencia posnatal. Los recientes avances en asistencia perinatal han producido una prolongación de la supervivencia más allá de los primeros días de vida, aun en el período posnatal. (104) En el presente trabajo fallecieron 56 NV, que representaron el 22,5% de los NV con CC diagnosticadas en la etapa neonatal, mientras que la proporción de fallecidos del total de NV con CC fue 9,3%, el mayor porcentaje de fallecidos corresponde a las CC que se diagnostican antes de los 28 días de vida, evidencia de su mayor complejidad y gravedad. Al comparar las tasas de mortalidad infantil por CC diagnosticadas en la etapa neonatal de los años 2000 (1,10 por mil) y 2006 (0,42 por mil) con las tasas de mortalidad infantil oficial de estos años, se aprecia que en el 2000 menos de la quinta parte fueron por CC detectadas en etapa neonatal y en el año 2006 solo la décima parte de los fallecidos fueron por CC.

Borges Laffita M. (104) en su trabajo sobre mortalidad neonatal por CC en el Hospital General Docente de Baracoa, Guantánamo, Cuba, obtuvo resultados similares.

En este estudio, la tendencia de mortalidad infantil por CC por año de nacido es decreciente, tiende a estabilizarse en los últimos cuatro años, a pesar de un ligero incremento en el 2008, fluctuaciones típicas de una mortalidad muy baja, con baja natalidad, donde pequeñas variaciones al azar tienen repercusión en las tasas, sin que ello represente una variación en el comportamiento alcanzado. La tasa de letalidad puede considerarse baja con tendencia decreciente, si se tiene en cuenta que se trata de las CC diagnosticadas en la etapa neonatal que son más frecuentes y graves, resultados que fueron previamente publicados (61).

De los NV fallecidos, casi la mitad tenían una CC compleja (48,2%), 27 tenían una cardiopatía asociada a otro defecto cardíaco, 15 a malformaciones extracardíacas, y 66,1% presentaron complicaciones u otras afecciones, toda esta complejidad agrava el estado clínico y hemodinámico y empeora el pronóstico neonatal, aumentando la morbilidad y mortalidad en estos RN. De los siete RN con CoAo de este estudio, los siete fallecieron, y de los 10 RN con TGV, nueve fallecieron, lo cual se atribuye a la complejidad anatómica, clínica y hemodinámica, descrito en la literatura como causas de elevada mortalidad. (1, 187, 188)

La CoAo es una cardiopatía crítica que causa insuficiencia cardíaca congestiva y fallo de cavidades izquierdas con hipodesarrollo de la mitad inferior del cuerpo y se asocia a otras malformaciones, como higroma quístico, holoprosencefalia, hidrocefalia e hidropesía fetal; en este estudio, a síndromes cromosómicos, como la trisomía 18, y se asocia en un 80% a otras CC (defectos septales, TGV, PCA). La TGV es una cardiopatía crítica con crisis de hipoxemia profunda, que se asocia a anomalías extracardíacas y a otras anomalías cardiovasculares, como interrupción del arco Ao que agravan la clínica y la hemodinámica. (1, 110, 187)

3.3.7 Supervivencia de los neonatos con cardiopatías congénitas, seguidos hasta el año de vida.

La supervivencia de los RN con CC, diagnosticadas en la etapa neonatal esta disminuida, por la gravedad de las CC que tienen diagnóstico en esta etapa, así en la presente serie fue de 77,5%. Quiroz L, (11) en su estudio sobre diagnóstico prenatal de CC y pronóstico neonatal encontró un 66% de supervivencia, resultados inferiores a los de éste trabajo. Oster M y colaboradores (36) en un estudio realizado en Atlanta en infantes con anomalías cromosómicas y CC informaron una supervivencia de 75% hasta el año de vida. Este artículo publicó además una supervivencia de 67% hasta el año de vida en el período 1979-1993 y de 83% en los años 1994-2005 después de tratamiento, además exponen factores que se relacionaron con la supervivencia y la mortalidad por CC antes del año de vida, como diagnóstico posnatal de defectos severos, madre adolescente, bajo peso al nacer y otros; resultados que coinciden con el presente estudio.

Rabasa C, (22) informa que en Argentina las CC producen el 30% de las muertes infantiles por anomalías congénitas, pero el avance de la neonatología ha conducido un aumento de la supervivencia en los pacientes con CC sometidos a corrección quirúrgica. La supervivencia no solo depende de una adecuada y esmerada atención médica, que implica gran preparación de los recursos humanos y una alta tecnología, sino de una serie de factores anatómicos, clínicos y hemodinámicos, que permiten clasificar las CC según el pronóstico en CC de bajo riesgo (defectos septales ventriculares); CC de riesgo moderado se ve comprometida la supervivencia por largo tiempo (T. de Fallot, TGV simple, canal AV, CoAo, DEVD (algunas formas), DAVP aislado, Ebstein; y CC con riesgo incrementado, elevada mortalidad antes o después de la cirugía, o requieren cirugías repetidas (tronco arterioso común, T. de Fallot con atresia pulmonar, atresia pulmonar sin CIV, EAo severa, DEVD, TGV compleja, atresia tricuspídea, Ebstein con severa cardiomegalia, DAVP con

obstrucción). La supervivencia depende, además, de un diagnóstico temprano, de estricta atención a la hipoxia y al equilibrio ácido básico, y de cirugía paliativa o correctiva. (110, 189, 190)

3.3.8 Análisis clínico de los nacidos vivos con cardiopatías congénitas intervenidos y no intervenidos quirúrgicamente.

Un grupo de estos RN requerirán tratamiento médico quirúrgico, el que debe ser valorado de forma rápida y precisar muy bien el momento idóneo; más de la mitad de los neonatos afectados de CC graves, pueden salvarse por técnicas paliativas o correctivas; se consigue así disminuir la mortalidad y obtener mejores resultados funcionales que en el niño mayor. (8) Otras cardiopatías, en ocasiones, resultan complejas, y prácticamente incompatibles con la vida, (72,191, 192) lo que puede observarse a partir de la frecuencia de CC incluidas en la mortalidad infantil, así como de la mortalidad observada entre aquellos que llegaron a requerir cirugía antes del primer año. La cirugía es muy riesgosa, no solo por las complicaciones intraoperatorias, sino también posquirúrgicas, que suelen ser producidas por disminución del gasto cardíaco y complicaciones respiratorias. (179) En investigación publicada, los pacientes operados por HCI tienen alta mortalidad y alto costo hospitalario. (193) Hasta hace unos años, la cirugía en las primeras semanas de vida se limitó casi enteramente a procedimientos paliativos y pocas lesiones podían ser corregidas completamente. (110) Recientes progresos indican que estamos en una era de cirugía correctiva, aun para los RN. La reparación completa de los defectos cardíacos más complejos es posible para lactantes de cualquier edad, y la cardiología intervencionista, como nueva terapéutica, aumenta la supervivencia de los NV con CC. (194)

3.3.9 Consideraciones sobre el seguimiento clínico de los niños nacidos con cardiopatías congénitas.

Los resultados que se presentan en este estudio pueden mejorarse, al identificar y controlar variables clínicas que influyen directa o indirectamente en la morbilidad y mortalidad de los neonatos con CC, como el peso y la EG; así más de la quinta parte de los NV con CC fueron pretérminos y bajo peso al nacer, de los cuales el 21,4% fallecieron antes del primer año de vida. El bajo peso al nacer, es en todo el mundo y en todos los grupos de población, el factor individual más importante que determina las posibilidades del RN de sobrevivir, con menos posibilidades cuando se acompaña de menor EG u otras anomalías. Otras condiciones clínicas también influyeron en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes como puntuación de Apgar bajo, complicaciones u otras afecciones (trastornos metabólicos, HTPP-RN, sepsis

neonatal, anemia, EMH, HIV, poliglobulia, DBP, insuficiencia renal aguda, EHI, trastornos hidroelectrolíticos, entre otros), y constituyó la brecha fundamental en el manejo clínico integral con excelencia de las CC, por tanto el control de estas variables es de interés para evaluaciones relacionadas con el diagnóstico, evolución, seguimiento clínico, y perspectivas de tratamiento, en función de trazar nuevas estrategias en los protocolos vigentes, con el objetivo de prevenir complicaciones, y mejorar el pronóstico en los neonatos con CC. No obstante, los resultados del seguimiento clínico también están influidos, por el tipo de malformación (simple, compleja, aislada, o asociada a otro defecto cardíaco o extracardíaco), así como su complejidad anatómica, clínica y hemodinámica, que aumentan la morbilidad y la mortalidad por CC.

Es importante comentar que el seguimiento clínico actual del RN en el que se sospecha una CC, protocolizado en el consenso de neonatología vigente en nuestro país, como puede verse en el anexo dos, fue objeto de análisis y actualización por expertos en la especialidad, al cual se le adicionaron algunos aspectos en la provincia, con relación a la conducta con los RN con cardiopatías que nacen en otros hospitales, atención del neonato con cardiopatías no críticas y el papel de la red cardiopediátrica de la provincia en la evaluación, traslado de los RN con CC para tratamiento quirúrgico al hospital de referencia nacional, y seguimiento de las CC en la etapa neonatal, ello permite en este momento un diagnóstico precoz y un seguimiento adecuado de las CC; por tanto, supera al consenso anterior, en función de mejorar el pronóstico neonatal. No obstante, consideramos que los buenos resultados dependen, además, del control precoz y adecuado de todas las situaciones clínicas antes mencionadas que pueden agravar la morbilidad y provocar la mortalidad de los neonatos con CC. La tasa de mortalidad de cada año de nacido en estos años se ha mantenido baja, sin embargo, la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes pueden mejorarse.

Estos resultados que están en relación con el progreso científico y técnico de la medicina en el país, y específicamente en la provincia, junto con el continuo aumento de la demanda y calidad de los servicios médicos para estos pacientes, son los factores que imponen los cambios en la organización de la asistencia médica de nuestro tiempo, que debe compaginar la posibilidad de ofrecer a la sociedad los beneficios de una medicina cada vez más eficaz, combinada con los recursos económicos limitados de que se dispone en el país, bajo la dirección del programa de atención materno infantil, y el trabajo conjunto con la red cardiopediátrica provincial, el programa actual de diagnóstico prenatal, la unidad de cuidados

intensivos neonatales que se ha perfeccionado, en los recursos materiales y humanos y el sistema de urgencias médicas.

3.4 Conclusiones parciales:

- La prevalencia de cardiopatías congénitas en los nacidos vivos detectadas en etapa neonatal, indica que aunque se mejora la capacidad diagnóstica prenatal continúan apareciendo cardiopatías en la concepción sin variaciones importantes, y la prevalencia ajustada de cardiopatías congénitas a la etapa neonatal se comporta con ligera tendencia decreciente a través de los años.
- Se caracterizaron las cardiopatías congénitas según clasificaciones establecidas, tipo de defecto, formas de presentación según el destino del producto, que posee importancia para el conocimiento científico, con repercusión en el comportamiento clínico, morbilidad y mortalidad que permite trazar estrategias para mejorar el pronóstico neonatal.
- El estudio clínico realizado permitió confirmar variables que se relacionan presumiblemente con las cardiopatías congénitas, las cuales influyeron en la morbilidad, mortalidad, y seguimiento médico de estos pacientes.
- La tasa de mortalidad infantil por cardiopatías congénitas diagnosticadas en la etapa neonatal durante los nueve años del estudio se comportó baja, con pequeñas fluctuaciones, características de una mortalidad muy baja, con baja natalidad.
- Las variables que afectaron negativamente las tasas de mortalidad fueron las complicaciones y otras afecciones asociadas, estadía hospitalaria prolongada, cardiopatías congénitas asociadas a otros defectos, prematuridad y bajo peso al nacer, lo que permite trazar estrategias para controlarlas.
- La supervivencia fue comparable con otros informes, no obstante estuvo afectada por los defectos cardíacos con gran complejidad anatómica, clínica y hemodinámica, así como por la influencia de variables tales como peso al nacer, edad gestacional, puntuación de Apgar bajo, complicaciones u otras afecciones.
- La caracterización clínica de las cardiopatías congénitas en nacidos vivos diagnosticadas en etapa neonatal e intervenidos quirúrgicamente antes de los 12 meses de vida, mostró variables que influyeron en la morbilidad y mortalidad como el tipo de defecto anatómico, la forma de presentación, y fue elevada en la coartación aórtica y el tronco arterioso.

Capítulo 4: Estudio epidemiológico de asociación de factores de riesgo a las cardiopatías congénitas.

La causalidad de las CC es un tema de interés práctico y científico, con interacciones de factores genéticos y ambientales no totalmente precisados, y complejidad de los mecanismos patogénicos subyacentes. (71,184,195-200) En el capítulo anterior, se mostró que su prevalencia, así como la repercusión sobre la supervivencia, es todavía importante, se impone entonces un estudio destinado a evaluar posibles factores relacionados con su etiología.

4.1 Objetivos parciales:

1. Identificar factores de riesgo genéticos y ambientales asociados a las CC.
2. Establecer comportamiento de la edad materna avanzada con posible efecto confusor relacionada a variables específicas asociadas a las cardiopatías congénitas.
3. Determinar factores de riesgo asociados a las CC útiles para su inclusión en un programa de dispensarización del riesgo preconcepcional de CC en la atención primaria de salud.

4.2 Resultados.

4.2.1 Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas en el estudio bivariado de casos y controles.

4.2.1.1 Factores de riesgo biológicos y cardiopatías congénitas.

En la tabla 19, se reflejan los riesgos biológicos analizados en las gestantes con hijos con CC. La edad materna de 35 años o más, se asoció a las CC (OR= 4,81; IC=3,16-7,37), al igual que la edad materna hasta 18 años (OR= 4,32; IC=1,87-10,35).

La edad paterna mayor de 50 años, se asoció a las CC en el análisis independiente de edad materna, en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos.

La diabetes se asoció a las CC en el análisis independiente de edad materna (OR= 6,32 IC=3,14-13,01), en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos.

La HTA se asoció a las CC en el análisis independiente de la edad materna (OR= 3,57; IC=1,59-8,23), en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos.

El asma bronquial, se asoció a las CC independiente de la edad materna, en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos.

En la epilepsia, el OR no pudo ser calculado, pero el contraste fue significativo en el análisis independiente de edad, en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos.

En el distiroidismo el OR no pudo ser calculado, su comportamiento fue similar a la epilepsia.

En la infertilidad el OR no pudo ser calculado, su comportamiento fue similar a la epilepsia. Las colagenosis se asociaron a las CC en el análisis independiente de la edad materna, no hubo asociación en ninguno de los estratos, ni en el análisis conjunto de los estratos. La incompatibilidad Rh/ABO, se asoció a las CC independiente de la edad materna y no resultó asociada en ninguno de los estratos, ni en el análisis conjunto de los estratos. Las infecciones virales, se asociaron a las CC independiente de la edad materna, en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos. Las infecciones bacterianas, se asociaron a las CC independiente de la edad materna y en el estrato hasta 34 años, no se asoció en el análisis conjunto de los estratos ($p=0,052$). El antecedente de aborto espontáneo, se asoció significativamente a las CC independiente de la edad materna, en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos. La anemia se asoció a las CC independiente de la edad materna ($OR= 61,57$), en el estrato hasta 34 años, en el estrato de 35 años o más el contraste fue significativo ($p<0,05$) pero el OR no pudo calcularse y hubo asociación en el análisis conjunto de los estratos. El bajo peso materno se asoció a las CC independiente de la edad materna, en el estrato hasta 34 años, en el estrato de 35 años o más el contraste fue significativo ($p<0,05$) pero el OR no pudo calcularse y se encontró asociación en el análisis conjunto de los estratos. En el sobrepeso no se encontró asociación, en el estrato de 35 años o más el $OR= 0,32$. No se analizó la variable infecciones parasitarias (con dos gestantes).

4.2.1.2 Factores de riesgo químicos y cardiopatías congénitas.

En la tabla 20, se observan los factores de riesgo químicos analizados en las gestantes que tuvieron hijos con CC. En los antibióticos hubo asociación en el análisis independiente de la edad materna ($OR= 2,55$; $IC=1,28-5,59$) y en el estrato hasta 34 años ($OR= 2,61$; $IC=0,97-7,16$), no hubo asociación en el análisis conjunto ($p=0,052$). Los antihipertensivos se asociaron en el análisis independiente de la edad materna ($OR= 3,31$; $IC=1,46-7,68$), en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos. En las tabletas anticonceptivas hubo asociación en el análisis independiente de la edad materna, en el estrato hasta 34 años, y en el análisis conjunto de los estratos. En los anticonvulsivos el OR no pudo calcularse, hubo contraste significativo en el análisis independiente de la edad, en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto. El uso de clomifeno se comportó igual a los anticonvulsivos.

En el uso de propiltiuracilo el OR no pudo ser calculado, hubo asociación solamente en el análisis independiente de la edad materna.

En los esteroides hubo asociación en el análisis independiente de la edad materna y en el estrato hasta 34 años.

La anestesia y el uso de progesterona no se asociaron a las CC en ninguno de los análisis.

De las variables no analizadas se presentaron en una gestante la levotiroxina, en dos gestantes el ácido acetil salicílico, una tomó warfarina, hubo una con exceso de vitamina A y la indometacina se presentó en tres gestantes.

4.2.1.3 Factores de riesgo físicos y cardiopatías congénitas.

En la tabla 21 se resumen los factores de riesgo físicos. La exposición a radiaciones en el análisis independiente de la edad materna tuvo un riesgo elevado (OR= 5,42; IC=2,83-10,32), asociada en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto.

La hipertermia, en el análisis independiente de la edad materna se asoció con un riesgo elevado (OR= 3,11; IC=1,66-5,84), en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto.

El uso de DIU como anticonceptivo, no se asoció a las CC.

La proporción de 6,7% de gestación múltiple en la muestra con CC presentó diferencias altamente significativas con la proporción de embarazos gemelares en población.

4.2.1.4 Factores de riesgo por hábitos tóxicos y cardiopatías congénitas.

La tabla 22 refleja los factores de riesgo por hábitos tóxicos en las gestantes de la muestra.

El hábito de fumar estuvo asociado a las CC en el análisis independiente de la edad (OR= 7,08; IC=4,61-10,76), en los dos estratos de edad materna y en análisis conjunto.

El hábito de tomar café, presentó asociación en el análisis independiente de la edad, en los dos estratos de edad materna y en análisis conjunto de los estratos.

La ingestión de bebidas alcohólicas; estuvo asociada a las CC en el análisis independiente de la edad, en el estrato hasta 34 años y en análisis conjunto de los estratos

4.2.1.5 Factores de riesgo genéticos y cardiopatías congénitas.

La tabla 23 resume los riesgos por antecedentes genéticos. En los antecedentes de CC hubo asociación en el análisis independiente de la edad materna (OR= 7,71; IC=2,84-22,71), en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos. El antecedente de cromosomopatías se asoció a las CC en el análisis independiente de la edad materna (OR= 2,67; IC=1,22-5,87), en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos.

El antecedente de algún grado de consanguinidad parental se asoció en el análisis independiente de la edad materna, en el estrato hasta 34 años, y en el análisis conjunto de los estratos. El antecedente de anomalías extracardíacas no se pudo calcular el OR, el contraste fue significativo en el análisis independiente de la edad materna; en el estrato hasta 34 años, y en el análisis conjunto.

De las variables no analizadas se presentó un paciente del grupo de los casos con antecedentes de un síndrome monogénico (Síndrome de Marfán).

4.2.2 Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas. Valores de la V de Cramer considerando el orden de importancia.

Para resumir los resultados de esta fase del procesamiento, se calcula la V de Cramer correspondiente a cada uno de los factores de riesgo, lo que proporciona una medida de la fortaleza de la asociación de ellos con la posibilidad de CC. Los factores de riesgo analizados aparecen en el anexo 12, junto con el valor de la V de Cramer, según el orden de importancia que determina: hábito de fumar, con V de Cramer de 0,409, edad materna de 35 años o más (V=0,312), anemia (V=0,285), tomar café (V=0,267), bajo peso materno (V=0,256), diabetes (V=0,240), radiaciones (0,220), infecciones virales (V=0,195), antecedentes de CC (V=0,191), antecedentes de aborto espontáneo (V=0,185), de anomalías extracardíacas (V=0,168), y otras variables con valores de la V de Cramer inferiores.

4.2.3 Estudios multivariantes de factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas

4.2.3.1 Suma de la presencia de los riesgos ponderada por su importancia respecto al máximo riesgo total, una estrategia para la dispensarización del riesgo preconcepcional de cardiopatías congénitas en la atención primaria de salud.

Los resultados ofrecidos en el anexo 12, en que se estimó la V de Cramer para cada riesgo provee una forma de estimar una clasificación de riesgo a partir de la suma de éstos, ponderada por la V de Cramer, la suma ponderada es 3,776; entonces, si ante un nuevo caso se evalúa la presencia o no de cada riesgo con los valores 1-Sí, 0-No, su suma proporciona un total de riesgo para el caso en cuestión (ver las columnas de la derecha del anexo 12 con un ejemplo que resulta en 2,038), este número se divide entre el valor máximo posible: 3,776, se encontrará la fracción de riesgo para el caso individual. Si este puntaje es superior (o inferior) a un determinado valor crítico, la embarazada puede calificarse con (o

sin) riesgo. En el ejemplo individual de este anexo, alcanza un riesgo de 2,038, (53,97%) del total posible: 3,776, dicha embarazada tiene un puntaje integral de riesgo de 0,539.

Según el criterio de corte empleado se observan en la gestante los riesgos presentes, se suman los valores de la V de Cramer correspondientes a dichos riesgos; se divide entre la máxima suma posible (3,776), este cociente, en fracciones de 1 es el puntaje integral; si este puntaje resulta mayor que 0,1021, se puede dispensar a la mujer en la atención primaria de salud como riesgo de tener un producto de la concepción con CC. En el anexo 13 se presenta una planilla de recolección de datos con grupos de factores de riesgo, obtenidos a partir de este análisis, los que se incluyen ya ordenados según importancia, para ser empleada por el médico de familia en la dispensarización del riesgo preconcepcional de CC.

4.2.3.2 Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas a través de una regresión logística binaria.

Según el método de regresión logística binaria (201) para la totalidad de los casos (tabla 24 y anexo 14), se obtuvo un porcentaje total de clasificación correcta de 78,3%. Todas las variables entraron a la ecuación y están correlacionadas significativamente con las CC: antecedentes de CC, anemia materna, tabletas anticonceptivas, fumar, bebidas alcohólicas, diabetes materna y bajo peso materno. En la regresión logística para el estrato de edad materna de 35 años o más (anexo 15) se obtuvo un porcentaje global de clasificación correcta de 90,3%, con 94,5% de verdaderos positivos y 76,3% de verdaderos negativos. Todas las variables entraron a la ecuación y resultaron significativas las variables hábito de fumar, café y diabetes materna. En el estrato de edad materna hasta 34 años (anexo 16), el porcentaje global de clasificación correcta fue de 75,9%, con 53 % de verdaderos positivos, y 91,8 % de verdaderos negativos. Todas las variables entraron a la ecuación y resultaron significativos los antecedentes de CC, anemia, diabetes materna y bajo peso materno.

4.3 Discusión

4.3.1 Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas a través del estudio bivariado.

4.3.1.1 Factores de riesgo biológico y cardiopatías congénitas

Han sido abordados por diversos autores, tanto desde la perspectiva de riesgo, como para mejorar la visión clínica de la etiopatogenia.

La edad materna de 35 años o más fue importante en las CC en el presente trabajo, coincidiendo con el estudio de Blanco Pereira y col (84), donde la avanzada edad materna fue

más frecuente que las adolescentes, factor de riesgo modificable que sugiere trabajar en la comunidad para prevenirlos, informado por otros autores.(202)

La edad materna adolescente fue otro de los riesgos importantes en este estudio. Orraca Castillo (9) encontró que los adolescentes elevan su incidencia a 0.48 y las madres de avanzada edad materna triplican la incidencia hasta 1. En el 2006, Taboada y col (74) no encontraron diferencias significativas respecto a esta variable; sin embargo, otros autores también corroboran (56, 89) que la edad de la madre hasta 18 y de 35 años o más, es un factor de riesgo que favorece tener un hijo con cardiopatía.

La edad paterna mayor de 50 años como riesgo ha sido menos referida en la literatura consultada. En esta investigación se asoció a las CC, lo que coincide con Villagrá (35) que se refiere a la edad paterna como factor de riesgo de CC.

Las enfermedades maternas crónicas aparecen en la literatura asociadas a las CC en la descendencia. Se han descrito con importante consistencia en su asociación a las anomalías cardíacas; la diabetes mellitus, fenilcetonuria materna, epilepsia, isoimmunización Rh, toxemias, lupus eritematoso sistémico y otras colagenopatías.

La diabetes en el presente estudio, fue encontrada asociada a las CC con un riesgo elevado en ambos estudios analíticos lo que hace suponer con mayor fuerza su condición de riesgo. En la bibliografía se plantea que existe una relación muy significativa entre el grado de diabetes y la frecuencia de malformaciones cardíacas. (3, 56, 90) Se conoce que el período crítico de teratogenia ocurre antes de las siete semanas por la hiperglucemia preposconcepcional, por las hipoglucemias maternas, hiperinsulinemia fetal, enfermedades vasculares, predisposición genética o la combinación de ellas, por lo que los niveles de azúcar mal controlados en la diabetes tipo I, o cualquier estado de hiperglucemia materna en el primer trimestre están asociados con una alta tasa de defectos cardíacos congénitos durante el embarazo. (91) En una investigación de 15 años, (203) se asoció la diabetes pregestacional (tipo I y tipo II), diabetes gestacional, y cualquier estado de intolerancia a la glucosa con defectos congénitos del corazón. Corrigan N (204) en su trabajo sobre los efectos de la hiperglucemia en la primera etapa del embarazo, también relaciona la diabetes gestacional con las CC. En el estudio de Blanco y col, (84) 36 madres con diabetes pregestacional (0,43%) tuvieron niños con anomalías congénitas del corazón. Acon y col (4) exponen el riesgo de las madres con diabetes pregestacional de tener hijos con malformaciones cardíacas. Otros estudios (74, 98, 203, 205, 206) también relacionan la diabetes

insulinodependiente, y otros estados maternos con hiperglucemia, con las CC.

El hallazgo de la HTA materna en el presente estudio asociada a las CC era de esperar, el riesgo asociado a su presencia fue elevado. La HTA crónica en la gestante llamada también hipertensión preexistente, para distinguirla de la hipertensión gestacional, tiene riesgo fetal elevado de desarrollo fetal anormal. (92) Blanco y col (84) informan la hipertensión arterial como posible teratógeno cardiovascular.

El asma bronquial se mostró asociada a las CC. Blanco Pereira (84) se refiere al asma con crisis en el primer trimestre como un fenómeno generador de hipoxia ovular.

La epilepsia se describe como teratógeno cardíaco, (84) aunque en este estudio no pudo calcularse el riesgo, hubo contraste significativo y, clínicamente resulta relevante la presencia de 13 gestantes epilépticas entre las madres de los productos con CC, y ninguna madre de controles con esta situación. Es posible que las mujeres que padecen trastornos convulsivos y necesitan tratarse con medicamentos anticonvulsivos, corran un riesgo mayor de tener un niño con una CC. (84) Estos hechos son de interés en las evaluaciones de riesgo, pues las interacciones de riesgos pueden estar presentes y hacer difícil precisar si el exceso de riesgo se debe al medicamento o a la enfermedad en sí.

Las enfermedades tiroideas maternas, tanto el pobre funcionamiento como el hipertiroidismo, se han reportado asociadas a las CC, (84) en este estudio fueron evaluadas en conjunto como distiroidismo, resultaron asociadas a las CC en la descendencia.

Las colagenopatías poseen diversidad de reportes sobre su efecto y la presencia de CC en la descendencia. (84) En este estudio el riesgo no pudo determinarse, pero el contraste fue significativo en el análisis que no tiene en cuenta la edad, lo que alerta sobre su riesgo.

La incompatibilidad Rh/ABO asociada a las CC en el análisis que no tiene en cuenta la edad. En el presente estudio de 10 casos presentados, nueve fueron por isoinmunización Rh. Se plantea que en la forma más grave de esta afección (la hidropesía fetal o anasarca fetoplacentaria), el feto suele ser prematuro, con un vientre ascítico y una anasarca generalizada que se extiende al amnios, y son frecuentes las anomalías congénitas (entre ellas las cardiovasculares) que aparecen en un 25% del grupo afectado. (92)

Las infecciones virales en el primer trimestre de la gestación han sido reportadas como factor de riesgo para la presencia de CC, en este estudio se mostraron con un riesgo elevado. De las 56 infecciones virales, 46 fueron virosis respiratorias, nueve virosis inespecíficas, y una mononucleosis infecciosa. La rubeola es una de las causas conocidas

de defectos del nacimiento que produce CC (84, 90). Sin embargo, gracias al sistema nacional de salud, que incluye un amplio esquema de vacunación, estas enfermedades han sido erradicadas, no así las producidas por otros tipos de virus (coxsackie, influenza, entre otros) que producen un cuadro clínico autolimitado, que cuando ocurre en el período de organogénesis, se relacionan con las CC. Blanco y col (84) encontraron en su estudio que las enfermedades infecciosas de mayor incidencia fueron las virosis respiratorias, con 121 pacientes, resultados que coinciden con esta investigación.

Aunque **las infecciones bacterianas** no alcanzaron significación en el análisis conjunto al considerar la edad, se asociaron en el estudio independiente de edad. De las infecciones presentadas, 22 resultaron sepsis urinaria, y el germen más comúnmente encontrado fue la escherichia coli, cinco padecieron de sepsis vaginal y dos de bronconeumonía grave.

La asociación de la **anemia** en el embarazo con las CC no ha sido lo suficientemente demostrada, pero hay reportes al respecto, en el estudio en las mujeres de más de 35 años hubo 33 gestantes de productos con CC con anemia, sin ninguno en los controles, y no se calculó el riesgo, pero el contraste es significativo, estando asociada a las CC en todos los análisis. Este trabajo sugiere que se puede actuar sobre la anemia como riesgo preconcepcional. Las anemias carenciales forman el 98 % de todas las estudiadas en el embarazo. El 95 % se deben a carencia de hierro y 5 % restante a carencia de otros principios. El feto sustrae hierro a la madre a través de la placenta. (92) La hipoxia, por el poco oxígeno que transporta la sangre como efecto de la anemia, constituye un fenómeno generador de hipoxia ovular; se conoce la importancia que tiene la hipoxia durante el período crítico del desarrollo embrionario, en la génesis de malformaciones congénitas. (92) Prías Barros (93) en un estudio multivariado relaciona anemia materna con las CC.

El antecedente de aborto espontáneo, estuvo asociado a las CC con un riesgo elevado apareciendo con fuerza su condición de riesgo. Se ha estimado que del total de concepciones humanas, más de la mitad se pierden en las primeras horas o días después de la concepción, antes de que tenga lugar la implantación. Estudios detallados de embriones producto de abortos espontáneos han revelado la presencia de malformaciones congénitas en el 50%-85% de los casos. (74) Estos cambios justifican la denominación de huevo abortivo, que es aquel en el que, por un factor genético letal, se producen anomalías en el desarrollo embrionario, que conducen a la muerte y luego a la expulsión. (92) Entre los factores de riesgo para CC, Acon y col (4) encontraron el antecedente de aborto en un 17,8% de las mujeres con

descendencia afectada, resultados similares a los de este estudio.

El bajo peso materno como era de esperar se asoció a las CC en este estudio, en las mujeres de 35 o más, no pudo calcularse el riesgo, pero hubo 26 gestantes bajo peso con hijos con CC en esas edades. El estado nutricional materno desfavorable, ya sea por exceso o por defecto, representa un riesgo de CC. Al analizar la malnutrición materna como posible factor de riesgo, es necesario tener en cuenta el principio de primacía ovular, según el cual el feto no sufre las consecuencias del empobrecimiento en elementos nutritivos de la madre, ya que toma todas aquellas sustancias que le son necesarias para su desarrollo; sin embargo, ya es conocido que no existe una primacía absoluta del feto sobre la madre. De esta forma, el hueso o la grasa de la madre, con metabolismo bajo, no pueden competir con el feto. Por otra parte, el cerebro y todo el conjunto del sistema nervioso central de la mujer igualan o sobrepasan en gasto de oxígeno al huevo, por lo que, en un momento, la balanza metabólica se inclina a favor de la madre y puede existir cierto grado de hipoxia ovular. (92)

La carencia de folatos produce, además de las alteraciones maternas, malformaciones fetales (57, 92). Pereira EB (96) informa el déficit de ácido fólico en madres con hijos afectados.

El sobrepeso no se mostró asociado a las CC, pero un estudio realizado en Nueva York (207) mostró que el riesgo de CC aumenta a medida que el índice de masa corporal materna se eleva; el Dr. James L. Mills, reitera que la obesidad materna es un factor de riesgo para cardiopatías específicas. Otras investigaciones (91, 94, 95, 208, 209, 213) también relacionan la obesidad materna con las CC.

Existen reportes sobre la repercusión de **la infertilidad** y los tratamientos asociados en la aparición de cardiopatías en la descendencia, en este estudio se asoció a las CC. Villagrà F (35), reporta el antecedente de infertilidad, asociado a las CC. Allen VM, y col. (210) informaron la asociación entre infertilidad, reproducción asistida y anomalías congénitas.

4.3.1.2 Factores de riesgo químico y cardiopatías congénitas

Los medicamentos son de interés y se han reportado en la literatura asociados a las CC, aunque existen evidencias fuertes de su papel teratogénico solo para unos pocos. Algunos medicamentos han demostrado afectar el desarrollo del corazón, (56, 133) aunque para la mayoría de los defectos cardíacos no se puede identificar una causa conocida.

Los antibióticos en el presente estudio se asociaron a las CC, con la particularidad de que en la EMA y en el conjunto no se asoció pero tiene relevancia clínica. En la muestra más del 50% de los antibióticos fueron azitromicina, penicilinas semisintéticas, y ciprofloxacina. No

puede descartarse el efecto conjunto de los antibióticos y las infecciones de etiología bacteriana, e incluso de la hipertermia en la base de esta relación encontrada.

En un estudio (74) se recoge el antecedente de consumo de antibióticos: kanamicina, azitromicina (medicamento considerado en la actualidad de bajo riesgo teratogénico), así como fenobarbital entre otros. Mokhtar MM, y col. (98) en un trabajo realizado en Egipto informan los antibióticos como factor de riesgo asociado a las CC.

Los antihipertensivos se asociaron a las CC; es difícil establecer su efecto relacionado o no a la HTA.

Las tabletas anticonceptivas se han sugerido en relación a las CC, en el estudio se asociaron a éstas, en ocasiones es difícil precisar el límite entre el abandono y el momento de la concepción, Taboada Lugo (74) encontró las tabletas anticonceptivas como factor de riesgo asociado, resultados que coinciden con estudio realizado por Mokhtar en Egipto. (98)

La exposición a la anestesia al inicio de la gestación no se asoció a las CC, no obstante como la mayoría de las drogas y sus metabolitos atraviesan la placenta sin dificultad y pueden ocasionar serios perjuicios al embrión, (20) se plantea que ciertos gases anestésicos pueden comportarse como agentes químicos teratógenos. (90)

Los anticonvulsivos se asociaron a las CC, coincidiendo con un artículo consultado (50) expone que las madres que tienen tratamiento con anticonvulsivos corren un riesgo mayor de tener un niño con una CC. Villagrà (35) relaciona la hidantoína, trimetadona, así como litium, talidomida y anfetaminas.

El clomifeno se ha reportado asociado a CC, en este estudio se comportó de la forma esperada, asociado a las CC y resulta difícil separarlo del efecto de la infertilidad.

La utilización de propiltiuracilo en la gestación tiene reportes contradictorios, en este estudio no pudo ser calculado el riesgo, se asoció en el análisis independiente de la edad.

El uso de esteroides en la gestación estuvo asociado a las CC en el análisis que no tuvo en cuenta la edad, lo que se ha referido por Marantz y col (132) como factores de riesgo. En cambio **la progesterona** en este estudio no se asoció a las CC. Se ha referido en diferentes series su asociación con las CC. (4, 20, 50, 56, 90-98)

4.3.1.3 Factores de riesgo físico y cardiopatías congénitas

En la bibliografía existen algunas evidencias de este tipo de asociaciones, referidas sobre todo a la exposición a **radiaciones**, que en este estudio se asoció a las CC. La principal

fuentes de radiación es la exploración radiográfica que, debe evitarse durante el embarazo. (92)

En el trabajo de Taboada y col, (74) se presentó con una frecuencia baja (4%).

La hipertermia no se ha descrito como un teratógeno cardíaco para el humano, sí para animales de experimentación (84) razón por la que se incluye en este estudio. Este riesgo resulta difícil precisar si se comporta como un factor de riesgo aislado, como consecuencia de un proceso infeccioso, o como factores de riesgo colineales. En esta serie se presentaron 13 gestantes con hijos con CC donde estuvo presente la hipertermia en presencia además de una infección viral y en 7 la hipertermia coexistió con una infección bacteriana, lo que es indicativo de que algunos factores de riesgo pueden potenciarse entre sí, o sería difícil precisar su potencial teratogénico separado. Taboada y col, (74) en su estudio, encontraron la hipertermia con una frecuencia baja (4%). La fiebre durante el primer trimestre de la gestación se asoció con un riesgo incrementado de malformaciones congénitas cardiovasculares, en un estudio realizado en Egipto. (98) Se ha sugerido, que la hipertermia prolongada, durante los primeros estadios de la gestación puede originar anomalías cardiovasculares. (211) Judge (212) no encontró riesgo incrementado de CC en mujeres con antecedentes de exposición al calor extremo en etapas precoces del embarazo.

La gestación múltiple entre los embarazos con CC tuvo una proporción significativamente más alta que en la población, lo que se ha reportado porque la existencia de malformaciones incompatibles con la vida es más alta en los partos múltiples respecto a los simples. El cordón umbilical puede emerger del otro después que este último ha salido de la placenta; en estos casos, el gemelo unido al cordón secundario suele estar malformado o muere intraútero. En un artículo, (70) se destaca el embarazo múltiple como factor de riesgo de CC.

4.3.1.4 Factores de riesgo por hábitos tóxicos y cardiopatías congénitas

El hábito de fumar en este estudio fue un riesgo marcado de CC en la descendencia, lo que coincide con Kuciene R, (206) que encontró asociación de las CC con el hábito de fumar. Taboada y col (74) demostraron que fue un factor de riesgo en la descendencia, con un riesgo 5,4 veces mayor que las mujeres que no estuvieron expuestas. El tabaco, además de sus efectos adversos sobre el desarrollo fetal, es considerado un posible factor de riesgo para malformaciones cardiovasculares. (74) Charlotte A y col (79) encontraron en su estudio que el 28,8% de los casos fumaba, no así en el grupo control que solo eran fumadoras el 15,3%.

La ingestión de bebidas alcohólicas se asoció a las CC, coincidiendo con Taboada y col (74) que encontraron la ingestión de bebidas alcohólicas referida por el 12% de las mujeres

con descendencia afectada, estos resultados se aproximan a los encontrados en la investigación. Charlotte A y col (79) encontraron en su estudio que el 48% de los casos consumió alcohol. Las mujeres que consumen alcohol durante el embarazo pueden tener hijos con características del síndrome fetal alcohólico. Se plantea que consumir apenas un trago pudiera dejar una huella lamentable en el desarrollo embriofetal. (105-107) Se han descrito anomalías de los tabiques interventriculares. (20, 56, 104, 206) En otro estudio, (84) se detectó que un 7,47 % de las gestantes ingirieron bebidas alcohólicas, que aunque leve y ocasional en la mayoría de los casos, es preocupante dado el desconocimiento del efecto umbral del etanol como teratógeno y la susceptibilidad genotípica del embrión.

El hábito de tomar café se plantea que es poco probable que sea teratogénico en humanos, su contenido en cafeína puede producir alteraciones del ritmo cardíaco, se comportó como un factor de riesgo. Taboada (74) encontró, una alta frecuencia en ambos grupos de mujeres. Se ha planteado que el riesgo por hábito de tomar café podría deberse a su alta frecuencia en población y su asociación al hábito de fumar, en este estudio no mostraron colinealidad.

4.3.1.5 Factores de riesgo por antecedentes genéticos y cardiopatías congénitas

Estos riesgos aunque no son modificables, es de gran importancia conocer su asociación con las CC para su diagnóstico prenatal, que posibilitará una conducta precoz.

Los antecedentes de cardiopatías congénitas en el presente estudio resultaron factores de riesgo importantes asociados a las CC. Es conocido que la herencia desempeña un papel decisivo en un 8% de los afectados por CC (44, 79, 81, 82, 213-216) En algunos artículos publicados (3, 217-219) sobre los antecedentes familiares y los defectos congénitos del corazón, se plantea que cerca de un 1% de los niños en la población general nacen con una CC. El riesgo aumenta cuando uno de los padres o un hermano padece una CC (97, 220, 221) Una publicación consultada sobre genética de las CC (108) se refiere a los antecedentes familiares. Subirana MT (222) expone en su artículo que la tasa de recurrencia de CC se sitúa alrededor del 2-4,8%.

Los antecedentes de cromosopatías en este estudio resultaron riesgo. Los antecedentes que más se encontraron fueron la trisomía 21 y la trisomía 18. Blanco y col (84) lo encontraron con el menor porcentaje (0,98) en los antecedentes genéticos asociados a CC; otros autores relacionan estrechamente este antecedente con CC. (151, 164, 170, 178, 223, 224)

Los antecedentes de anomalías extracardíacas se asociaron a las CC, aunque no fue posible calcular el riesgo. En varios estudios de diagnóstico de CC en el período prenatal, (4, 225) se plantea que las madres con historia familiar de anomalías extracardíacas tienen

riesgos de tener hijos con malformaciones cardíacas.

El antecedente de consanguinidad en este estudio se asoció a las CC. El riesgo de CC en matrimonios consanguíneos se ha planteado debido a que algunas CC se transmiten como rasgo autosómico recesivo de causa monogénica y el riesgo en futuros embarazos es de un 25% de recurrencia, en este estudio predominó el matrimonio entre primos segundos. (179) La consanguinidad además aumenta el riesgo en los defectos cardíacos multifactoriales porque incrementa la proporción de genes de susceptibilidad en común. En la literatura (226) se encontró un caso en el que se informan anomalías cardiovasculares y otras malformaciones, con el antecedente de consanguinidad. Taboada y col (74) no precisaron en su estudio ningún caso con consanguinidad parental.

El antecedente de síndromes monogénicos que cursan con CC en este estudio se encontró en uno de los casos (síndrome de Marfán); no existió este antecedente en el grupo de los controles y no fue posible demostrar su asociación con las CC. Se describen otros síndromes con CC: Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, Síndrome de Ellis -Van -Creveld, mucopolisacaridosis, miocardiopatía hipertrófica familiar, neurofibromatosis, Apert, Simpson Golabi Behmel, cardiofaciocutáneo, Costello MCH,EP, LEOPARD. (3)

Las variables que se asociaron a las CC, pueden recomendarse para el protocolo de acción preventiva, y constituye un aspecto novedoso de la presente investigación.

4.3.2 Comportamiento de la edad materna avanzada con posible efecto confusor relacionada a variables específicas asociadas a las cardiopatías congénitas.

La edad materna avanzada se correlacionó con variables de riesgo del estudio analítico de asociación, y motivó en la fase de análisis realizar los mismos en dos estratos de edad materna. Se analiza el comportamiento de las variables para definir si la edad materna avanzada se comportó como una tercera variable que afecta la relación entre la variable estudiada y la presencia de CC, evaluando su condición de variable confusora, para determinar si se recomienda incluir en los estudios de asociación de riesgo.

Edad paterna avanzada: hubo asociación a las CC en el análisis independiente de edad y en el que consideró la edad, en la edad materna de 35 años o más no resultó asociada, indicando que ese estrato de edad está relacionado con la edad paterna avanzada, en la asociación entre CC y edad paterna avanzada está influyendo la relación de la edad materna avanzada con la edad paterna, la edad materna podría estar actuando como un confusor.

Enfermedades crónicas: aparecieron asociadas a las CC en el análisis independiente de la edad y cuando se consideró la edad, con OR más bajo y en el estrato hasta 34 años, pero no hubo asociación a las CC entre las madres con 35 años o más, indicando que al estar ese grupo de edad relacionado con la enfermedad, la asociación entre CC en la descendencia y enfermedad materna crónica está influida por la relación entre enfermedades crónicas y edad materna avanzada, donde comienzan a debutar éstas, entonces es razonable suponer a la edad avanzada como una variable confusora en el análisis de estos riesgos.

Las colagenopatías se asociaron a las CC en el análisis que no tiene en cuenta la edad y cuando se consideró la edad materna no hubo asociación para ninguno de los dos estratos, lo que pudiera deberse a la composición muestral, el OR no pudo determinarse por la presencia de ceros en controles. En la edad avanzada la diferencia de cuatro madres con colagenopatías entre los casos, y ninguno en controles, es una diferencia de interés clínico.

Incompatibilidad Rh/ABO: se mostró asociada a las CC en el análisis que no tiene en cuenta la edad y al considerar la edad no muestra asociación, para ninguno de los dos estratos, pudiera deberse a la composición muestral, el riesgo no pudo determinarse en la edad avanzada, por ceros en los controles, pero la diferencia de seis productos con CC en la incompatibilidad Rh en esta edad, y ninguno en controles, es de interés clínico.

Antecedentes de fallos reproductivos: el antecedente de aborto espontáneo y de infertilidad estuvo asociado a las CC en el análisis independiente de la edad y el que considera la edad, con OR más bajo, en las gestantes por encima de 35 años no se asoció, indicando que en ese grupo de mujeres la asociación entre CC y abortos espontáneos previos, está influida por la relación entre la edad de 35 años o más, y esta variable, con una historia reproductiva más larga. La edad avanzada aparece como un confusor.

Infecciones maternas en el primer trimestre de la gestación: las infecciones virales y bacterianas se asociaron en el análisis independiente de la edad y en el análisis conjunto de los estratos, con OR más bajo, no resultaron asociadas a la edad materna de 35 años o más, indicando posible efecto confusor de la edad, una relación directa de ésta con dichas infecciones, no parece plausible desde el punto de vista biológico, pudiera existir alguna conexión indirecta, que explicara que la edad avanzada esté influyendo en la asociación.

Riesgos relacionados con el estado nutricional: en la anemia y el bajo peso materno hubo asociación a las CC en el análisis independiente de edad materna, en el estrato hasta

34, en el de 35 ó más (OR indefinido pero el contraste fue significativo); y en el análisis conjunto, reflejando que la edad avanzada no interfiere entre dichas variables y las CC.

Sobrepeso: no se mostró asociado a las CC en el análisis que no tiene en cuenta la edad, ni en el que considera el efecto de la edad materna en conjunto, cuando se analizaron solamente las gestantes de 35 años o más, se muestra con probable efecto protector, lo que pudiera tener alguna explicación biológica.

Medicamentos: los antihipertensivos, anticonvulsivos, antibióticos, tabletas anticonceptivas y clomifeno se asociaron a las CC; en el análisis independiente de la edad y en el que consideró la edad, con OR más bajo, no estuvieron asociados en la edad de 35 años o más, indicando que posiblemente ese estrato de edad está relacionado con ellos (o con las enfermedades para las cuales son utilizados) de modo que la edad avanzada pudiera ser un confusor. Tales medicamentos se emplean con mayor frecuencia en estas edades, excepto los anticonceptivos orales. En los antibióticos no se alcanzó la significación en el análisis conjunto de los estratos, pero tiene relevancia clínica, posiblemente por la composición muestral, igual que en las infecciones bacterianas, para cuyo tratamiento se utilizan, no se presume una explicación directa para su relación a este estrato de edad.

En algunos medicamentos el efecto confusor de la edad avanzada no pudo ser confirmado, ni descartado, tal es el caso del propiltiuracilo (OR indefinido), y de los esteroides con contrastes significativos en el análisis que no tiene en cuenta la edad, y al considerar la edad materna no muestran asociación, para ninguno de los dos estratos, lo que pudiera deberse a la composición muestral, sin descartar otras explicaciones. El uso de esteroides en la gestación apareció en este estudio asociado a las CC en el análisis que no tiene en cuenta la edad y su comportamiento al considerar la edad materna no muestra asociación, para ninguno de los dos estratos, lo que pudiera deberse a la composición muestral.

Riesgos por agentes físicos: la exposición a radiaciones y la hipertermia se asociaron a las CC en el estudio independiente de la edad, y en el análisis conjunto de los estratos, con OR menor, no se asoció a la edad materna de 35 años o más, de modo que en la asociación entre las CC y dichos teratógenos potenciales está influyendo la edad avanzada, que puede estar actuando como confusor, la relación invocada no es conocida y no era esperada, pudiera estar mediada por la relación a otra variable, como las infecciones.

Hábitos tóxicos: el hábito de fumar y el consumo de café se asociaron a las CC en el análisis independiente de edad materna y en el que considera la edad; así como en los dos

estratos de edad materna, reflejando que no están relacionados con la edad avanzada de la gestante, la edad no interfiere en su asociación con las CC.

La ingestión de bebidas alcohólicas se asoció a las CC; en el análisis independiente de la edad y en el que se consideró la edad, con OR más bajo. En el grupo de edad de 35 años o más no resultó asociado, indicando que posiblemente ese estrato de edad está relacionado con el alcoholismo, de modo que en la asociación entre CC y alcoholismo está influyendo la relación entre alcoholismo y edad. La edad pudiera ser un confusor.

Antecedentes genéticos: los antecedentes de CC, cromosomopatías, anomalías extracardíacas y consanguinidad resultaron factores de riesgo asociados a las CC; en el análisis independiente de la edad y en el que consideró la edad con OR más bajo y sin asociación en la edad materna de 35 años o más, indicando que la relación entre edad avanzada y antecedentes influye en la asociación entre CC en la descendencia y antecedentes genéticos, la cual no se presume como una relación directa. El antecedente de consanguinidad, presentó un OR más alto en el análisis conjunto estratificado. Los antecedentes de anomalías extracardíacas se comportaron igual, pero el OR no fue definido.

4.3.3 Factores de riesgo que se asociaron a las cardiopatías congénitas a través del estudio multivariante.

De las asociaciones de los factores de riesgo ponderada por la V de Cramer pudieron establecerse los riesgos más significativos por orden de importancia como el hábito de fumar, la edad materna de 35 años o más y la anemia materna. El ordenamiento de la importancia de los factores de riesgo acorde con un criterio estadístico uniforme, es uno de los resultados novedosos de este trabajo, pues usualmente la literatura abarca estudios de factores de riesgo, (3, 20, 169, 221, 227, 228) pero sin pretender ordenarlos, (229) además orientaría sobre el orden de prioridad de las estrategias a seguir en el control de los factores de riesgo modificables.

La regresión logística es una de las herramientas estadísticas con mejor capacidad para el análisis de datos en investigación clínica y epidemiología (201)

4.3.4 Análisis conjunto de los riesgos asociados a las CC en los estudios analíticos efectuados.

Las variables correlacionadas significativamente con las CC a través de la regresión logística para la totalidad de los casos y en los dos estratos de edad materna resultaron entre las variables que ocuparon los primeros lugares en la fortaleza de la asociación mediante la V de Cramer (lugares del 1 al 9, excepto los anticonceptivos orales y el alcohol que ocuparon los

lugares 12 y 13 respectivamente), y determina la importancia de estos factores de riesgo en la presente investigación. Estos resultados son reforzados, al coincidir con los de la estimación del riesgo en el análisis bivariante independiente de la edad mediante el OR por el estudio de Mantel Haenzsel, así como con el estudio bivariante que consideró la edad materna, pues en gestantes hasta 34 años las variables diabetes, anemia, antecedente de CC y bajo peso materno que se correlacionaron significativamente con la ecuación de regresión logística de ese estrato, todas resultaron significativas en el estudio bivariado para dicho estrato. Para las mujeres con 35 años o más las variables hábito de fumar, y consumo de café correlacionadas en la regresión logística de esa edad también lo fueron en el análisis bivariado del estrato, sin embargo la diabetes no se asoció, lo que fue interpretado debido al efecto de la edad materna avanzada como variable confusora para ésta (acápite 4.3.2). De las variables donde la edad materna avanzada tenía efecto confusor, la única con correlación significativa en la ecuación de regresión en este estrato fue la diabetes, lo que refuerza el interés de realizar los análisis considerando la edad materna. La elevada coincidencia de las variables asociadas a las CC por los distintos análisis es una evidencia de la consistencia del estudio analítico y de las asociaciones de riesgo encontradas.

En la literatura consultada, Prías Barros, (93) al evaluar los factores de riesgo de las CC a través de un análisis multivariante, obtuvo que uno de los factores de riesgo significativos, que más se asoció a otros factores como los antecedentes de CC, fue la anemia materna durante el primer trimestre del embarazo, resultados que coinciden con este trabajo.

En varios estudios internacionales, se exponen experiencias de la prevención de las CC, pero no cumplen las expectativas del programa de dispensarización en la atención primaria. Wilson RD y col. (230) realizaron una evaluación de los riesgos genéticos de las mujeres en la etapa preconcepcional, pero no se evalúan los riesgos ambientales. Otro estudio (231) se refiere a la prevención basada en el diagnóstico prenatal, y no en el riesgo preconcepcional. El hecho de evaluar de forma conjunta las variables y determinar los factores de riesgo, de los cuales varios son modificables, que pueden ser utilizados en la búsqueda de gestantes en riesgo en la atención primaria, para lo cual proponemos una clasificación para estimar integralmente el riesgo basado en la V de Cramer, que tiene las mayores ventajas, ya que puede ser calculado manualmente, si se dispone en la consulta de la planilla de recolección de datos sobre riesgo de CC cuyo formato preliminar aparece como anexo 13 en el trabajo.

Lo más importante es identificar la población en riesgo, calculando o identificando la probabilidad de riesgo de CC. Calcular la probabilidad de riesgo es difícil, depende de factores materiales y humanos, por lo que se propone en este trabajo el clasificador de la V de Cramer para su aplicación en la dispensarización del riesgo preconcepcional, con el objetivo de controlar los factores de riesgo, ampliar y profundizar este programa en la atención primaria; el resto del estudio multivariante en nuestro contexto puede ser utilizado en la profundización del conocimiento científico de los factores de riesgo asociados a las CC.

4.4 Conclusiones parciales:

- La identificación de factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas, mediante análisis bivalente y multivariante, como fueron las edades maternas extremas, las enfermedades crónicas, trastornos nutricionales, hábitos tóxicos, agentes físicos, riesgos por fallas reproductivas previos y los antecedentes genéticos, proveen bases teóricas para mejorar la comprensión de su causalidad.
- El estudio epidemiológico por estratos de edad materna permitió establecer que la edad materna avanzada se comportó como confusora en la asociación entre cardiopatías congénitas y variables donde se esperaba dicho comportamiento, dada una relación directa, como la edad paterna mayor de 50, diabetes, hipertensión arterial, asma bronquial, distiroidismo, aborto espontáneo, infertilidad, epilepsia, antihipertensivos, anticonvulsivos y clomifemo, así como en otras variables donde no se esperaba y por tanto se presupone una relación indirecta como las infecciones virales, tabletas anticonceptivas, radiaciones, hipertermia, bebidas alcohólicas, antecedentes de cardiopatías, de cromosomopatías, consanguinidad y anomalías extracardíacas.
- La identificación de factores de riesgo ambientales asociados a las cardiopatías congénitas, que resultan modificables como anemia, hábito de fumar, o bajo peso materno, y los antecedentes genéticos de cardiopatías, enfermedades cromosómicas y consanguinidad, que no son modificables pero si controlables, proporcionan herramientas metodológicas y científicas para la elaboración de estrategias preconcepcionales para su aplicación generalizada en la dispensarización del riesgo preconcepcional, con el objetivo de controlar los factores de riesgo modificables, ampliar y profundizar este programa.
- La posibilidad de ordenar los riesgos según su importancia, conseguida con la presente investigación acorde con un criterio estadístico uniforme facilita las vías para su aplicación en la práctica médica de la atención primaria de salud.

Capítulo 5: Estudio clínico, de supervivencia y de asociación de factores de riesgo a grupos de cardiopatías con mecanismos genéticos y moleculares comunes.

Teniendo en cuenta que las diferentes CC son producidas por mecanismos diferentes, es de interés conocer algunas características clínicas epidemiológicas y analizar los factores de riesgo asociados, por grupos de cardiopatías donde se han invocado mecanismos genéticos y moleculares comunes.

5.1 Objetivos parciales:

- 1-Clasificar las cardiopatías congénitas, según mecanismo genético.
- 2-Estimar la supervivencia de los nacidos vivos con cardiopatías congénitas, según grupos de cardiopatías con mecanismo genético y molecular común.
- 3-Analizar factores de riesgo asociados a los grupos de cardiopatías congénitas donde se ha invocado una base genética y molecular común.

5.2 Resultados

5.2.1 Cardiopatías congénitas según forma de presentación, considerando el mecanismo genético.

En la tabla 25 se agrupan las CC según mecanismo genético y su forma de presentación. Las anomalías del flujo hemático intracardíaco con 328 defectos representaron el 52,3%, las anomalías de la migración del ectomesénquima con 91 defectos (14,5%), las anomalías de la muerte celular programada agruparon el 10,5% de las cardiopatías. Además el 75,4% del total de defectos, se presentó de forma asociada, con mayor por ciento en las anomalías del situs (100%), y en el crecimiento direccional anómalo (86,7%).

5.2.2. Tipos de cardiopatías congénitas específicas según mecanismo genético

Al clasificar las CC según mecanismo genético (tabla 26) se observó que las anomalías del flujo hemático intracardíaco agrupó, en orden de frecuencia: la CIV PM (32,9%) y la CIA OS (24,7%). En las anomalías de la migración del ectomesénquima fueron: TGV (24,2%) y T. de Fallot (15,4%). En las anomalías de la muerte celular, por orden fueron la CIV M (66,7%) y la PVCSI (21,2%). En las anomalías de la matriz extracelular, el canal AV agrupó el 68,4% de este mecanismo. En el crecimiento direccional anómalo un 40% fueron DAVP y 40 % por origen anómalo de arteria subclavia derecha, y el situs inversus fue el 83,3% de las anomalías del situs.

En el anexo 17 aparecen las cardiopatías, cuyo mecanismo genético y molecular se desconoce, de las cuales la PCA fue el 73,5% de estas anomalías.

5.2.3 Supervivencia de los neonatos con cardiopatías congénitas, según mecanismos genéticos.

La figura 5 muestra la curva de supervivencia de los neonatos con CC, debidos a anomalías de la migración del ectomesénquima y la supervivencia presentada por los que no tienen ese mecanismo. En el anexo 18 se resume la supervivencia de los neonatos con CC, según el mecanismo genético. En los defectos por anomalías de la migración del ectomesénquima; fallecieron 23 y sobrevivieron 12 para un 34,3% de supervivencia, con una vida media acumulada de 3,13 meses (IC: 1,76-4,50), diferencias que resultaron muy significativas ($p=0,000$) respecto a la supervivencia acumulada por los neonatos con defectos debidos a otros mecanismos. La supervivencia de los neonatos con CC por anomalías del flujo hemático intracardíaco (figura 6) con 28 fallecidos y 133 que sobrevivieron fue de 82,6%, y una vida media acumulada de 7,37 meses (IC: 6,84-7,90), con diferencias significativas ($p=0,014$) respecto al resto.

La supervivencia de los NV con defectos cardíacos por anomalías de la matriz extracelular (figura 7), mostraron un 38,5% de supervivencia, con una media de 3,42 meses, diferencias muy significativas ($p=0,000$) respecto a las CC producidas por los demás mecanismos.

La supervivencia de los neonatos con CC por anomalías en la muerte celular programada (figura 8), fue de 82,5%, con una vida media de 7,40 meses. En el grupo de neonatos con CC con mecanismo genético y molecular no conocido (figura 9), la supervivencia fue de 77,9%. Las diferencias en estos dos últimos mecanismos no fueron significativas respecto a las CC producidas por los demás mecanismos.

5.2.4 Factores de riesgo asociados a los grupos de cardiopatías congénitas, donde se ha invocado una base genética y molecular común.

5.2.4.1 Factores de riesgo asociados a los defectos cardíacos debidos a anomalías de la migración del ectomesénquima.

En la tabla 27, se resumen los factores de riesgo asociados a este grupo de CC. En el anexo 19 se muestran los factores de riesgo no significativos o no calculables.

La edad materna de 35 años se asoció con riesgo elevado (OR= 3,33; IC=1,70-6,50), así como las gestantes hasta 18 años (OR=8,92; IC=3,21-25,23).

La diabetes mostró contraste significativo en el análisis independiente de la edad materna; y en el estrato hasta 34 años.

El asma bronquial resultó asociada en el análisis independiente de la edad y en el análisis conjunto de los estratos.

Las infecciones virales resultaron asociadas en el estudio independiente de la edad; y en el análisis conjunto de los estratos y en el estrato hasta 34 años.

Las infecciones bacterianas mostraron contraste significativo en el estudio independiente de la edad; y en el análisis conjunto de los estratos.

La anemia resultó asociada en el análisis general y en todos los estratos del estratificado.

El antecedente de aborto espontáneo se asoció en el estudio independiente de la edad (OR=5,00; IC=2,19-11,39), en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto.

El bajo peso materno resultó asociado en el estudio general y en todos los estratos.

Los antibióticos mostraron contraste significativo en el análisis independiente de la edad; y en el análisis conjunto.

Las tabletas anticonceptivas mostraron contraste significativo en el análisis independiente de la edad; el estrato hasta 34 años y para el análisis conjunto.

Las radiaciones estuvieron asociadas en el análisis general (OR=5,28; IC=2,05-13,60); en el estrato hasta 34 años y en el estudio conjunto.

La hipertermia se asoció en el análisis independiente de edad.

La proporción de 6,1% de gemelares en este mecanismo representó una diferencia altamente significativa respecto a la proporción de gemelares en población.

El hábito de fumar y tomar café mostraron contrastes significativos en el estudio independiente de edad; en el estrato hasta 34 años y en el conjunto de los estratos.

El antecedente de CC se asoció en el análisis independiente de edad y en todos los estratos.

Los antecedentes de cromosomopatías (anexo 19) no se asociaron a las CC en el estudio independiente de edad, obtuvieron significación en el estrato hasta 34 años ($p=0,00940$).

La edad paterna, HTA, sobrepeso, antihipertensivos y anestesia, no se asociaron.

No estuvieron presentes o lo hicieron en una baja proporción y no fueron analizados, la incompatibilidad Rh/ABO, DIU, alcoholismo, anomalías extracardíacas y consanguinidad.

5.2.4.2 Factores de riesgo asociados a los defectos cardíacos debidos a anomalías del flujo hemático intracardíaco.

Los riesgos asociados a las CC debidas a este mecanismo aparecen en la tabla 28, en el anexo 20, se exponen los factores donde el OR no pudo calcularse y los no significativos

Las edades maternas de 35 años o más (OR=5,22; IC=3,32-8,25) y hasta 18 años (OR=3,41; IC=1,36-8,79) se asociaron a las mismas.

La diabetes, hipertensión y asma bronquial se asociaron en el análisis independiente de la edad, en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos.

Las infecciones virales mostraron contraste significativo en el estudio que no considera edad; en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto.

Las infecciones bacterianas mostraron contraste significativo en el estudio general y en el estrato hasta 34 años

La anemia se asoció en el análisis general, en todos los estratos y en el conjunto.

El antecedente de aborto espontáneo se asoció en el análisis independiente de la edad (OR=4,48; IC=2,26-8,97); en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto.

El bajo peso materno mostró contraste significativo en el análisis general, en todos los estratos de edad y en el conjunto.

Los antihipertensivos, mostraron contraste significativo en el análisis independiente de la edad, y en estrato hasta 34

Los antibióticos se asociaron en el análisis independiente de la edad, y en estrato hasta 34

Las tabletas anticonceptivas mostraron contraste significativo en el análisis independiente de la edad; y en el conjunto de los estratos.

La exposición a radiaciones (OR=5,08; IC=2,47-10,64) y la hipertermia (OR=3,75; IC=1,87-7,62) se asociaron a las CC en el estudio independiente de edad, en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos.

La proporción de 6,9% de gemelares en este mecanismo presentó diferencias altamente significativas respecto a la proporción de gemelares en población.

Los hábitos tóxicos se asociaron en el análisis independiente de la edad, en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos.

Todos los antecedentes genéticos se asociaron en el análisis general, en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos.

La edad paterna, incompatibilidad Rh, anestesia y DIU, no se asociaron a las CC producidas por este mecanismo en ninguno de los análisis de asociación realizados.

5.2.4.3 Factores de riesgo asociados a los defectos cardíacos debidos a anomalías de la muerte celular programada.

En la tabla 29, se presentan los factores de riesgo asociados a estas anomalías. En el anexo 21 se exponen los factores donde el OR no pudo calcularse y los no significativos.

La edad materna de 35 años o más (OR=5,91; IC=3,09-11,31), se asoció a las CC.

La diabetes e hipertensión mostraron contraste significativo en el análisis independiente de la edad y en el estudio estratificado en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos. Las infecciones virales (OR=7,39; IC=3,28-16,71) se asociaron en el análisis independiente de la edad, en el estratificado para todos los estratos y para el conjunto.

Las infecciones bacterianas se asociaron en el análisis independiente de la edad.

La anemia se asoció en el análisis general, en todos los estratos y el conjunto.

El antecedente de aborto espontáneo se asoció en el estudio independiente de la edad.

El bajo peso mostró contraste significativo en el análisis independiente de edad, en el estrato de 35 o más, y en el análisis conjunto de los estratos.

Las tabletas anticonceptivas se asociaron en el análisis independiente de edad.

Las radiaciones mostraron contraste significativo en el análisis independiente de edad.

La proporción de 8,1% de gemelares en este mecanismo presentó diferencias muy significativas respecto a la proporción de gemelares en la población.

El hábito de fumar y el consumo de café se asociaron en el estudio independiente de edad, en todos los estratos y en el conjunto del estratificado.

El antecedente de CC (OR=12,46; IC=3,72-43,88), se asoció en el estudio independiente de edad; en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto de los estratos. Igual comportamiento tuvieron los antecedentes de anomalías extracardíacas, pero el OR no pudo determinarse.

El sobrepeso (anexo 21), no se asoció a las CC en el análisis independiente de edad, pero tuvo significación en el estrato de madres de 35 años o más. La edad hasta 18 años, hipertermia y los antecedentes de cromosomopatías no se asociaron a este tipo de CC.

No estuvieron presentes en este mecanismo o estuvieron en una baja proporción y no se analizaron, el asma bronquial, incompatibilidad Rh/ABO, antibióticos, antihipertensivos, anestesia, DIU, alcoholismo y consanguinidad.

5.2.4.4 Factores de riesgo asociados a la persistencia del conducto arterioso con mecanismo genético y molecular no conocido.

De las CC con mecanismo genético no conocido se analizaron los factores de riesgo que se asociaron a la PCA (tabla 30) y en el anexo 22 los factores de riesgo no significativos.

La edad materna de 35 años o más (OR=5,68; IC=2,87-11,27) y hasta 18 años (OR=6,98; IC=2,25-21,71), se asociaron con riesgo elevado.

La edad paterna mayor de 50 años se asoció en el análisis independiente de edad.

La diabetes mostró contraste significativo en el análisis independiente de la edad; en el estrato hasta 34 años y en el conjunto de los estratos.

Las infecciones virales se asociaron en el estudio independiente de la edad.

El bajo peso materno mostraron contraste significativo en el análisis independiente de la edad, en todos los estratos y en el análisis conjunto de los estratos.

Las tabletas anticonceptivas se asociaron (OR=12,96; IC=3,75-46,88) en el análisis independiente de la edad materna; en el estrato hasta 34 años y en el análisis conjunto.

Las radiaciones se asociaron en el análisis independiente de la edad y en el estrato hasta 34 años.

La hipertermia se asoció en el análisis independiente de la edad.

La proporción de 11,1% de gemelares en este mecanismo presentó diferencias muy significativas respecto a la proporción de gemelares en la población.

El hábito de fumar mostró contraste significativo en el análisis independiente de edad, en todos los estratos y en el conjunto de los estratos.

El hábito de tomar café se asoció en el análisis independiente de edad, en el estrato de 35 años o más y en el conjunto de los estratos.

El antecedente de CC se asoció en el análisis independiente de la edad.

La HTA, infecciones bacterianas, antecedentes de abortos espontáneos, sobrepeso materno, antibióticos, antihipertensivos, DIU y antecedente de cromosopatías no se asociaron.

No estuvieron presentes en este mecanismo o lo hicieron en una baja proporción y no fueron analizados, el asma bronquial, incompatibilidad Rh/ABO, anemia, anestesia, alcoholismo, antecedente de anomalías extracardíacas y consanguinidad.

5.2.4.5 Factores de riesgo presentes en los defectos cardíacos debidos a anomalías de la matriz extracelular, crecimiento direccional anómalo, y anomalías del situs.

En el anexo 23 se relacionan los factores de riesgo presentes en los defectos debidos a los mecanismos genéticos donde se decidió no realizar análisis de asociación.

En el grupo de CC que tienen como mecanismo genético y molecular común las anomalías de la matriz extracelular se encontró que los factores de riesgo con frecuencia absoluta más elevada fueron el hábito de fumar (50%), la edad materna de 35 años o más (39,3%) y la anemia (28,6%). Un grupo de factores de riesgo se encontraron con un porcentaje más elevado que en la totalidad de CC del estudio epidemiológico: la edad materna hasta 18 años, padre mayor de 50, distiroidismo, infecciones virales y anemia.

En los defectos cardíacos por crecimiento direccional anómalo los factores de riesgo que se presentaron con frecuencia absoluta más elevada fueron la edad materna de 35 años o más (90,0%) y el hábito de fumar (70,0%). Un grupo de factores de riesgo se encontraron con un porcentaje más elevado que en la totalidad de CC del estudio epidemiológico; entre otras que aparecen en el anexo están: la edad materna de 35 años o más, historia de infertilidad, antecedentes de CC, consanguinidad, epilepsia, infecciones virales y bajo peso.

En las CC por anomalías del situs se presentaron con frecuencia absoluta más elevada el hábito de fumar (66,7%), madre hasta 18 años (50 %) y antecedente de aborto espontáneo (50%). Un grupo de factores de riesgo se encontraron con un porcentaje más elevado que en la totalidad de CC que fueron: la edad materna hasta 18 años, padre mayor de 50, distiroidismo, infecciones virales, anemia, alcohol, los antecedentes de CC, cromosómicos, de anomalías extracardíacas y el embarazo gemelar; entre otras que aparecen en el anexo.

5.3 Discusión

5.3.1 Cardiopatías congénitas según mecanismo genético, forma de presentación y tipos de cardiopatías congénitas específicas.

Las CC por anomalías del flujo hemático intracardíaco resultaron las más observadas; pues en ellas se incluyen cardiopatías de las más frecuentes como la CIV PM y la CIA OS, entre otras, un 75,3% de las cardiopatías que agrupó se presentaron de forma asociada.

En los que no llegan a nacer, este mecanismo fue el más frecuente, (54,5% de los NM, y 66,7% de los AE), de lo cual puede inferirse: que cada una de las CC de este grupo aparece asociada a otro defecto cardíaco, debido a su mecanismo de producción que se considera secundario a otras anomalías, lo cual agrava su complejidad y puede provocar la muerte antes del término; además, produce imágenes más evidentes en la ecografía fetal y favorece el diagnóstico prenatal. (108, 109) En el presente trabajo el 74,7% de las IGCG fueron por CC por este mecanismo, mientras que de los NV con CC de este grupo solo falleció el 11,6%.

Otras CC frecuentes fueron las debidas a anomalías de la migración del ectomesénquima, de ellas la TGV, se encontró en el 3,5% del total de defectos y se le atribuye del 5 al 10% de total de CC, más frecuente en hijos de madres diabéticas. (1, 94, 179, 232)

En tercer lugar aparecieron las anomalías de la apoptosis, con predominio de la CIV M. La CIV es el defecto cardíaco más común, representando el 20% de todas las CC. (1, 94, 179)

En las anomalías de la matriz extracelular, el canal AV tuvo un predominio casi absoluto. Se informa que constituye del cuatro al cinco por ciento del total de CC y se asocia frecuentemente al síndrome de Down. (98)

En las cardiopatías donde se invoca el crecimiento direccional anómalo, el DAVP fue la más frecuente. Se informa una frecuencia baja de esta cardiopatía, pero sí se asocia frecuentemente a otras anomalías. (2)

Hubo baja frecuencia de cardiopatías por anomalías del situs y la mayoría fueron situs inversus. Attie (2) encontró en su estudio que el 40% se presentó sin CC asociada o con un defecto aislado como la CIA, CIV, EAo, estenosis tricuspídea. En el presente estudio el situs inversus se presentó asociado a EAo y estenosis tricuspídea.

Entre las cardiopatías consideradas con mecanismo desconocido, la mayoría se debió a la PCA, una de las cardiopatías más frecuentes en diversas series reportadas en NV. (6, 163, 170)

Esta serie coincide con diversos estudios que encuentran un predominio de las CC asociadas, que aunque fue más frecuente entre las CC por anomalías del situs y en el crecimiento direccional anómalo, se observa igualmente en el resto de los mecanismos. (85, 77)

Keith L, y colaboradores (234) sugieren la posibilidad de que la respuesta celular inicial tome más de una forma (genética, molecular, bioquímica, biofísica), que da por resultado diferentes secuencias de alteraciones celulares, que pueden originar muerte intrauterina; anomalías del desarrollo que obedecen a diferentes mecanismos genéticos y moleculares, que agrupan diferentes grupos de CC; y retraso del crecimiento intrauterino. (235, 236)

5.3.2 Supervivencia de los neonatos con cardiopatías congénitas, según mecanismos genéticos.

Los neonatos con menor supervivencia fueron los afectados por cardiopatías por anomalías de la migración del ectomesénquima, entre las cuales se encuentran: TGV, T. de Fallot, DEVD, tronco arterioso común, atresia pulmonar, interrupción del arco aórtico tipo B, que presentan importante complejidad anatómica, clínica y hemodinámica, con una elevada mortalidad; la supervivencia también estuvo comprometida en los neonatos con CC por

anomalías de la matriz extracelular como el defecto del canal AV, la atresia pulmonar sin CIV, defectos que también ocasionan una elevada mortalidad.

La mayor supervivencia la tuvo el grupo de las cardiopatías por anomalías del flujo hemático intracardíaco, entre las que se encuentran CC con gran complejidad que comprometen la supervivencia (CoAo, HCI), (1, 187, 188) con 100% de mortalidad en este trabajo, pero en este grupo se encuentran, además, las cardiopatías más frecuentes del estudio con un número elevado de neonatos, como la CIV (124, que falleció solo el 10,5%; la CIA se presentó en 70 neonatos, de los cuales falleció el 17,1%) con mejor pronóstico, por tanto globalmente aumenta la supervivencia.

En Cuba no existen reportes con evaluación longitudinal de la supervivencia, considerando la base genética, lo que resulta de interés, para la creación de un programa clínico que permitiría prever las complicaciones por grupos de CC con mecanismo genético y molecular común, en función de reducir la mortalidad.

5.3.3 Factores de riesgo asociados a los grupos de cardiopatías congénitas donde se ha invocado una base genética y molecular común.

5.3.3.1 Cardiopatías con mecanismo genético molecular debido a anomalías de la migración del ectomesénquima.

Se han reportado entre sus causas los factores genéticos. En el presente estudio de los riesgos genéticos analizados, los antecedentes de CC estuvieron asociados, tanto en el análisis independiente de edad materna como en los que consideran la edad, no hay interferencia de la edad avanzada en esta asociación. En 14 casos con antecedentes de CC los defectos cardíacos más frecuentes en los hijos fueron: DEVD, y TGV con cinco, y tres casos respectivamente.

Los antecedentes de cromosomopatías no se asociaron a estos defectos excepto en las gestantes hasta 34 años, no puede descartarse un efecto de muestreo. De cinco gestantes con estos antecedentes; cuatro tuvieron hijos con TGV, y uno con una T. de Fallot.

Los antecedentes de síndromes monogénicos se encontraron en una gestante que presentaba un síndrome de Marfán con la descendencia afectada por tronco arterioso común con arco aórtico a la derecha.

Entre las causas monogénicas reportadas están distintas mutaciones en los genes TBX-1 que producen los síndromes CATCH 22, secuencia Di George y Velo cardiofacial. El GenTBX 1 se expresa en el mesodermo de arcos faríngeos y en el endodermo que reviste

los arcos branquiales, que participa en la formación del vaso. Así, CATCH 22 [TBX1, PHE148TYR] y la secuencia Di George TBX1, GLY310SER son causadas por haploinsuficiencia de este gen (22q11.2). (70, 91, 96, 108). Publicaciones recientes, (237) sobre mutaciones de familias de genes implicadas en la embriogénesis cardíaca, reiteran y describen nuevas mutaciones, en la TGV, en ZIC3, CFC1, PROSIT 240, T. de Fallot en (NKX2,5, TBX5, FOG2, JAG1, y DEVD en (ZIC3, CFC1).

Entre los agentes ambientales, se ha descrito con mucha fuerza el ácido retinoico, en el presente trabajo solo hubo una gestante expuesta. El ácido retinoico actúa como un morfógeno que participa en la diferenciación celular y regula la migración celular en la embriogénesis, modifica la composición de la matriz extracelular, disminuye la síntesis de proteínas, regula la expresividad del 22q11. A ello se asocian las mutaciones en RALDH2 (enzima que sintetiza el ácido retinoico). (96, 108) Su período crítico es de la tercera a la quinta semanas, el riesgo de defectos cardiovasculares por la exposición en útero es alto. (234).

Otro teratógeno asociado a este grupo es el alcohol, que induce defectos cardiovasculares, cuyos efectos son dependientes del tiempo, la dosis y la susceptibilidad individual. En embriones, induce la muerte celular en las células premigratorias, ya que bloquea el Shh y sus señales. (96, 108) En este estudio, cinco gestantes, expuestas al alcohol, tuvieron la descendencia afectada con CC por este mecanismo, de los cuales cuatro tenían una TGV, y uno presentó DEVD, pero la variable no reunió las condiciones para análisis estadístico.

La deficiencia nutricional de ácido fólico se ha reportado como posible teratógeno cardiovascular, asociado a CC de este grupo. En este estudio, factores de riesgo que resultaron asociados a estas CC, como la anemia y el bajo peso materno, podrían estar relacionadas a dicha deficiencia, la asociación fue encontrada tanto en el análisis independiente de edad materna como en todos los que consideraron la edad; que parece no interfiere en la asociación entre CC y estas variables presumiblemente relacionadas a la deficiencia de folato. En este estudio se encontró que estas CC se asociaron a la adolescencia, donde se ha invocado deficiencia nutricional de ácido fólico.

El Complejo hLAMP1, expresado en la matriz extracelular, unido a la fibronectina y la transferrina desempeñan un papel crucial en la transformación del epitelio mesenquimatoso y en la iniciación del septum aórtico pulmonar. (91, 96, 108) El RXR α receptor nuclear dependiente de factores de transcripción se expresa en el mesénquima e interfiere en el metabolismo de los folatos. El uso de los inhibidores de la metiltetrahidrofolato reductasa ofrece un riesgo

relativo de 3,4 para defectos cardiovasculares. El grupo de la Dihidrofolato reductasa desplaza al ácido fólico y evita la formación de compuestos activos, como ocurre con el metrotexate, sulfasalazina, pirimetamina, triamtereno y trimethoprim. (57, 70, 96)

Wilson RD, y col, (238) recomiendan el uso de ácido fólico con un suplemento de multivitaminas en la prevención de defectos cardiovasculares. El mecanismo que resulta neutralizado por el suplemento se desconoce. El Folbp1 aumenta la susceptibilidad a las CC, cuya hipótesis es la disminución de la expresión del Pax-3 y la disminución de la capacidad proliferativa de los cardiomiocitos, así como la apoptosis en el septum interventricular y en el tronco arterioso. El alelo G del RFC1 (A80G) está relacionado con la susceptibilidad genética a las CC, mientras que el alelo MTHFR 1298C tiene un efecto protector. (70)

Las sustancias químicas que inhiben tumores son muy teratógenas, éstos medicamentos inhiben la mitosis en células de división rápida, suelen causar la muerte intrauterina de embriones, del 20 al 30% de los que sobreviven presentan malformaciones graves. (238)

En cambio, otras enzimas disminuyen la absorción y aumentan la degradación, como los antiepilépticos del tipo de la carbamazepina, primidona, fenitoína y fenobarbital. En los últimos años se han acumulado evidencias sobre la teratogenicidad de los fármacos antiepilépticos y otros compuestos químicos ingeridos por gestantes, los resultados son inequívocos en animales de experimentación como agentes teratogénicos. En el presente estudio los anticonvulsivos descritos entre las drogas depletoras de folatos no se presentaron en las mujeres con descendencia afectada por CC por este mecanismo. Sin embargo las tabletas anticonceptivas a las que se le ha planteado mecanismo similar, se asociaron a estas CC; con posible efecto de la edad avanzada como confusor.

Otras asociaciones a las CC producidas por este mecanismo como las infecciones virales, antecedente de aborto espontáneo, los antibióticos y las radiaciones, tanto en el análisis independiente de la edad como en el que consideró la edad, con resultados que indican posiblemente a la edad como un confusor, no se encontraron reportes similares.

Tampoco se encontraron referencias en la literatura, en la hipertermia que se mostró asociada en el análisis que no tuvo en cuenta la edad, pero no al considerar la edad materna, lo que pudiera deberse a la composición muestral y el hábito de fumar asociada a estas CC, tanto en el análisis independiente de edad como en los dos estratos de edad materna separados y en conjunto, reflejando que la edad no interfiere en la asociación.

5.3.3.2 Cardiopatías con mecanismo genético molecular debido a anomalías del flujo hemático intracardiaco izquierdo o derecho.

Se incluye la CIV perimembranosa que es la CC más frecuente de este estudio, se han invocado diversos factores genéticos. En el presente trabajo el antecedente de CC, está significativamente asociado a las CC, tanto en el análisis independiente de edad materna como en los dos estratos de edad materna reflejando que la edad avanzada no interfiere en la asociación con las CC. Hubo 28 casos con antecedentes de CC y los defectos cardíacos más frecuentes en los hijos de estas mujeres fueron: CIV PM en nueve casos, CoAo en ocho, y EP en cinco productos.

Los antecedentes de cromosomopatías, anomalías extracardiacas y consanguinidad se asociaron a las CC; su comportamiento en los estratos de edad materna indican la edad avanzada como un posible confusor, excepto en la consanguinidad. Los antecedentes de cromosomopatías se encontraron en 17 gestantes, y el defecto más frecuente fue CIV PM, con nueve casos. Los antecedentes de anomalías extracardiacas se encontraron en nueve mujeres, de las cuales tres tuvieron hijos con CIA OS, ocho presentaron el antecedente de consanguinidad de bajo grado, y la anomalía más frecuente fue la CIV PM con tres casos.

Los mecanismos genéticos subyacentes que se han invocado pueden ser en la valvulogénesis: mecanismos de tipo moleculares como la migración, y la transformación celular y física que son las fuerzas hemodinámicas que actúan como un proceso continuo. Aquí es crucial el papel del gen VEGF-C y A localizado en 6p12 involucrados en la angiogénesis y la linfangiogénesis, promueven la proliferación de las células capilares y endoteliales, involucrados en la patogenia de CC como Co Ao, estenosis pulmonar, y VEGF-A aumenta la fibrosis. (91, 96, 108)

El gen JAG-1, localizado en 20p12, se expresa en el tracto de salida distal, la arteria pulmonar, la vena porta, los arcos branquiales, el mesocardio y el tubo neural; sus mutaciones se asocian a enfermedad obstructiva derecha y al síndrome de Alagille. Sus receptores Notch son transmembrana y están involucrados en los destinos celulares. Tiene dos ligandos: 'Delta' y Jagged. El gen Hox 7, localizado en 4p16.1, pertenece a la familia de genes Msx (muscle segment homeobox); se expresa en las válvulas cardíacas, el hioides y los miembros, está delecionado en el síndrome de Wolf-Hirschhorn. (91, 96, 108)

El gen PTPN11, localizado en 12q24.1, codifica una proteína no membranosa tirosín fosfatasa, SHP2, que desempeña una función crítica en la valvulogénesis semilunar, y actúa

sobre las células del mesénquima, está mutado en el síndrome de Leopard y en el 50% de los síndrome de Noonan. (91, 96, 108)

El gen TBX 5, localizado en 12q24.5 (T-BOX)-5, junto NKX2-5, participa en la diferenciación de los cardiomiocitos e interactúa con el GATA 4. Los residuos 80 y el 237 son regiones altamente conservadas de los genes T-box y es la zona que interactúa con el ADN. (91, 96, 108)

Se publicó recientemente, (237) otras mutaciones de genes implicados en la embriogénesis cardíaca, en la CIA en NKX2,5, TBX5,GATA4, PTPN11, EVC/EVC2, y ZIC3, estenosis pulmonar(GATA4, PTPN11, JAG1, ZIC3), y CIV (NKX2,5, GATA4).

Además de las clásicamente descritas, otras exposiciones de riesgo durante la gestación en madres con hijos afectados con las CC producidas por anomalías del flujo hemático fueron encontradas, como la diabetes, HTA, los antihipertensivos, asma, infecciones virales, radiaciones, hipertermia y alcohol, en las que la forma de asociarse en los estratos de edad materna indican la edad avanzada de la madre como posible confusora. Las infecciones bacterianas y los antibióticos se asociaron a las CC; en el análisis independiente de la edad y no alcanzaron significación en el análisis conjunto de los estratos de edad, indirectamente implica que la asociación encontrada entre infecciones bacterianas, antibióticos y CC parece estar influida por la edad de la madre.

Las variables fumar, anemia y bajo peso materno están asociadas a las CC, y la edad materna no interfiere en la asociación de las mismas con dichas CC y por último también sin encontrar evidencias para este mecanismo, el sobrepeso materno no se mostró asociado a las CC, sin embargo cuando se analizaron solamente las gestantes de 35 años o más, se muestra asociado a estas CC, lo que puede ser un efecto de muestreo, pero pudiera indicar algún tipo de relación entre la edad avanzada y la obesidad; que potencie el riesgo para CC.

5.3.3.3 Cardiopatías con mecanismo genético molecular debido a anomalías de la matriz extracelular.

Se han relacionado a mutaciones en los genes CRELD 1, que es una proteína de la matriz extracelular que confiere susceptibilidad para la aparición del canal A-V, en este estudio hubo 35 productos de la concepción afectados, de ellos con información epidemiológica 28. (91,96, 108) Aunque no se hicieron evaluaciones de asociación, entre los riesgos que más se presentaron en este grupo; de 11 madres con 35 o más años, nueve tuvieron hijos con canal A-V (dos tenían trisomía 21); de las 14 gestantes con hábito de fumar, nueve tuvieron hijos afectados por canal AV, resultados que coinciden con un estudio de casos y controles (234)

donde se encontró un incremento moderado en la incidencia de niños con defectos cardíacos conotruncales relacionado con el tabaquismo; de las ocho madres con anemia seis tuvieron hijos con canal AV, dos presentaron trisomía 21.

En los genes de las Tenascinas, que son una familia de proteínas de la matriz extracelular, también llamadas hexabraquión TNXB en el Ehlers-Danlos regula la síntesis y depósito de colágeno. (91,96, 108) Se publicaron, (242) otras mutaciones e interacciones de familias de genes implicadas en la embriogénesis cardíaca en el defecto canal A-V (TBX5, GATA4, PTPN11, CREID1, ZIC3). Otra serie reciente (239) confirma las mutaciones de NKX2,5 en productos de la concepción con este defecto.

En los factores de riesgo que aparecieron con mayor frecuencia en este grupo de CC que en la muestra total, la edad materna hasta 18 años con cinco gestantes, tuvieron cinco productos con defecto de canal A-V, en cinco con padre mayor de 50 años, hubo 3 productos con defecto de canal A-V, así como en siete infecciones virales hubo 5 con canal A-V.

5.3.3.4 Cardiopatías con mecanismo genético molecular debido a anomalías en la muerte celular programada.

Se ha invocado el efecto de varios genes. En la presente serie, de los riesgos genéticos analizados, los antecedentes de CC y de anomalías extracardíacas se asociaron a dichas CC; y el comportamiento en los estratos, sugiere que la edad materna de 35 años o más, está asociado con estas variables y actúa como confusora, al no alcanzarse asociación solo en ese estrato de edad.

De las 10 gestantes con antecedentes de CC, seis tuvieron hijos con CIV M; y de las seis gestantes con antecedentes de anomalías extracardíacas cinco tuvieron hijos con CIV M.

Entre los genes que se han descrito en este grupo de cardiopatías están el gen GSK, localizado en 3q13.3 (Glycogen synthase kinase-3) es una Proteín kinasa que inactiva una glicógeno sintetasa, requerida para la asimetría celular en la morfogénesis epitelial, división celular y migración, controla la protrusión celular mediante la interacción de los microtúbulos y polariza la célula, el litio mimetiza la acción de Wingless e inhibe GSK3 (válvula AV y tricúspide). (91, 96, 108)

El litio causa anomalías congénitas del corazón y de los grandes vasos (234) En este estudio no hubo gestantes que presentaron esta variable.

Se publicó recientemente, (109) sobre los factores genéticos en la etiología de los defectos congénitos del corazón: estructura anormal de los cromosomas, mutaciones génicas

(interacciones de NKX2,5, TBX5, y GATA4), alteraciones del núcleo celular y alteraciones hemodinámicas con alteraciones del endotelio, disfunción del micro RNA con modificación de la expresión de los genes, disfunción epigenética con modificación del DNA, y cromatina con alteraciones de la función genómica, que conducen al desarrollo anormal del corazón.

Las infecciones virales estuvieron asociadas a estas CC, en todos los análisis, lo que refleja que la edad no interfiere en su asociación a las CC. Una investigación en la Universidad de Cambridge, (221) informó sobre la asociación de la rubeola y las virosis en general a las CC por este mecanismo, así como la asociación muy significativa de las enfermedades virales con el defecto septal ventricular. Resultados que coinciden con el presente estudio, de las 17 gestantes que presentaron enfermedades virales, 14 tuvieron la descendencia afectada por CIV M.

La diabetes e HTA, se asociaron a las CC de este grupo; no resultaron asociadas a la edad materna de 35 años o más solamente, indicando la edad avanzada como variable confusora. Las infecciones bacterianas, aborto espontáneo, tabletas anticonceptivas, radiaciones se muestran asociadas a las CC en el análisis que no tiene en cuenta la edad y su comportamiento al considerar la edad materna no muestra asociación estadística, para ninguno de los dos estratos lo que pudiera deberse a la composición muestral.

Los hábitos de fumar, tomar café y la anemia estuvieron asociados a las CC, en todos los análisis, la edad no interfiere en su asociación con las CC.

La edad paterna no se asoció a estas CC, solamente resultó asociado en las gestantes hasta 34 años, parece debido a un efecto de muestreo.

5.3.3.5 Cardiopatías con mecanismo genético molecular debido a un crecimiento direccional anómalo.

En este estudio, hubo 10 productos de la concepción afectados, donde se conocía la información de riesgo, aunque no se hicieron evaluaciones de asociación, los factores de riesgo más frecuentemente encontrados fueron la edad materna de 35 años o más, con nueve gestantes expuestas, de ellas cinco tuvieron hijos afectados por DAVP, el hábito de fumar donde de las siete mujeres, cuatro tuvieron hijos con DAVP. Se presentaron con mayor frecuencia en este mecanismo respecto a la muestra total tres gestantes con exposición a radiaciones, un hijo con DAVP y dos con origen anómalo de la subclavia derecha con otras malformaciones asociadas y en tres gestantes con infecciones virales cuyos productos

tuvieron uno un DAVP con HCI, otro DAVP con DEVD y el otro una malformación por origen anómalo de la subclavia derecha.

5.3.3.6 Cardiopatías con mecanismo genético molecular debido a anomalías del situs.

Aunque no se hicieron evaluaciones de asociación, se encontró con mayor frecuencia el hábito de fumar, con cuatro gestantes expuestas, de las cuales tres tuvieron hijos con situs inversus. Además en las variables que resultaron más frecuentes en este mecanismo que en la muestra total, las tres gestantes con anemia tuvieron dos hijos con situs inverso y uno con dextrocardia, las dos gestantes con anestesia tuvieron hijos con situs inverso y en dos con antecedentes de cromosomopatías, hubo uno con situs inverso y uno con dextrocardia.

5.3.3.7 Cardiopatías con mecanismo genético molecular no conocido (PCA).

Se han descrito diversas variables asociadas. El antecedente de CC ha sido reportado y se han informado mutaciones e interacciones de familias de genes implicadas en la embriogénesis cardíaca en la PCA en TFAP2B (239). En este estudio los antecedentes de CC se muestran asociadas a la PCA en el análisis que no tiene en cuenta la edad, pero no al considerar la edad, no se descarta pueda deberse a la composición muestral.

La edad paterna, las infecciones virales e hipertermia se muestran asociadas a la PCA en el análisis que no tiene en cuenta la edad, al considerar la edad materna no muestra asociación para ninguno de los dos estratos, lo que pudiera deberse a la composición muestral.

La diabetes y los anticonceptivos orales, se asociaron a esta CC; solo no hubo asociación en el grupo de edad materna de 35 años o más, indicando a la edad como posible confusora.

El hábito de fumar está asociado a la PCA, en todos los análisis, lo que refleja que esta variable no está influida por la edad.

5.3.4 Análisis conjunto de los riesgos asociados a las cardiopatías congénitas y los mecanismos genéticos y moleculares invocados.

Al evaluar de forma conjunta el comportamiento de CC con base genética y molecular diferencial, en todos los mecanismos analizados se asociaron a las cardiopatías congénitas la edad materna de 35 años o más, diabetes, infecciones virales, bajo peso materno, tabletas anticonceptivas, radiaciones, fumar, tomar café, y antecedentes de cardiopatías congénitas, las cuales también se asociaron de forma importante a la totalidad de las CC. A su vez en cada mecanismo resaltan peculiaridades en la asociación a variables específicas, bien de naturaleza genética o ambiental, que sostiene la credibilidad biológica de los análisis.

Los riesgos asociados a las anomalías del ectomesénquima particularizan porque factores de riesgo que resultaron asociados a la totalidad de las CC no se encontraron asociados en las CC producidas por este mecanismo, tal es el caso de la edad paterna mayor de 50 años, la HTA, antihipertensivos y antecedentes de cromosomopatías. Es el único con asociación a la anestesia.

Los riesgos asociados a las anomalías del flujo hemático mostraron singularidad porque resultaron el único mecanismo donde los antecedentes de cromosomopatías, consanguinidad, alcoholismo y antihipertensivos se asociaron a las CC y además se asociaron a la HTA y anomalías extracardíacas que solo resultaron asociadas además en otro mecanismo; estas CC no se asociaron a edad paterna avanzada.

En las anomalías de la apoptosis algunos riesgos mostraron comportamiento particular porque factores de riesgo que resultaron asociados a la totalidad de las CC no lo estuvieron en ellas, así la edad materna hasta 18 años y la hipertermia solo no se asociaron a las CC de este mecanismo. Además no hubo relación tampoco con el padre mayor de 50 años, y los antecedentes de cromosomopatías.

Los riesgos asociados a la PCA particularizan porque la edad paterna mayor de 50, solo se asoció a esta CC, además factores de riesgo que resultaron asociados a la totalidad de las CC no se encontraron asociados, como la HTA, infecciones bacterianas, antecedente de aborto espontáneo, antibióticos, antihipertensivos y antecedente de cromosomopatías.

La comprobación de los riesgos asociados a las CC descritos con consistencia en la literatura asociados para las CC de cada mecanismo en particular, así como las nuevas asociaciones halladas, para las que no se encontraron en la bibliografía hallazgos de asociaciones previas son de mucho interés, pues abre una ventana de vigilancia epidemiológica prospectiva y nuevas indagaciones analíticas sobre dichas variables.

En el país no existen estudios de factores de riesgo asociados a los grupos de cardiopatías congénitas donde se ha invocado una base genética y molecular común, esta investigación ofrece una evaluación diferencial de los factores de riesgo asociados a grupos específicos de cardiopatías, considerando la base genética, y la forma de prevenirlas, conociendo los factores de riesgo asociados a cada mecanismo.

El progreso rápido en el campo de la biología molecular proporciona más información sobre el control genético de la diferenciación y la cascada de fenómenos que se relacionan con la expresión de los genes. Los investigadores dan cada vez mayor atención a mecanismos

genéticos y moleculares comunes para grupos de cardiopatías para comprender mejor la patogénesis (234)

5. 4 Conclusiones parciales:

- La clasificación de las cardiopatías congénitas considerando la base genética y molecular común posee interés científico y para el seguimiento clínico, al reconocer las anomalías del flujo hemático como las más frecuentes y las anomalías de la migración del ectomesénquima también con elevada frecuencia, donde se encuentran cardiopatías congénitas que presentan importante complejidad anatómica, clínica, hemodinámica, y elevada mortalidad.
- La supervivencia del neonato cardiópata por grupos de cardiopatías con mecanismo genético común evidenció diferencias importantes en los diferentes mecanismos, y la mejor supervivencia en las anomalías del flujo hemático como grupo debido a la presencia de las cardiopatías más frecuentes del estudio con un número elevado de neonatos, como la CIV y la CIA con mejor pronóstico. La menor supervivencia en los neonatos afectados por anomalías de la migración del ectomesénquima como la transposición grandes vasos y la tetralogía de Fallot, es de interés para trazar estrategias, en relación con el seguimiento clínico, y mejorar el pronóstico neonatal.
- En todos los mecanismos analizados se asociaron a las cardiopatías congénitas la edad materna de 35 años o más, diabetes, infecciones virales, bajo peso materno, tabletas anticonceptivas, radiaciones, fumar, tomar café, y antecedentes de cardiopatías congénitas, las cuales también se asociaron de forma importante a la totalidad de las CC.
- Las cardiopatías congénitas con distintos mecanismos genético molecular implicado en su producción se distinguen por algunas diferencias en los factores de riesgo que se le asocian, distinguiéndose el mecanismo uno donde no hubo asociación a la HTA, y fue el único con asociación a la anestesia, mecanismo dos el único donde se asociaron todos los tipos de antecedentes genéticos y el único con asociación al alcoholismo, mecanismo 4 el único donde la edad materna adolescente y la hipertermia no se asociaron y el mecanismo 7 único con asociación de la edad paterna avanzada.

Conclusiones

- La tendencia decreciente de la prevalencia ajustada de cardiopatías congénitas a la etapa neonatal y en nacidos vivos permitió constatar resultados importantes conseguidos con el programa de prevención prenatal y la asistencia médica materno infantil en los años del estudio en Villa Clara, a la vez la identificación de brechas del programa de promoción de salud en el período preconcepcional, que mantiene alta la prevalencia a la concepción.
- Desde el punto de vista clínico más de la mitad de los productos presentaron una cardiopatía simple, sin embargo en la muestra total, en nacidos vivos e interrupciones de causa genética predominaron los defectos complejos. Las cardiopatías específicas más frecuentes coinciden con las de mayor prevalencia en población; en la muestra total y en nacidos vivos, sin embargo en los abortos espontáneos, los nacidos muertos e interrupciones de causa genética son también frecuentes otras cardiopatías mas graves, en relación con su repercusión sobre la viabilidad y la capacidad diagnóstica prenatal.
- La experiencia alcanzada en la atención médica especializada e integrada, permitió una supervivencia en nacidos vivos con cardiopatías congénitas diagnosticados en la etapa neonatal adecuada, considerando la complejidad y gravedad de los defectos detectados tempranamente, donde resaltan en su repercusión sobre la evolución clínica, la asociación a otras malformaciones cardíacas y extracardíacas, condiciones clínicas como bajo peso, prematuridad y seguimiento médico, donde la aparición de complicaciones graves prolongan la estadía hospitalaria, agravan el cuadro clínico y repercuten en la sobrevida; en los neonatos intervenidos quirúrgicamente la mortalidad se relacionó con el tipo de defecto anatómico y la forma de presentación, hallazgos importantes para trazar estrategias encaminadas a un control clínico más exitoso del neonato afectado.
- Los estudios de posible causalidad en las cardiopatías congénitas necesitan diseños epidemiológicos cuidadosos, dada la complejidad del desarrollo cardíaco; la identificación de factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas luego de realizados los estudios bivariados y multivariantes; considerando el efecto de la edad avanzada como confusor en variables específicas; resultaron factores de riesgo genéticos y ambientales modificables o no, que con elevada coincidencia en los distintos análisis, evidencian la consistencia del estudio analítico y de las asociaciones de riesgo encontradas, los que

ordenados según su importancia, permiten definir una estrategia que podría ser utilizada en la dispensarización del riesgo preconcepcional en la atención primaria de salud y las primeras variables serían los hábitos tóxicos, edades maternas en riesgo, anemia, bajo peso materno, diabetes, radiaciones, infecciones virales, antecedentes de cardiopatías congénitas y de aborto espontáneo, lo que puede facilitar el vínculo de la neonatología con la Atención Primaria de Salud y contribuir a la comprensión de su etiopatogenia.

- El estudio clínico de las cardiopatías congénitas de acuerdo al mecanismo genético invocado posee interés para el conocimiento científico, con repercusiones médicas, dadas por la mayor frecuencia de las anomalías del flujo hemático intracardíaco, y las anomalías de la migración del ectomesénquima; así como diferencias en la supervivencia por grupos, con la menor supervivencia en los neonatos afectados por anomalías de la migración del ectomesénquima con importante complejidad anatómica, clínica, hemodinámica de interés para el seguimiento y pronóstico neonatal.
- Los factores de riesgo asociados a cardiopatías donde se ha invocado una base genética y molecular común mostró similitudes entre los grupos y con la totalidad de las cardiopatías estudiadas, evidenciando variables con posible rol común como teratógenos generales en la cardiogénesis, que sugieren inferir comunidad de procesos embrionarios y morfogénicos alterados, entre las que se destacan la edad materna de 35 años o más, diabetes, infecciones virales, bajo peso materno, tabletas anticonceptivas, radiaciones, fumar, tomar café, y antecedentes de cardiopatías congénitas. El comportamiento de las anomalías del flujo hemático fue particular por ser las únicas asociadas a todos los tipos de antecedentes genéticos y únicas que se asociaron al alcoholismo, las alteraciones de la apoptosis únicas donde la edad materna adolescente no se asoció, las anomalías del ectomesénquima únicas con asociación a la anestesia, y la persistencia del conducto arterioso única con la edad paterna avanzada asociada, sustentan la diferente base genética y molecular invocada, con importancia para profundización científica en los mecanismos etiopatogénicos, e importancia para estrategias de prevención.

Recomendaciones

- Considerar en la metodología para los estudios de asociación de riesgo a cardiopatías congénitas, la posibilidad de realizarlos por estratos de edad materna, sobre la base de los datos aportados por la investigación, que muestran la condición de la edad materna avanzada como variable confusora en el análisis de factores de riesgo específicos.
- Desarrollar estudios de las influencias macro ambientales sobre las cardiopatías congénitas, que complementen los resultados de la presente investigación, de interés científico y preventivo en la evaluación integral de las cardiopatías congénitas.
- Incorporar la estrategia propuesta en el programa de prevención a nivel primario, para su uso en la dispensarización del riesgo preconcepcional de cardiopatías congénitas en la descendencia, que permita actuar sobre los factores de riesgo modificables, considerando los riesgos encontrados en este estudio como sustento de un futuro programa integral de pesquiasaje de riesgo de cardiopatías congénitas en la atención primaria de salud.
- Realizar acciones educativas y de promoción de salud a población en edad reproductiva divulgando los factores de riesgo encontrados asociados a las cardiopatías congénitas en esta investigación.
- Incrementar por diferentes vías la capacitación de los profesionales médicos de la atención primaria de salud que permita profundizar en el conocimiento de los factores de riesgo encontrados asociados a las cardiopatías congénitas para contribuir a la educación para la salud y en las acciones de captación, dispensarización y control del riesgo preconcepcional para cardiopatías congénitas.

Bibliografía

1. Cruz M. Cardiopatías congénitas. En: Tratado de Pediatría. Vol. 2. 10ma ed. Ergón; 2011.
2. Attie F, Zabal C, Buendía HA. Diagnóstico anatómico. En: Cardiología pediátrica. Diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1993. p.
3. Biblioteca Pediátrica De la Salud. Factores que Contribuyen a la Cardiopatía Congénita. [Internet]. Yardley: © 2013 [actualizado 28 Feb 2010; citado 6 Mar 2013]. Disponible en: <http://healthlibrary.nationwidechildrens.org/Spanish/Pediatric/Cardiology/90,P04891>
4. Acon F, Mas Romero C. Estudio retrospectivo del diagnóstico de cardiopatías congénitas en el período prenatal en el Hospital Nacional de niños. Rev Costarric Cardiol. 2003;5(3):456-7.
5. MedlinePlus. Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; © 1997-2013 [actualizado 22 Mar 2013; citado 30 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001106.htm>
6. Russo MG, Paladini D, Pacileo G, Ricci C, Di Salvo G, Felicetti M, *et al.* Changing spectrum and outcome of 705 fetal congenital heart disease cases: 12 years, experience in a third-level center. J Cardiovascular Med. 2009 9(9):910-5.
7. Texas Heart Institut. Cardiopatías congénitas. Estados Unidos: Texas Heart Institut; © Copyright 1996-2013 [actualizado Ago 2012; citado 30 Feb 2013]. Disponible en: http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Topics_Esp/Cond/congenit_sp.cfm
8. De la Paz Muñoz PA, Fariñas González M, Medina Domínguez R, Vidal Tallet A, Robaina Castellanos G. Prevención y manejo de las cardiopatías congénitas. Rev Med Electrón [Internet]. 2008 [citado 2 Feb 2013];30(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol3%202008/tema10.htm>

9. Orraca Castillo M. Características clínico epidemiológicas de las cardiopatías congénitas CIGET. Pinar del Río. Ene-Mar 6(1);2004.
10. Pinillo AL. Bibliomed sobre anomalías congénitas. Rev Cubana Med. Gen Integr [Internet]. 2004 [citado 3 Ene 2013];20(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252004000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. Quiroz L, Siebald E, Belmar C, Urcelay G, Carvajal J. El diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas mejora el pronóstico neonatal. Rev Chil Obstet Ginecol. 2006;71(4):267-73.
12. García Guevara C, Arencibia Faire J, Savío Benavides A, García Morejón C, Casanova Arbola R, Preval López A. Evaluación de los resultados del diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas en Cuba. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2008 [citado 3 Ene 2013];2(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n1/rcgc03108%20.htm>
13. Pérez Mateo MT. Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC). La Habana: Centro Nacional de Genética Médica; 2010.
14. Pérez Mateo MT. Registro cubano de malformaciones congénitas (RECUMAC). La Habana: Centro Nacional de Genética Médica; 2011.
15. Snookes SH, Gunn JK, Eldridge BJ, Donath SM, Hunt RN, Galea MP, *et al.* Asistematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease. Pediatrics. 2010 Apr 125(4):818-27.
16. Villagrà F. Edad y cirugía [Internet]. Madrid: Cardiopatías congénitas.net. 2013 [citado 2 Ene 2013]. Disponible en: http://www.cardiopatiascongenitas.net/pinta_htmlbd_n_cirneonatal.htm
17. Bacha EA, Daves S, Hardin J, Abdulla RI, Anderson J, Kahana M, *et al.* Single-ventricle palliation for high-risk neonates: the emergence of an alternative hybrid stage I strategy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;71:131-63.
18. Landzberg MJ, Unger Leide R. Pediatric cardiology and adult congenital heart disease. JACC. 2009;47(11 Suppl D):33-40.
19. Roberta G, Gril D, Child JS. Report of the National Heart, lung, and Blood Institute Working group on research in Adult Congenital Heart Disease. JACC. 2010;47(4) :701-7.

20. Sadler, TW (Lagman). Embriología Médica. 8va ed. Colombia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
21. Toshihiro Takeda, Masaharu Akao, Madoka Matsumoto I. Serofendic Acid, a novel substance extracted from fetal calf serum, protects against oxidative stress in neonatal rat cardiac myocytes. JACC. 2010;47(9):1882-90.
22. Rabasa C, Bossi Lucrecia SP, Rodríguez S, Fariña D. Accesibilidad a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de alta complejidad en la Argentina. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2010 Ago [citado 3 Mayo 2013];108(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752010000400006&lng=es.
23. Clínic Barcelona. Cardiopatía congénita. Barcelona: Fetalmedicine; [citado 4 Feb 2008]. Disponible en: http://www.medicinafetalbarcelona.org/clinica/cirugia-fetal/enfermedades-fetales/cardiopatia-congenita_es.html
24. Fundación Española del Corazón. Cardiopatías congénitas [Internet]. 2012 [citado 27 Sep 2010]. España: FEC; © FEC 2012 [actualizado 18 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiopatas-congenitas.html>
25. Incor: El 90 % de las cardiopatías congénitas infantiles carece de antecedentes familiares [Internet]. Andina. 2010 Sept 09. Disponible en: <http://www.andina.com.pe/espanol/Noticia.aspx?id=TQGHZSwpAjo=>
26. Cardiopatías congénitas en bebés y niños [Internet]. Guiainfantil.com 2013 [citado 11 Ene 2010]. Disponible en: <http://www.guiainfantil.com/1565/cardiopatas-congenitas-en-bebes-y-ninos.html>
27. Embarazo, maternidad y paternidad [Internet]. Madrid: Instituto de la Mujer; 2012 [citado 14 Abr 2009]. Disponible en: <http://www.inmujer.gob.es/conoceDerechos/preguntas/embarazo.htm>
28. Yates R. The influences of prenatal diagnosis on postnatal out come in patients with structural congenital heart disease. Prenatal Diagnosis. 2008;24:1143-9.

29. Anomalías congénitas [Internet]. Nemours: The Nemours Foundation; © 1995-2013 [citado 16 Mayo 2009]. Disponible en: http://kidshealth.org/parent/en_espanol/embarazo/birth_defects_esp.html
30. De la Paz P, Berdayes Milián JD. Diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas [Internet]. 2009 [citado 30 Nov 2009]. Disponible en: www.fac.org.ar/scvc/llave/PDF/tl031e.PDF
31. González Trujillo ML, Torres Clúa AM, Rodríguez Zorrilla L, Larrondo Castañeda BE, González Rodríguez R, Díaz Martínez M Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas. *Medicent Electrón.* 2011;15(3):212-8.
32. Niggemeyer E. Corience: Diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas [Internet]. 2008 [citado 8 Feb 2010]. Disponible en: <http://www.corience.org/es/diagnostico-y-tratamiento/diagnostico-de-cardiopatias-congenitas/diagnostico-prenatal/>
33. Brotons A, del Cerro Marín MJ, Carrasco Moreno JI, Portela F. Actualización en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas: técnicas de imagen, hipertensión arterial pulmonar, tratamientos híbridos y quirúrgicos. 2011;64 (Extra 1):59-65.
34. MedLine Plus [Internet]. Riesgos para la salud en el embarazo. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2012 [citado 8 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002129.htm>
35. Villagrà F. Que son las cardiopatías congénitas y tipos [Internet]. 2013 [citado 20 Ene 2013]. Disponible en: http://www.cardiopatiascongenitas.net/pinta_htmlbd_n_introcc.htm
36. Oster M, Lee K, Honein M, Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal Trends in Survival for Infants with Critical Congenital Heart Defects. *Pediatrics.* 2013. (Atlanta,GA30333,USA800-CDC-INFO (800-232-4636) TTY: (888) 232-6348)
37. Owens JL, Musa N. Nutrition support after neonatal cardiac surgery. *Nutr Clin Pract.* 2009 Apr-May;24(2):242-9.
38. Gillory LA, Megison ML, Harman CM, Chen MK, Anderson S, Chong AJ, *et al.* Laparoscopy surgery in children with congenital heart disease. *J Pediatric Surg.* 2012 Jun;47(6):1084-8.

39. Botto LD, Correa A. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2009;18:111-21.
40. Bravo Pérez LA, Miranda Pérez Y, Oliva Pérez M, Lambert Maresma JM, Machado Sigler O, Ozores Suárez J. Factores de riesgo de infección nosocomial después de cirugía cardiaca pediátrica. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2006 [citado 20 Oct 2012];78(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312006000300002&script=sci_arttext&tlng=pt
41. Wikipedia, la enciclopedia libre. Cardiopatía congénita. España: Wikimedia Foundation, Inc; 2008. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Cardiopatia_congenita
42. MedLine Plus [Internet] Cardiopatías congénitas. 2011 [citado 27 Jul 2011]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001114.htm>
43. Actualidades en el tratamiento quirúrgico de las cardiopatías congénitas. *Rev Mex Pediatr*. 2010 Sep-oct;77(5):214-23.
44. Coronado-Zarco IA, Nieto-Zepeda N. Aspectos clínicos del neonato con diagnóstico temprano de cardiopatía congénita. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2009 Ene-feb Suppl;66. . pS1-17-S1-18.
45. Stella B-L, Macchi ML, Acosta M. Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. *Arch Pediatr Urug*. 2009; 80 (3):237-247.
46. Cruz Robles D; de la Peña Díaz A, Arce Fonseca M, Trejo, García JJ, Pérez Méndez OA. Genética y biología molecular de las cardiopatías congénitas y adquiridas. *Arch Cardiol Méx*. 2005 Oct-dic;75(4):467-82.
47. Buendía Hernández A, Calderón Colmenero J. Aspectos de interés en las cardiopatías congénitas. Optimización de recursos, estudio y manejo *Arch Cardiol Méx*. 2010 Abr-jun;80(2):65-6.
48. Cardiopatías congénitas operables en menores de 15 años. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2008;70(2):119-29.
49. Texas Heart Institut. Anatomía del corazón. Estados Unidos: Texas Heart Institut; © Copyright 1996-2013 [actualizado Ago 2012; citado 30 Feb 2013]. Disponible en: http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Anatomy_Esp/anato_sp.cfm

50. Grau M, Marrugat J. Corresponding author contact information Funciones de riesgo en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. 2008;61(4):404–16.
51. MedLine Plus [Internet]. Personal médico de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2011 [citado 8 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007241.htm>
52. Abu-Rustum RS, Daou L, Abu-Rustum SE. Role of ultrasonography in early gestation in the diagnosis of congenital heart disease. J Ultrasound Med. 2010;29:817-21
53. Moran A, Odden M. Tendencias de la mortalidad en España y Estados Unidos: ¿una carrera cuesta abajo o cuesta arriba en el siglo XXI? Rev Esp Cardiol. 2012;65:1069-71.
54. Oliver Aregullin EE, Celestino, Cortés CL, Gerardo Sánchez R, Fabricio Caníbal H. Prevalencia y manifestación clínica de cardiopatías en urgencias pediátricas de un hospital académico. Medicina Universitaria. 2008 Oct-dic;9(37):181-5.
55. Fundación Española del Corazón. Tipos de cardiopatías congénitas [Internet]. 2012 [citado 20 Jun 2010]. España: FEC; © 2012 [actualizado 18 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiopatias-congenitas/tipos-de-cardiopatias-congenitas.html>
56. MedLine Plus [Internet]. Cardiopatía congénitas. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2012 [citado 20 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001114.htm>
57. Kliegman R. Nelson. Tratado de Pediatría I. Vol. 17. Barcelona: Elsevier; 2009.
58. Espino-Vela J. Patologías de las Cardiopatías Congénitas. Acta Pediátr Méx. 2008 Sep-oct;29(5):306.
59. Suárez MA, Palmero Ponce EG, Mustelier Cajigal NI, Muga Hernández JA, Pomo González M. Factores epidemiológicos asociados a las cardiopatías congénitas en el Área del Policlínico Centro de la ciudad de Sancti Spíritus. Gaceta Médica Espirituana [Internet]. 2008 [citado 3 Feb 2012];10(1):[aprox.

http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.10.%281%29_05/p5.html

60. Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):841-9.
61. Navarro Ruiz M, Herrera Martínez M. Mortalidad infantil por cardiopatías congénitas en un período de nueve años en Villa Clara. *Medicent Electrón* [Internet]. 2013 [citado 2 Mayo 2013];17(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://medicentroajs.vcl.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/1428>
62. Brili S, Alexopoulos, N, Latsios G. Evaluation of right ventricular function in patients whit repaired tetralogy of fallot with the use of tissue Doppler imagin and braign natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*. 2008;545(Suppl A):316A.
63. Brooks J M, Travadi JN, Patole SK. Is sigical ligation of a patent ductus arteriosus necessary? the western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2008;90:F235-9.
64. Espinosa C. Enfermedades del corazón [Internet]. España: About.com; © 2013 [citado 21 Dic 2012. Disponible en: <http://enfermedadescorazon.about.com/b/2012/12/11/cardiopatias-congenitas-sintomas-diagnostico-y-tratamiento.htm>
65. Dibardino DJ, Allison AE, Vaughn WK, McKenzie ED, Fraser CD. Current Expectations for newborns underguing the arterial switch operation. *Ann Surg*. 2008;239(5):588-98.
66. Fedderly RT, Glatz JA, Mussatta KA. Aortic valve atresia in hypoplastic left heart Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;45 Suppl A:324 A.
67. García Hernández JA, Montero Valladares C, Martínez López AI, Romero Parreño A, Grueso Montero J. Factores de Riesgo de la conexión anatómica para la transposición de grandes arterias. *Rev Española Cardiol*. 2009;58(7):815-21.
68. Sanfeer S, Pettersen M, Lua J, Shankaran S. B-type natriuretic peptide: a bedside biomarker of hemodynamically dignificant patent ductus arteriosus. *J Am Coll Cardiol*. 2009;45 Suppl A:315A.

69. Telep JD, Raval AN, Gottman MA. Real time MRI guided aortic coarctation stent repair is safe and feasible in a swine model. *J Am Coll Cardiol*. 2009;45 Suppl A:12A.
70. Las cardiopatías congénitas y la mortalidad infantil. *Rev Argent Cardiol*. 2010;78(2):190-2.
71. MedLine Plus [Internet]. Cardiopatía congénita. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2012 [citado 20 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001114.htm>
72. Chiesa P, Gambetta JC, Papone C, Giudice J, Farré Y, Dutra S. Cardiología pediátrica en Uruguay. *Arch Pediatr Urug* [Internet]. 2005 [citado Jun 2005];76(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-05842005000200002
73. Cardiología para pediatras de Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2009 [citado 24 Abr 2013];11 Supl.17. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000700018&lng=es.
74. Taboada Lugo N, León Mollinedo C, Martínez Chao S, Díaz Inufio O, Quintero Escobar K. Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas mayores en el municipio de Ranchuelo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2006 [citado 14 Ago 2012];32(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol32_2_06/gin09206.htm
75. Cornel MC. Common language for measures of occurrence of congenital anomalies and genetic diseases: Incidence or birth prevalence. *Community Genet*.1999;2(4):162-4.
76. Pérez Mateo MT. Registro cubano de malformaciones congénitas (RECUMAC). La Habana: Centro Nacional de Genética Médica; 2002.
77. Navarro Ruíz M. Comportamiento de las cardiopatías congénitas en un quinquenio. *Medicent Electrón* [Internet]. 2010 [citado 3 Jul 2012];12 (2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://medicentroajs.vcl.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/469>
78. Harris J, Bower C, Yamanaka M. Congenital malformations. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR)

[Internet]. 2009 [citado 5 Feb 2012]. Atlanta. Disponible:
<http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2009.pdf>

79. Charlote A, HobbsC, Malik S, James J, Melnyk S, Cleves MA. Maternal Homocysteine and congenital Heart Defects. JACC. 2008;47(3):683-91.
80. MedLine Plus [Internet]. Ecocardiografía fetal. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2012 [citado 20 Ago 2012]. Disponible en:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007340.htm>
81. Hinton RB, Yutzey KE, Benson DW. Congenital heart disease: genetic causes and developmental insights. Prog Pediatr Cardiol. 2005;20:101-11.
82. Hobbs CA, Cleves MA, Melny KS, Zhao W, James SJ. Congenital heart defects and abnormal maternal biomarkers of methionine and homocysteine metabolism. Am J Clin Nutr. 2009;81:147-53.
83. Buendía A. A propósito de las cardiopatías congénitas. Arch Cardiol Méx. 2005 Oct-dic;75(4):387-8.
84. Blanco Pereira ME, Russinyoll Fonte G, Balceiro Batista L, Rodríguez de la Torre G, Luna Ceballos E, Vicente Pérez AZ. Prevalencia de riesgo materno y asociación con cardiopatía congénita en la descendencia. Revista Méd Electrónica [Internet]. 2006 [citado 23 Jul 2012];28(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en:
<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202006/vol3%202006/tema07.htm>
85. de León Ojeda NE, Pérez Mateo MT, Estévez Perera A, García García A, García Martínez D. Defectos cardiovasculares congénitos en niños cubanos con síndrome Down [Internet]. 2008 [citado 9 Ago 2010]. Disponible en:
<http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n1/rcgc02108%20.htm>
86. UNINET. Cuidados Intensivos pediátricos. Cardiopatías congénitas [Internet]. En: Principios de Urgencias emergencias y cuidados críticos. España: SAMIUC; 2010. Disponible en: <http://tratado.uninet.edu/c120402.html>
87. López M, García-Guereta L, Lirio Casero J, García Pérez J. Infecciones respiratorias, síndrome de Down y cardiopatías congénitas: Estudio CIVIC. 2009;71(1):38–46.

88. De León N, Pérez MT, Estévez A, García A, García D. Defectos cardiovasculares congénitos en niños cubanos. Rev Cubana de Genética Comunitaria. 2008;2(1):14-21.
89. SEGO P. Cardiopatías y embarazo. Prog Obstet Ginecol [Internet]. 2007; 50(11):654-74.
90. Bonilla, F-Musoles. Diagnóstico prenatal de las malformaciones fetales.. España: Facultad de Medicina de Valencia; 1983.
91. Otero Raviña F, Grigorian Shamagian L, Lado López M, Lado Llerena Á., Turrado Turrado V, Santos Rodríguez JA. Asociación entre hipertensión refractaria y riesgo cardiometabólico. Cardiología. 2008;4:425-32.
92. Botella Llusia J, Clavero Núñez JA. Tratado de Ginecología. 14 ed. La Habana: Científico Técnica; 1993.
93. Prías Barros MC. Evaluación de factores de riesgo de las cardiopatías congénitas: análisis univariado. Rev Cubana Adm Salud. 1984;10(4):291-305.
94. Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. Nelson Tratado de Pediatría. DF: Elsevier Science; 2004.
95. González Trujillo ML, Margarita Torres Clúa A, Rodríguez Zorrilla L, Larrondo Castañeda BE, González Rodríguez R. Díaz Martínez M. Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas. Medicentro Electrón [Internet]. 2011 [citado 20 Sep 2012];15(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/pdf/Sumario/ano%202011/v15n3a11/002factores111revisado.pdf>
96. Blanco Pereira ME, Almeida Campos S, Russinyoll Fonte G, Rodríguez de la Torre G, Olivera Muniz EH. Actualización sobre la cardiogénesis y epidemiología de las cardiopatías congénitas [Internet]. 2009 Jun [citado 24 Abr 2013];31(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242009000300011&lng=es.
97. Naranjo ICh Guerra Chang E, YaneCalderón M, Rubio, PR, Pérez Torga JE, Pérez Felpeto R. Repercusión del embarazo en gestantes con diagnóstico de cardiopatía congénita. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2012 Apr-Jun;38(2):170-81.

98. Mokhtar MM, Abdel-Fattah. Major birth defects among infants with Down Syndrome in Alexandria, Egypt (1995-2000): trends and Risk factors. East Mediten Health J. 2001 May;7(3):441-51.
99. University of Maryland Medical Center. Cardiopatías congénitas. Overview [Internet]. Baltimore: UMMC; © 2012 [citado 3 Ene 2012]. Disponible en: http://www.umm.edu/esp_ency/article/001114.htm
100. Quiroz L, Siebald E, Belmar C, Urcelay G, Carvajal J. El diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas mejora el pronóstico neonatal. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2006 [citado 24 Abr 2013] ;71(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262006000400009&lng=es. doi: 10.4067/S0717-75262006000400009.
101. Durán P. Cardiopatías congénitas más frecuentes. Pediatr Integral. 2008;XII(8):807-818
102. de León Ojeda NE, Pérez Mateo MT, Ramiro Novoa JC. Evaluación de los criterios de indicación y positividad de la ecocardiografía fetal en gestantes de alto riesgo. Rev Cubana Genet Comunit 2007;1(1):25-9.
103. Devaney EJ, Chang AC, Ohye RG, Bove EL. Management of congenital and acquired pulmonary vein stenosis. Ann Thorac Surg. 2006;81:992-6.
104. Borges Laffita M, Sanamé Columbié O, Hartmann Guilarte A, Terán Palermo S. Comportamiento de la mortalidad neonatal por cardiopatías congénitas en el Hospital General Docente de Baracoa, Guantánamo, Cuba. En: VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. [Internet]. 2004 [citado 12 Jun 2006]: [aprox. 18 pantallas]. Disponible en: <http://conganat.sld.cu/6CVHAP/autores/trabajos/T129/index.htm>
105. MedLine Plus [Internet]. El vino y la salud cardíaca. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2012 [citado 4 Sep 2008]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001963.htm>
106. Lanacion.com [Internet]. Muy poco alcohol podría causar una cardiopatía congénita fetal. 2008 [citado 2 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.lanacion.com.ar/1046380-muy-poco-alcohol-podria-causar-una-cardiopatia-congenita-fetal>
107. Taboada N, Lardocyt R, Quintero K, Tones Y. Teratogenicidad embriofetal inducida por medicamentos. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2004 [citado 5 Jun 2012];30(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2004000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

108. Marín-García de J. Avances en genética molecular de las cardiopatías congénitas. [citado 8 Mar 2009]. Disponible en: Rev Esp Cardiol. 2009;62(3):242-5.
109. Huang JB, Liu YL, Sun Pi, WV, Lu XD, Du M, Fan XM. Molecular mechanisms of congenital heart disease. Fetal Pediatr Pathol. 2010;29(5):359-72.
110. Schafer AJ. Enfermedades del recién nacido. La Habana: Científico Técnica; 1991.
111. Dirección Nacional de Servicios Académicos Virtuales. Circulación Materno Fetal [Internet]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2013. Disponible en:
http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/enfermeria/2005359/contenido/circulatio/9_materno.html
112. Herrera E, Zárate J, Hernández JG, Santos Martínez JG, Pulido Zamudio TR, Solano J, *et al*. La resistencia vascular pulmonar "calculada". Un parámetro incierto para la valoración de la circulación pulmonar. Los métodos actuales para determinarla. Arch Cardiol Méx. 2008 Ene-mar; 78(1:95-113.
113. MedLine Plus [Internet]. Cambios en el recién nacido al momento de nacer. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2012 [citado 20 Ago 2012]. Disponible en:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002395.htm>
114. Moore K, Persaud T. Circulación fetal y neonatal. En: Embriología clínica, el desarrollo del ser humano. 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 368-75.
115. Medtronic. El tratamiento para la cardiopatía congénita [Internet]. Madrid: Medtronic Ibérica, S.A; © 2013 [citado 8 Mar 2012]. Disponible en:
<http://www.medtronic.es/su-salud/cardiopatia-congenita/tratamiento/index.htm>
116. García GC, González GL, Hernández GG, Romero LN. Ecocardiografía Doppler en las patologías obstétricas. Rev Ciencias Médicas La Habana [Internet]. 2009 Ecocardiografía Doppler en las patologías obstétricas [citado 4 Ene 2012];15(2):[aprox. 20 p.]. Disponible en:
http://www.cpicmha.sld.cu/hab/pdf/vol15_2_09/hab18209.pdf

117. Benitez-Leite S, Macchi ML, Acosta M. Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. Arch Pediatr Urug. 2009;80(3):237-47.
118. McBrien A, Sands A, Craig B, Donan J, Casey F. Impact of a regional training program in fetal echocardiography for sonographers on the antenatal detection of major congenital heart disease. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36:279-84.
119. Fu YC, Bass J, Amin Z, y col. Cardiopatías congénitas. J Am Coll Cardiol. 2008;47:319-25.
120. Martínez Corrales P, Cabrera Duro A, Alcibar Villa, JV, García ML, Galdeano Miranda JM, Pastor Menchaca E. Lactante con Tetralogía de Fallot y estenosis grave del ostium de la coronaria izquierda. An Pediatr (Barc). 2003;58(4):400-2.
121. Oliver Ruiz JM. Cardiopatías Congénitas del adulto: residuos, secuelas y complicaciones de las Cardiopatías Congénitas operadas en la infancia. Rev Esp Cardiol. 2003;56(1):73-88.
122. Tan JL, Davlouros PA, Mc Carthy KP, Gat zoulis MA, Ho SY. Intrinsic histological abnormalities of aortic root and ascending aorta in tetralogy of fallot. Circulation. 2008;112:961-8.
123. Thomas P, Graham JR y col. The year in congenital Heart Disease. JACC. 2008;47(12):2545-53.
124. García C, Savío A, García C, Serrano A, Sarnoza F, Arencibia FJ, Gómez E. Hemitronco izquierdo y arco aórtico derecho en el feto, presentación de un caso. Rev Fed Arg Cardiol. 2011;40(2):171-3.
125. Pedra SR, Pedra CA, Abizaid AA, Braga SL, Staico R, Arrieta R, *et al.* Intracoronary ultrasound assessment late after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. J Am Coll Cardiol. 2008;45:2061-8.
126. Petterson M, Gurczyns Ki J, Brambani K. Pediatric and congenital heart. JACC. 2009;45(3 Suppl A):1029.
127. Volpe P, Tuo G, De Robertis V, Campobasso G, Marasini M, Tempesta A, *et al.* Fetal interrupted aortic arch: 2D-4D echocardiography, associations and outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35:302-9.
128. Texter KM, Kertesz NJ, Friedman RA, Fenrich AL. Atrial flutter in infants. JACC Journal of the American College of Cardiology. 2009;48(5):1040-6.

129. Calderón C, Colmenero. Métodos diagnósticos en las cardiopatías congénitas. Arch Cardiol Méx. 2005;76(2):152-6.
130. Khanderia BJ. Non invasive imaging. J Am Coll Cardiol. 2010;45 (Suppl B):187-9.
131. Lee W, Riggs T, Amula V, Tsimis M, Cutler N, Bronsteen R, et al. Fetal echocardiography:z-score reference ranges for a large patient population. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35:28-34.
132. Marantz P, Guerchicoff M. Impacto del diagnóstico precoz en las cardiopatías congénitas. Argentina: FAC; 2007.
133. Benavides A, Rodríguez J, Morejón C, Guevara C, Faire J, Bittar J. Diagnóstico ecocardiográfico de los tumores primarios del corazón en el feto. Rev Cubana Pediatr. 2009 Oct-dic;81(4):1-9.
134. Quilindro AH, Vázquez H, Sicurello MI. Estrategias diagnósticas para abordar las cardiopatías congénitas. Rev Hosp. [Internet] 2008 [citado 18 Ene 2012]. Disponible en: http://www.revistahnrg.com.ar/pdf_contenidos/con195-92.pdf
135. Gagnon A, Wilson RD, Allen VM, Audibert F, Blight C, Brock JA. Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can. 2009 Sep;31(9):875-81; 882-9.
136. Morin L, Lim K. Ultrasound in twin pregnancies. J Obstet Gynaecol Can. 2011Jun;33(6):643-56.
137. García C, Savío A. Ecocardiografía prenatal en DVD. La Habana: MINSAP; 2008.
138. Rollins RC, Acherman RJ, Castillo WJ, Evans, WN, Restrepo H. Aorta larger than pulmonary artery in the fetal 3-vessel view. J Ultrasound Med. 2009 Jan;28(1):9-12.
139. García Guevara C, Arencibia Faife J, Hernández Martínez Y, Crespo del Río A, García Morejón C, Savío Benavides A. Valor de la vista ecocardiográfica de los tres vasos en el pesquiasaje de cardiopatías congénitas. Rev Cubana Genet Comunit. [Internet]. 2010 [citado 27 Abr 2012]; 4(1):[Aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n1/rcgc020110.pdf>
140. García GC, Savío BA, García MC, Arencibia FJ, Hernández MY, Hernández AB. Anomalías de la cruz del corazón. Su importancia en el diagnóstico

- ecocardiográfico prenatal de las cardiopatías. Rev Fed Arg Cardiol. 2010;39(4):264-7.
141. Marantz P, García GC. Ecocardiografía fetal. Rev Argentina de Cardiología [Internet]. 2008 [citado 23 Mar 2012]; 76(5):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482008000500013
 142. García GC, Savío BA, García MC, Arencibia FJ, Berman S, Bernal PY. ¿El diagnóstico de foco ecogénico aislado en el corazón fetal incrementa el riesgo de cardiopatías congénitas y aneuploidías? Rev Fed Arg Cardiol. Rev Fed Arg Cardiol. 2011;40 (1):13-6.
 143. Andrews, RE, Simpson J M, Sharland GK y col. Outcome following pre-term delivery of infants antenatally diagnosed with congenital heart disease.3 Pediat. 2008;148(2):213-6.
 144. Mertens L, Friedberg MK. The gold standard for noninvasive imaging in congenital heart disease: echocardiography. Curr Opin Cardiol. 2009;24:119-24.
 145. MedLine Plus [Internet]. Ecocardiografía fetal. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2012 [citado 20 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007340.htm>
 146. Rogers L, Li J, Liu L, Balluz R, Rychik J, Ge S. Advances in fetal echocardiography: early imaging, three/four dimensional imaging, and role of fetal echocardiography in guiding early postnatal management of congenital heart disease. Echocardiography. 2013 Apr;30(4):428-38.
 147. Soplos cardíacos y su hijo [Internet]. Nemours: The Nemours Foundation; © 1995-2013 [citado 16 Mayo 2009. Disponible en: http://vsearch.nlm.nih.gov/vivisimo/cgi-bin/query-meta?v%3afile=viv_IYwd1l&server=search1.nlm.nih.gov&v%3astate=root%7croot&url=http%3a%2f%2fkidshealth.org%2fparent%2fen_espanol%2fgenera%2fmurmurs_esp.html&rid=Ndoc1&v%3aframe=redirect&v%3aredirect-hash=62772245d09a10dd90697442779f0a2c&
 148. Tapia-Jiménez F, Medina-Ruiz E, Frutos-Rangel E. Manifestación congénita de coartación de la aorta: una forma inusual. Reporte de dos casos en hermanos no gemelos con detección y tratamiento tardío, y revisión bibliográfica. Med Int Mex.2008;24(6):428-35.

149. Valderrama P, Hernández I. Concordancia entre ecocardiografía prenatal y postnatal en pacientes con cardiopatías congénitas: hospital de niños Dr. Roberto del río. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2010;75(4):234-9.
150. Ott W. The accuracy of antenatal fetal echocardiography screening in high and low risk patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(17):41-9.
151. Gotsch F, Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Erez O, Hassan S, et al. Pretanatal diagnosis of truncus arteriosus using multiplanar display in 3D ultrasonography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:297-307
152. Luis Miranda RS, Arias Monroy LG, Gutiérrez González GA, León Ávila JL, Cruz Rodríguez A, Osornio Correa PR. Eficacia de la ecocardiografía fetal. Experiencia clínica. *Ginecol Obstet Mex.* 2008;76(12):706-16.
153. Santos de Soto J et al. Temas de actualización en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol.* 2008;Supl. 5:77A-89ª.
154. Cuadros M, Llanos A, Cuadros A, Villegas R. Ecografía 4D para el diagnóstico de malformaciones congénitas. *Progr Obstet Ginecol.* 2010 Jul;53(7):267-72.
155. Fesslova V, Villa L, et al., Long-term experience with prenatal diagnosis of cardiac anomalies in high-risk pregnancies in a tertiary center. *Ital Heart J.* 2003;4:855-64.
156. Williams GD, Cohen RS. Perioperative management of low birth weight infants for open- heart surgery. *Pediatric Anaesth.* 2011 May; 21(5):538-3.
157. Detección prenatal de defectos congénitos por ultrasonido genético. Manual de normas y procedimientos. Centro Nacional de Genética Médica; 2012.
158. Marcheco B. Genética comunitaria: la principal prioridad para la genética médica en Cuba. *Revista Cubana de Genética Comunitaria.* 2008;2(3):3-4.
159. Marcheco B. Cuba's National Medical Genetics Program. *MEDICC REVIEW.* 2009;11(1):11-3.
160. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico 2008. La Habana: MINSAP; 2008.
161. Navarro Ruíz M. Factores de riesgo en el diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas [tesis]. Villa Clara: UCM; 2008.
162. Alegret M. Análisis crítico de las curvas Receiver Operating Characteristics (ROC) en la elaboración de escalas diagnósticas [tesis]. Villa Clara: UCM; 2010.

163. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. En: Manual de instrucciones. 10ma ed. Oficina regional de la Organización Mundial de la Salud; 2008.
164. Declaración de Helsinki: Guía de recomendaciones para la investigación biomédica en humanos. Adoptada por la 18va Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia, junio 1964; enmendada por 29na Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975; enmendada por la 35ta Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983 y enmendada por la 41ra Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Japón septiembre 1989. En: Montenegro R. Médicos, Pacientes, Sociedad: Derechos humanos y responsabilidad profesional de los médicos en documentos de las organizaciones internacionales. Buenos aires: APAL; 1998. p. 14-6.
165. Escribano Subias P, Barberà Mir JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2010;63:583-96.
166. Word P. Evaluation of the National Congenital Anomaly System in England and Wales. Fetal and Neonatal Edition. 2005;90(5):354-1.
167. Rojas B IA, Pérez MMT, Romero EM, Corona ML. Comportamiento de los defectos congénitos mayores en el territorio Sur-Este de la provincia de la Habana. Rev Cubana Genet Comunit. 2010;4(1):56-8.
168. Martínez de Santelices A, Llamas A. Incidencia de las muertes fetales y neonatales por malformaciones congénitas en el municipio 10 de octubre. Rev Cubana Genet Comunit. 2008;2(3):39-43.
169. Naranjo Domínguez AA, Montano Sánchez AJ, Haces Trujillo Y. Comportamiento de cardiopatías congénitas en neonatos. Rev 16 de Abril [Internet]. 2012 [citado 3 Mayo 2013];245. Disponible en: http://www.16deabril.sld.cu/rev/245/cardiopatia_congenita.html
170. Ayala Curiel J. Cardiopatías Congénitas. Frecuentes pero, casi siempre, curables. Sección de Cardiología Pediátrica. Mi Pediatra [Internet]. 2007 [citado 12 enero 2007]. Disponible en: <http://foros.corazonyvida.com/viewtopic.php?t=927&sid=c0c745223eea1cb05b0e70c5694dfeaa>

171. Rodríguez VL, García GC, García MC, Serrano SA, Vega GE, De León NE. Comunicación interventricular en el feto. Rev Cub Obst y Ginecol. 2011;37(4):593-8.
172. Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. Urphanet J Rare Dis. 2009 Jul 10;4:17.
173. Kula S, Cevit,A, Sanli C, Pektas A, Tunaoglu FS, Oguz AD. Persistent left superior vena cava. Pediatr Int. 2011 Dec;53(6):1066-9.
174. Bernal Y, García C, Ruisanchez F, Marantz P, García C, Savío A. Ausencia de la vena cava superior derecha y persistencia de la vena cava superior izquierda en el feto: presentación de dos casos. Rev Cub Cardiol Cir Cardiovasc [Internet]. 2011 [citado 2 Jun 2013];17(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/viewArticle/121>
175. García GC, García MC, Savío BA, Arencibia FJ, Fernández AG, Marantz P. Vena cava superior izquierda persistente. Un marcador sonográfico predictivo de cardiopatías congénitas. Rev Fed Arg Cardiol. 2010;39(2) :110-5.
176. Rollins RC, Acherman RJ, Castillo WJ, Evans WN, Restrepo H. Aorta larger than pulmonary artery in the fetal 3-vessel view. J Ultrasound Med. 2009 Jan; 28(1):9-12.
177. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down´s Syndrome: spectrum, management and survival over 22 year. Arch Dis child. 2012 Apr;97(4):326-30.
178. Calderón CJ, Flores A, Ramírez S. Resultados en la corrección quirúrgica de la cardiopatía congénita en el síndrome Down. Archivos de cardiología de México. 2004;74(1):39-44.
179. Fanaroff A, Martín R. Enfermedades del feto y del recién nacido. Vol. 2. La Habana: Científico-Técnica; 1986.
180. Menon SC, Tanil Y, Weng HY, Lally PA, Yoder BA. Clinical characteristics and outcomes of patients with cardiac defects and congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr. 2012 Aug;128(5).
181. Kuroda T, Kitano Y, Tanaka H, Fujino A, Watanabe T, Takeda N. Strategy for surgery in neonates with coexisting congenital heart diseases. Nihon Geka Yakkai Zasshi. 2011 Jul;112(4):245-9.

182. Rodrigo Salas N, Sanhueza L, Leonardo V, Maggi C. Factores de riesgo y seguimiento clínico en prematuros menores de 1000 gramos. *Rev Chil Pediatr.* 2007;77(6):577-88.
183. Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:27.
184. Rissech M. La incidencia [Internet]. Barcelona: Centro Médico Teknon; © 2013 [citado 2 Mayo 2013]. Disponible en: <http://www.teknon.es/web/rissech/cardiopatias-congenitas>
185. Désilets V, Oligny LL. Fetal and perinatal autopsy in prenatally diagnosed fetal abnormalities with normal karyotype. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 Oct 33(10):1047-57.
186. Brookes JS, Hagmann C. MRI in fetal necropsy. *J Magn Reson Imaging.* 2006 Dec;24(6):1221-8.
187. Cruz M, Crespo M, Brines J, Jiménez R. Compendio de Pediatría. La Habana: Ciencias Médicas; 2006.
188. Ster DR, Steiner C, Bello RA, Sutton N, Spevack DM, Leyvi G. Congenitally corrected transposition of the great arteries and concomitant coronary artery and valvular disease in the adult patient. *Congenital Heart Dis.* 2010 Nov-Dec;5(6):629-34.
189. Valeske K, Huber C, Mueller M, Boning A, Hijjeh N, Schranz D. The dilemma of subaortic stenosis a single center experience of 15 years with a review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Aug;59(5):293-7.
190. Bohuta L, Hussein A, Fricke TA, d'Vdekem Y, Beanett M, Brizard C. Surgical repair of truncus arteriosus associated with interrupted aortic arch: long-term outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2011 May;91(5):1473-7.
191. Murin P, Sinzobahamvya N, Blaschczok H, Photiadis J, Haun C, Asfour B, *et al* Aortopulmonary window associated with interrupted aortic arch: report of surgical repair of eight cases and review of literature. *Thorac Cardiovasc. Sug.* 2012 Apr;60(3):215-20.
192. Navarro Ruiz M. Cardiopatía congénita compleja: presentación de un paciente. *Medicent Electrón* [Internet]. 2008 [citado 23 Mayo 2012];12(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://medicentrojs.vcl.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/477>

193. Dean PN, Hillman DG, Mc Hugh KE, Gutgesell HP. Inpatient costs and charges for surgical treatment of hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):1181-6.
194. Descalzo ZA, Moya ME. *Cardiología intervencionista. Nueva terapéutica en las cardiopatías congénitas*. Sevilla: Unidad de Cardiología Pediátrica; 2004.
195. Mohamed Y, Rabman A, Hui W. Congenital Heart Disease. *JACC*. 2008;45(6):915-21.
196. Spray TL, Landzberg M. Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease. *JACC*. 2009;45(11):9B-11B.
197. Straten AV, Vliegen HW, Lamb HJ, Roes SD, Vander EE, Haze Kamp MG. Congenital Heart Disease. *JACC*. 2010;46(8):1559-64.
198. Zeltser I, Menteer J, Gaynor JW, Spray TL, Clark BJ, Kreutzer J. Congenital Heart Disease. *JACC*. 2009;45(11):1844-48.
199. McQuillen PS, Hamrick SE, Perez MJ, Barkovich AJ, Glidden DV, Karl TR, *et al*. Balloon atrial septostomy is associated with preoperative stroke in neonates with transposition of the great arteries. *Circulation*. 2009;113:280-5.
200. Taylor AM, Dymarkowski S, Hamaekers P, Razavi R, Gewillig M, Mertens L, *et al*. MR Coronary angiography and late-enhancement myocardial MR in children who underwent arterial switch surgery for transposition of the great arteries. *Radiology*. 2009;234:542-7.
201. Silva LC, Ultra B, Silva IM. *La regresión logística*. España: La Muralla; 2004.
202. Kornosky JL, Salihu HM. Getting to the heart of the matter: epidemiology of cyanotic heart defects. *Pediatr Cardiol*. 2008 May;29(3):484-97.
203. Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Allen VM, Blightc, Gagnon A. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007 Nov;29(11):927-44.
204. Corrigan N, Brazil DP, Mc Auliffe F. Fetalcardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Res Aclin Mol Teratol*. 2009 Jun;85(6):523-30.
205. *Cardiopatías congénitas.net*. Miocardiopatías [Internet]. Madrid: UCC; © 2013 [citado 20 Jun 2010]. Disponible en: <http://www.cardiopatiascongenitas.net/miocardiopatias.htm>

206. Kuciene R, Dulskienc V. Selected environmental risk factors and congenital heart defects. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44(11):827-32.
207. Mills JL, Troendle J, Conley MR, Carter T, Druschel CM. Maternal obesity and congenital heart defects: a population-based study. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jun;91(6):1543-9.
208. A perder peso. Obesidad materna como factor de riesgo de cardiopatías en el recién nacido [Internet]. 2010 [citado 5 May0 2011]. Disponible en: <http://www.aperderpeso.com/obesidad-materna-como-factor-de-riesgo-de-cardiopatas-en-recien-nacidos/>
209. Davies GA, Maywell C, Mcleod L, Gagnon R, Basso M, Bos H. Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Feb;32(2):165-73.
210. Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006 Mar;2(3):220-50.
211. Nussbaum RL, Mc Innes RR, Gton H. Genetics aspects of development In: Thompson and Thompson *Genetics in Medicine*. 7ma ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 335-58.
212. Judge CM, Chasan-Taber L, Gensburg L, Nasca PC, Marschall EG. Physical exposures during pregnancy and congenital cardiovascular malformations. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(5):352-60.
213. Benavides-Lara A, Faerron JE, Umaña Solís L, Romero Zúñiga JJ. Epidemiología y registro de las cardiopatías congénitas en Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica [Internet]*. 2011 [citado 15 Ene 2012];30(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: www.scielosp.org/pdf/rpsp/v30n1/v30n1a05.pdf
214. López CM. Cardiopatías congénitas después de la edad pediátrica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:225-8.
215. Begoña M, Gan F, Pijuán A, Giralt G, Ferrer Q, Betrián P, *et al*. Embarazo y cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(3):236-43.
216. Álvarez Estrabao OA, Buch Núñez A, Ballester Quesada I. Pesquisaje de defectos congénitos en recién nacidos. 2010. *Ciencias Holguín [Internet]*. 2009 [citado 27 Ene 2010];15(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://cienciahlg.idict.cu/index.php/cienciasholguin/article/view/481>
217. Mosquera Tenreiroa C, Riaño Galánb I, Rodríguez Dehlib C, Fernández Toralc J, Moro Bayónb, Rodríguez Fernández A, *et al*. Frecuencia y

- tendencia temporal de los defectos congénitos en Asturias. La necesidad de la vigilancia clínico epidemiológica. Gaceta Sanitaria. 2009;23(4):300-5.
218. García C, Savío A, García C. Ecocardiografía prenatal en DVD. La Habana: MINSAP; 2008.
219. Biblioteca Pediátrica De la Salud. Factores que contribuyen a la cardiopatía congénita [Internet]. Nationwide Children's Hospital: Health Library; © 2013 [citado 28 Feb 2013]. Disponible en: <http://healthlibrary.nationwidechildrens.org/Spanish/Pediatric/Cardiology/90,P04891>
220. Repáraz Mendinueta J. Cardiopatías congénitas en el embarazo [Internet]. Navarra [citado 11 May 2010]. Disponible en: <http://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=Cardiopat%C3%ADas+cong%C3%A9nitas+en+el+embarazo&source=web&cd=6&cad=rja&ved=0CEsQFjAF&url=http%3A%2F%2Fwww.svncardio.org%2Fsvncardio%2Fhtml%2Fprofesional%2Fdoc%2Fcardiopatia.doc&ei=RxCJUa72C6LI4AOproCICQ&usg=AFQjCNFgWq2UqMoHYNN8X4jZFSgBulApbA&bvm=bv.45960087,d.dmQ>
221. Debich D, Enid G. Embryology and fetal pathology. Cambridge university press. 2004 Disponible en: <http://www.cambridge.org/9780521825290>
222. Subiranaa MT, Pijuanb MA, Goyac M, Baród F, Casaldàligab J. Gestación y anticoncepción. Rev Esp Cardiol. 2009;9(5):48–56.
223. Bozán Frómeta F, León Márquez C, Díaz Melián M, Zaila Lago Y. Comportamiento de los defectos congénitos en el municipio de Cabaiguán. Año 2006-2011 Gaceta Médica Espirituana [Internet]. 2012 [citado 6 Mayo 2013];14(3):[aprox 6 p.]. Disponible en http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.14.%283%29_05/p5.html
224. Teraguchi M, Ikemoto Y, Unishi G, Ohkohchi H, Kobayashi Y. Influence of CD 36 Deficiency on Heart Disease in children. Circ. 2004;68:435-38.
225. Hernández Ávalos A. Cardiología Fetal. Boletín Escuela de Medicina. Universidad Católica de Chile. [citado 2007]. Disponible en: <http://www.escuela.med.pvc.cl>
226. Pachajoa H, Barragán A, Torres J, Isaza C. Pentalogy of Centrell: report of case with consanguineous parents. Biomedica. 2010 Dec;30(4):473-7.
227. Cardiopatías congénitas en neonatos nacidos. [citado 8 Ago 2009]. Disponible en: <http://www.funandi.edu.co>

228. Bol KA, Ricker RS, Kirby RS. Case fatality among infants with congenital malformations by lethality. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2009;70(9):597-602.
229. Navarro Ruíz, M. Factores de riesgo en el diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas. *Medicent Electrón [Internet].* 2009 [citado 4 Jun 2012];13(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://medicentroojs.vcl.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/306>
230. Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Cartier L, Désilets VA, Gagnon A. Genetic considerations for a woman's pre-conception evaluation. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 Jan;33(1):57-64.
231. Gedikbasi A, Oztarhan K, Yildirim G, Gul A, Ceylan Y. Counseling and outcomes of antenatally diagnosed congenital heart anomalies in Turkey. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011 Mar;11(2):137-45.
232. Jenkins SR. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects. *Circulation.* 2009 Jun 12;115(23):2995-3014.
233. Cardiopatías congénitas. Centro de información cardiovascular. [citado Jul 2010]. Disponible en: <http://www.texasheart.institute.org>
234. Keith L M, T.V.N Persaud. Defectos de nacimientos en humanos. En: *Embriología Clínica.* 6ta ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA; 1999.
235. Marantz P, Guerchicoff M. Impacto del diagnóstico precoz en las cardiopatías congénitas. 2do Congreso Virtual de Cardiología. 2008 Disponible en: <http://wwwfac.org.ar>
236. Lausman A, Mc Carthy FP, Walker M, Kingdom, J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012 Jan;34(1):17-28.
237. Hinton R, Katherine E, Yutzer D, Woodrou BD. Congenital heart disease: Genetic causes and developmental insights, Divisions of cardiology and molecular Cardiovascular Biology, Cincinnati children's Hospital Medical Center, OH, United States; 2012.
238. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S. Pre-conceptional vitamin/Folic acid supplementation. *J Obstet Gynaecol Can.* Mar. 2008;30(3):193.

239. Terada R, Warren S, Lu JT, Chien KR, Wesseels A, Kasahara H. Ablation of NKY2,5 at mid-embryonic stage results premature lethality and cardiac malformation. *Cardiovasc Res.* 2011 Jul 15;91(2):289-99.

2.10 Diagrama general

ESTUDIO CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICO Y ETIOPATOGÉNICO DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN VILLA CLARA

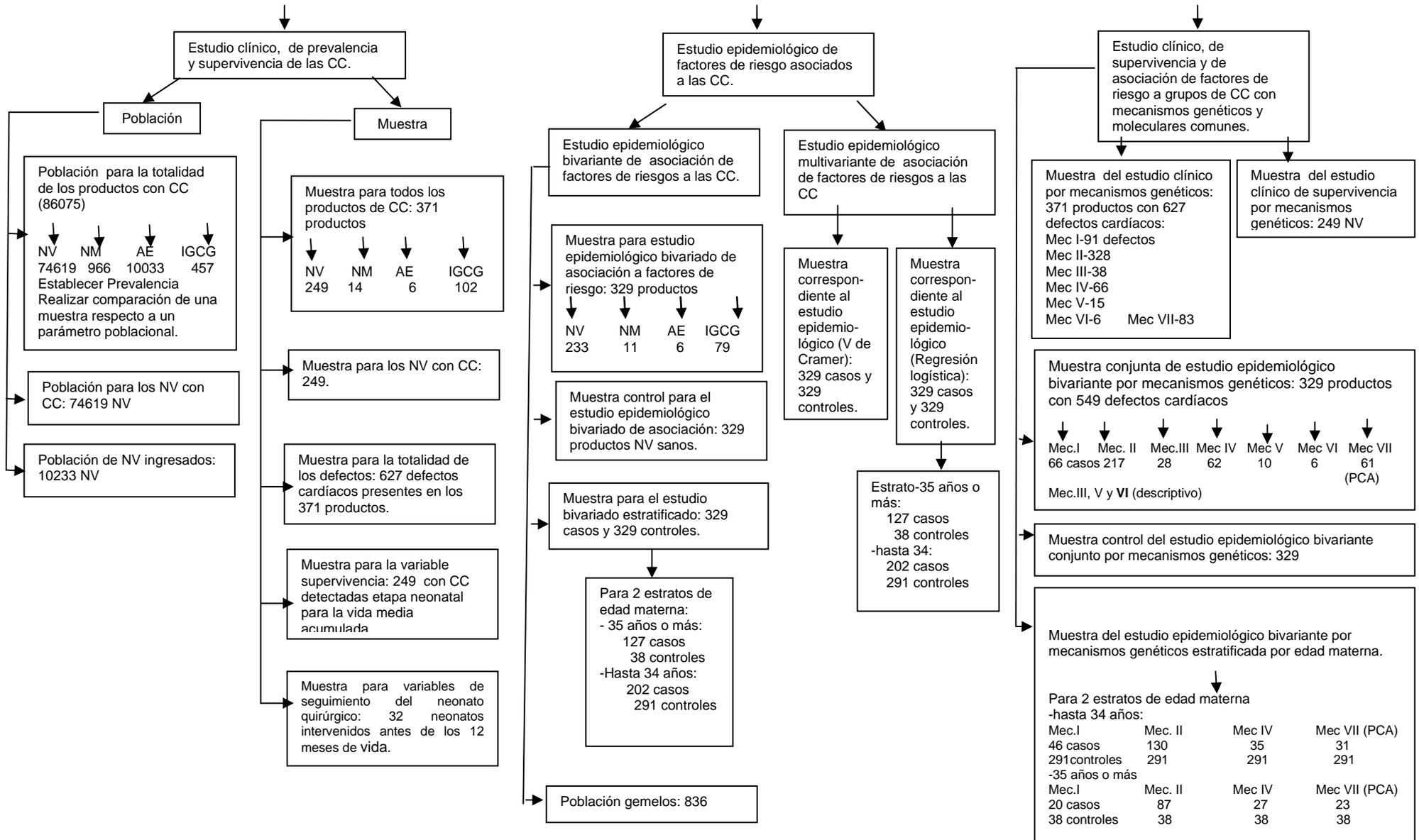


Tabla 1. Prevalencia de las cardiopatías congénitas por año, y según destino del producto. Villa Clara 2000-2008.

Años	Nacidos vivos			Muertes fetales intermedias			Muertes fetales tardías			Abortos espontáneos			Interrupciones de la gestación de causa genética		
	Población	Muestra	Tasa por mil	Población	Muestra	Tasa por mil	Población	Muestra	Tasa por mil	Población	Muestra	Tasa por mil	Total	Muestra	% del total de ICGG
2000	9956	36	3,6	48			103	2	19,4	1138			64	18	28,1
2001	9067	38	4,2	42			81	2	24,7	1430	1	0,7	39	8	20,5
2002	9287	36	3,9	50	1	20,0	65			1410			53	12	22,6
2003	8752	36	4,1	40			69	1	14,5	1237	1	0,8	63	15	23,8
2004	7852	18	2,3	33			57	1	17,5	983	1	1,0	43	12	27,9
2005	7771	16	2,1	36	1	28,0	61			839	1	1,2	40	8	20,0
2006	7136	22	3,1	36			56	2	35,7	854	1	1,2	63	10	15,9
2007	7130	18	2,5	33	1	30,3	53			1142			41	9	22,0
2008	7668	29	3,8	51	2	39,2	52	1	19,2	1000	1	1,0	51	10	19,6
Total	74619	249	3,3	369	5	13,6	597	9	15,1	10033	6	0,6	457	102	22,3

Fuente: Departamento de archivo y estadística
Formulario de trabajo

Tabla 2. Prevalencia ajustada a la etapa neonatal de las cardiopatías congénitas por año y para el período. Villa Clara 2000-2008.

Años	Nacidos vivos		Muertes fetales intermedias		Muertes fetales tardías		Abortos espontáneos		Interrupciones de la gestación de causa genética			Prevalencia ajustada a la etapa neonatal		
	Población	Muestra	Población	Muestra	Población	Muestra	Población	Muestra	Total	Muestra	% del total de Cardiopatías del año	Población	Muestra	Tasa x mil nacidos
2000	9956	36	48		103	2	1138		64	18	36,54	11309	56	5,0
2001	9067	38	42		81	2	1430	1	39	8	15,09	10659	49	4,6
2002	9287	36	50	1	65		1410		53	12	25,0	10865	49	4,5
2003	8752	36	40		69	1	1237	1	63	15	27,78	10161	53	5,2
2004	7852	18	33		57	1	983	1	43	12	37,5	8968	32	3,6
2005	7771	16	36	1	61		839	1	40	8	30,77	8747	26	3,0
2006	7136	22	36		56	2	854	1	63	10	28,58	8145	35	4,3
2007	7130	18	33	1	53		1142		41	9	32,14	8399	28	3,3
2008	7668	29	51	2	52	1	1000	1	51	10	23,26	8822	43	4,9
Total	74619	249	369	5	597	9	10033	6	457	102	27,49	86075	371	4,3

Fuente: Departamento de archivo y estadística
Formulario de trabajo

Tabla 3. Prevalencia ajustada de las cardiopatías congénitas según sexo y destino del producto. Villa Clara 2000-2008.

Sexo	Total de nacidos vivos		Cardiopatías congénitas por Destino del producto											Prevalencia ajustada a la etapa neonatal			
			Nacidos vivos			Muertes fetales intermedias		Muertes fetales tardías		Interrupciones genéticas		Abortos espontáneos					
	N	%	N	%	Tasa por mil	N	%	N	%	N	%	N	%	Población	N	%	Tasa por mil
Femenino	38503	51,6	93	37,3	2,4	2	50,0	2	22,2	49	48,0	1	16,7	43886	147	39,7	3,3
Masculino	36116	48,4	156	62,7	4,3	2	50,0	7	77,8	53	52,0	5	83,3	42189	223	60,3	5,3
Total	74619	100	249	100	3,3	4	100	9	100	102	100	6	100	86075	370	100	4,3
Prueba de comparación de muestra contra población			p=0,000056										p=0,000065				

a. Hay un caso de muerte fetal intermedia con sexo indeterminado
Fuente: Departamento de archivo y estadística Formulario de trabajo

Tabla 4. Frecuencia de los defectos cardíacos congénitos según tipo y destino del producto. Villa Clara 2000-2008.

Cardiopatías congénitas según tipo	Nacidos vivos		Muertes fetales intermedias		Muertes fetales tardías		Interrupciones genéticas		Abortos espontáneos		Total de defectos	
	N	% del total	N	% del total	N	% del total	N	% del total	N	% del total	N	% del total
CIV	124	33,3	2	28,6	4	33,3	31	13,6	1	12,5	162	25,8
CIA	70	18,8			2	16,7	10	4,4			82	13,1
PCA	61	16,4									61	9,7
EP	32	8,6					10	4,4			42	6,7
CoAo	7	1,9					23	10,1	3	37,5	33	5,3
Canal AV	9	2,4			1	8,3	16	7,0			26	4,1
TGV	10	2,7					12	5,3			22	3,5
HCI	4	1,1					16	7,0			20	3,2
T. de Fallot	10	2,7			1	8,3	3	1,3			14	2,2
PVCSI	2	0,5					10	4,4	2	25,0	14	2,2
E. tricuspídea			1	14,3			10	4,4			11	1,8
DEVD	3	0,8					8	3,5			11	1,8
E Ao	3	0,8	1	14,3			6	2,6			10	1,6
Tronco arterial común	2	0,5			2	16,7	5	2,2			9	1,4
Interrupción del arco Ao	7	1,9					2	0,9			9	1,4
Atresia pulmonar	5	1,3					3	1,3			8	1,3
H. tronco pulmonar	1	0,3					7	3,1			8	1,3
E. mitral			1	14,3			5	2,2			6	1,0
Miocardiopatía hipertrófica	5	1,3					1	0,4			6	1,0
DAVP	4	1,1					2	0,9			6	1,0
Origen anómalo de subclavia derecha			1	14,3			5	2,2			6	1,0
H. arco Ao	1	0,3					4	1,8			5	0,8
PVCII	2	0,5			1	8,3	2	0,9			5	0,8
Situs inversus	3	0,8					2	0,9			5	0,8
Arco Ao a la derecha					1	8,3	3	1,3			4	0,6
Atresia mitral							4	1,8			4	0,6
Atresia tricuspídea							4	1,8			4	0,6
HCD							4	1,8			4	0,6
Displasia valvular mitral	1	0,3					2	0,9			3	0,5
Anomalia de Ebstein							3	1,3			3	0,5
Fibroelastosis endocárdica							3	1,3			3	0,5
Acardio			1	14,3					1	12,5	2	0,3
Rabdomiomas cardíacos	1	0,3					1	0,4			2	0,3
Displasia valvular pulmonar							2	0,9			2	0,3
H. arterias pulmonares							2	0,9			2	0,3
Coronaria derecha única							2	0,9			2	0,3
Doble arco Ao							1	0,4			1	0,2
Aneurisma de la aorta	1	0,3									1	0,2
Ventana Aorto-Pulmonar	1	0,3									1	0,2
Anillo vascular retroesofágico por origen anómalo de arteria umbilical derecha							1	0,4			1	0,2
Displasia valvular tricuspídea							1	0,4			1	0,2
Corazón triatrium	1	0,3									1	0,2
Ausencia de vena cava inferior							1	0,4			1	0,2
Dextrocardia	1	0,3									1	0,2
Corazón univentricular (Atrium ventricular)	1	0,3									1	0,2
Dicéfalo con Duplicidad cardiaca (unoCC compleja)							1	0,4			1	0,2
PCA estrecho									1		1	0,2
Total	372	100,0	7	100,0	12	100,0	228	100,00	8	100,0	627	100,00

Fuente: Formulario de trabajo

Tabla 5. Productos de la concepción con cardiopatías congénitas según presentación y destino del producto. Villa Clara 2000-2008.

A-Clasificación	NV	NM	AE	IGCG	Total
Una única malformación del ACV (Simple)	151	11	4	44	210
%	60,6	78,6	66,7	43,1	56,6
Varias malformaciones del ACV(Compleja)	98	3	2	58	161
%	39,4	21,4	33,3	56,9	43,4
Total de productos con CC	249	14	6	102	371
B-Clasificación					
Aisladas	122	4	2	26	154
%	49,0	28,6	33,3	25,5	41,5
Asociadas	127	10	4	76	217
%	51,0	71,4	66,7	74,5	58,5
1-Asociadas a malformaciones del ACV	98	3	2	58	161
Con 2 malformaciones	82	2	2	20	106
Con 3 malformaciones	11	0	0	18	29
Con 4 malformaciones	3	1	0	14	18
Con 5 malformaciones	1	0	0	3	4
Con 6 malformaciones	-	0	0	2	2
Con 7 malformaciones	1	0	0	1	2
2-Asociación a malformaciones extracardíacas	43	8	3	32	86
Con 1 malformación del ACV	29	7	2	18	56
Con 2 o más malformaciones del ACV	14	1	1	14	30
Total de productos con CC	249	14	6	102	371

Fuente: Formulario de trabajo Leyenda: ACV: aparato cardiovascular. CC: cardiopatía congénita NV: nacido vivo NM: nacido muerto
AE: Aborto espontaneo, IGCG: Interrupción de la gestación de causa genética.

Tabla 6. Defectos cardíacos congénitos, según presentación, clasificación anatómica, y destino del producto. Villa Clara 2000-2008.

Cardiopatías	NV		NM		AE		IGCG		Subtotal		Total
	Simple	Compleja	Simple	Compleja	Simple	Compleja	Simple	Compleja	Simple	Compleja	
CIV M	20	16	2	1	0	0	0	5	22	22	44
CIV PM	40	40	2	1	0	1	10	14	52	56	108
CIV subaórtico	1	4	0	0	0	0	1	0	2	4	6
CIV de entrada	1	2	0	0	0	0	1	0	2	2	4
Subtotal CIV	62	62	4	2	0	1	12	19	78	84	162
%	50,0	50,0	66,7	33,3	0,0	100	38,7	61,3	48,1	51,9	100
Total	124 (76,5%)		6 (3,7%)		1 (0,6%)		31(19,1%)		162		162
CIA FO	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
CIA OS	20	49	1	1	0	0	2	8	23	58	81
Subtotal CIA	20	50	1	1	0	0	2	8	23	59	82
%	28,6	71,4	50,0	50,0	0	0	20,0	80,0	28,0	72,0	100
Total	70(85,4%)		2(2,4%)		0		10 (12,2%)		82		82
PCA	19	42	0	0	0	0	0	0	19	42	61
%	31,1	68,9	0	0	0	0	0	0	31,1	68,9	100
Total	61(100%)		0		0		0		61		61
EP	14	18	0	0	0	0	1	9	15	27	42
%	43,8	56,3	0	0	0	0	10,0	90,0	35,7	64,3	100
Total	32 (76,2%)		0		0		10 (23,8%)		42		42
CoAo	3	4	0	0	2	1	2	21	8	25	33
%	42,9	57,1	0	0	66,7	33,3	8,7	91,3	24,2	75,8	100
Total	7(21,2)		0		3(9,1)		23(69,7)		33		33
Canal A-V	5	4	1	0	0	0	9	7	15	11	26
%	55,6	44,4	100	0	0	0	56,3	43,8	57,7	42,3	100
Total	9 (34,6%)		1(3,8%)		0		16(61,5%)		26		26
TGV	7	3	0	0	0	0	2	10	9	13	22
%	70,0	30,0	0	0	0	0	16,7	83,3	40,9	59,1	100
Total	10(45,5%)		0		0		12(54,5%)		22		22
HCI	1	3	0	0	0	0	8	8	9	11	20
%	25,0	75,0	0	0	0	0	50,0	50,0	45,0	55,0	100
Total	4 (20,0%)		0		0		16 (80,0%)		20		20
T. de Fallot	9	1	1	0	0	0	1	2	11	3	14
%	90,0	10,0	100	0	0	0	33,3	66,7	78,6	21,4	100
Total	10(71,4%)		1 (7,1%)		0		3(21,4%)		14		14
PVCSI	0	2	0	0	1	1	1	9	2	12	14
%	0	100	0	0	50,0	50,0	10,0	90,0	14,3	85,7	100
Total	2 (14,3%)		0		2 (14,3%)		10(71,4%)		14		14
Acumulado	140	189	7	3	3	3	38	93	188	288	476
Acumulado 10 CC	329(69,1%)		10(2,1%)		6 (1,3%)		131 (27,5%)		476		476
Otras CC(Anexo)	11	32	4	5	1	1	6	91	22	129	151
%	25,6	74,4	44,4	55,6	50,0	50,0	6,2	93,8	14,6	85,4	100
SubTotal	43 (28,5 %)		9(6,0%)		2(1,3%)		97(64,2%)		151		151
Total otras CC	43(28,5%)		9 (6,0%)		2 (1,3%)		97(64,2%)		151		151
Total	151	221	11	8	4	4	44	184	210	417	627
%	40,5	59,4	57,9	42,1	50,0	50,0	19,3	80,7	33,5	66,5	100
Defectos totales	372		19		8		228		627		627

Fuente: Formulario de trabajo Leyenda: ACV: aparato cardiovascular. CC: cardiopatía congénita NV: nacido vivo NM: nacido muerto AE: Aborto espontaneo, IGCG: Interrupción de la gestación de causa genética.

Tabla 7. Malformaciones congénitas extracardíacas que se asociaron a las cardiopatías según destino del producto. Villa Clara 2000-2008.

Malformación extracardíaca principal (N)	NV (249)	NM (14)	AE (6)	IGCG (102)	Total (329)	%
Trisomía 21	21	1	0	8	30	34,9
Trisomía 18	5	1	0	4	10	11,6
Atresia esofágica	6	1	0	2	9	10,5
Malformaciones externas	2	1	1	2	6	7,0
Ano imperforado	3	0	0	1	4	4,7
Hidropesía fetal	0	1	2	1	4	4,7
Anencefalia	0	0	0	3	3	3,5
Síndrome genético	3	0	0	0	3	3,5
Agenesia renal bilateral	0	0	0	2	2	2,3
Bazo supernumerario	0	0	0	2	2	2,3
Riñón en herradura	0	1	0	1	2	2,3
Encefalocele frontal	0	0	0	1	1	1,2
Hidrocefalia	0	0	0	1	1	1,2
Meningocele occipital	0	0	0	1	1	1,2
Trisomía 13	1	0	0	0	1	1,2
Enfermedad adenomatoidea quística pulmonar	1	0	0	0	1	1,2
Síndrome nefrótico congénito	1	0	0	0	1	1,2
Hipoplasia tímica	0	1	0	0	1	1,2
Doble arteria renal izquierda	0	0	0	1	1	1,2
Vesícula hipoplásica	0	0	0	1	1	1,2
Genitales ambiguos	0	1	0	0	1	1,2
Feto dicéfalo	0	0	0	1	1	1,2
Total	43	8	3	32	86	100
% del total de productos con CC.	17,3	57,1	50,0	31,4	26,1	

Fuente: Formulario de trabajo Leyenda: ACV: aparato cardiovascular. CC: cardiopatía congénita NV: nacido vivo NM: nacido muerto
 AE: Aborto espontaneo, IGCG: Interrupción de la gestación de causa genética.

Tabla 8. Edad gestacional y peso en los productos de la concepción con cardiopatías congénitas. Villa Clara 2000-2008.

Nacidos vivos con cardiopatías congénitas					
	Media	DS	Mediana	Mínima	Máxima
Edad gestacional (semanas)	38,1	3,535	39,00	27	43
Peso al nacer (gramos)	2978,4	424,264	3000,0	980	5500
Análisis por intervalos de EG	n	%	Media (peso)	DS	
Menos 30 semanas	7	2,8	1296,4	0,707	
30-33,6 semanas	17	6,8	1530,9	212,13	
34-36,6 semanas	26	10,4	2263,5	813,17	
37 y más semanas	199	79,9	3254,6	388,90	
Total	249	100	2978,4	424,264	
Prueba de comparación de muestra vs población	Población	%	Muestra	%	Significación
EG <37 semanas	3133	4,2	50	20,1	0,000175
PN <2500 g	3696	5,0	55	22,1	0,000001
Nacidos muertos con cardiopatías congénitas					
	Media	DS	Mediana	Mínima	Máxima
Edad gestacional (semanas)	32,5	3,53	33	17	40
Peso al nacer (gramos)	1787,143	1237,43	2100	160	3500
Análisis por intervalos de EG	n	%	Media (peso)	DS	
Menor de 30 semanas	5	35,7	664	63,639	
30-33,6 semanas	2	14,3	2450	1484,9	
34-36,6 semanas	4	28,6	2187,5	1032,25	
37 y más semanas	3	21,4	2683,33	1008,64	
Total	14	100	1787,14	1237,43	
Prueba de comparación de muestra vs población	Población	%	Muestra	%	Significación
EG <37 semanas	738	76,4	11	78,6	1,000000
PN <2500 g	743	76,9	9	64,3	0,334978
Abortos espontáneos con cardiopatías congénitas					
	Media	DS	Mediana	Mínima	Máxima
Edad gestacional (semanas)	18,8	0,707	18	17	21
Peso al nacer (gramos)	326,66	141,4	350	30	480
Análisis por intervalos de EG	n	%	Media (peso)	DS	
17-19 semanas	6	100	326,666	141,423	
Prueba de comparación de muestra vs población	Población	%	Muestra	%	Significación
EG < 20 semanas	5405	53,9	6	100	0,03434
PN <250 g	4810	47,9	1	16,7	0,22068
Interrupciones de la gestación de causa genética por cardiopatías congénitas					
	Media	DS	Mediana	Mínima	Máxima
Edad gestacional (semanas)	23,44	0,99	22	16	26
Peso al nacer (gramos)	635,735	121,32	600	40	1000
Análisis por intervalos de EG	n	%	Media (peso)	DS	
Menor de 20 semanas	2	2,0	225,0	106,06	
20-24 semanas	67	65,7	579,02	190,91	
25 y más semanas	33	32,4	775,75	141,42	
Total	102	100	635,735	121,3	
Prueba de comparación de muestra vs población	Población	%	Muestra	%	Significación
EG < 25 semanas	328	71,8	69	67,6	0,468992
PN < 1000 g	454	99,3	101	99,01	1,000000

Población: Nacidos vivos-74619, Nacidos muertos-966, Abortos espontáneos-10033, IGCG-457

Fuente: Departamento de archivo y estadística Formulario de trabajo

Leyenda: DS.; Desviación estándar, EG: Edad Gestacional, PN: Peso al nacer

**Tabla 9. Tipo de parto en los nacidos vivos con cardiopatías congénitas.
Villa Clara 2000-2008.**

Tipo de parto		Nacidos vivos con cardiopatías congénitas			Población		Prueba de comparación de muestra vs población
		N	% del total	% de los distócicos	N	% del total	p
Distócicos	Cesárea	70	28,1	95,9	27177	36,4	0,010870
	Pelviana	1	0,4	1,4	119	0,2	1,000000
	Instrumentado	2	0,8	2,7	687	0,9	1,000000
	Sub total distócicos	73	29,3	100,0	27983	37,5	-
Eutócicos		176	70,7	-	46636	62,5%	0,009538
Total		249	100,00	-	74619	100,0	

Fuente: Departamento de archivo y estadística
Formulario de trabajo

**Tabla 10. Puntaje de Apgar en los nacidos vivos con cardiopatías congénitas.
Villa Clara 2000-2008.**

Puntaje de Apgar		Nacidos vivos con Cardiopatías congénitas		Población		Prueba de comparación de muestra vs población
		N	% del total	N	%	
Evaluación al minuto						
Apgar bajo	0 - 3	4	1,6	-	-	0,000000
	4 - 6	16	6,4	-	-	
	Sub total	20	8,0	428	0,6	
Buenas condiciones	7 - 10	229	92,0			
Evaluación a los 5 minutos		N	% del total	N	%	p
Apgar bajo	0 - 3	0	0	-	-	0,000014
	4 - 6	5	2,0	-	-	
	Sub total	5	2,0	68	0,09%	
Buenas condiciones	7 - 10	244	98,0			
Total		249	100,00	74619	100,0	

Fuente: Departamento de archivo y estadística
Formulario de trabajo

Tabla 11. Síntomas y signos clínicos en los nacidos vivos con cardiopatías congénitas. Villa Clara 2000-2008.

Síntomas y signos clínicos	Nacidos vivos con cardiopatías congénitas		Población de nacidos vivos ingresados		Prueba de comparación de muestra vs población
	N	% de N	N	%	p
Soplo cardíaco	215	86,3	132	1,3	0,000000
Forma asintomática	86	34,5	341	3,3	0,000000
Dificultad respiratoria	77	30,9	4860	47,5	0,000000
Cianosis	46	18,5	756	7,4	0,000000
Trastornos del ritmo cardíaco	46	18,5	59	0,6	0,000000
Insuficiencia cardíaca	28	11,2	47	0,5	0,000000
Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.	14	5,6	180	1,8	0,000255
N	249		10233		

Fuente: Departamento de archivo y estadística
Formulario de trabajo

Tabla 12. Correlación clínico imagenológica en los nacidos vivos con cardiopatías congénitas. Villa Clara 2000-2008.

Neonatos con cardiopatías congénitas	N	%
Correlación clínico-imagenológica parcial		
Atresia pulmonar con CIV PM+ Interrupción arco Ao tipo B+TGV+CIA OS	1	0,4
Canal AV+ Atresia pulmonar sin CIV+ displasia valvular mitral	1	0,4
PVCSI+DAVP+PCA+CIV subaórtico	1	0,4
DEVD+ TGV+ Interrupción arco Ao tipo A	1	0,4
Atresia pulmonar sin CIV+ PVCSI	1	0,4
situs inversus con dextrocardia+ DEVD +EP y Ao+ H. tronco pulmonar+ canal AV+PCA	1	0,4
Interrupción arco Ao+ ventana aorto pulmonar	1	0,4
Atrium ventricular+ H. arco Ao	1	0,4
DEVD+CIV PM	1	0,4
CoAo+ CIA OS+PCA+PVCII	1	0,4
Situs inversus+ TGV+ Interrupción arco Ao tipo A	1	0,4
Canal AV+ T. de Fallot	1	0,4
CIA OS+ Interrupción Arco Ao tipo B	1	0,4
Sub total	13	5,2
Correlación clínico-imagenológica total	236	94,8
Total de nacidos vivos con cardiopatías congénitas	249	100

Fuente: Formulario de trabajo

Leyenda: Ver abreviaturas

Tabla 13. Correlación clínico patológica en los nacidos vivos que fallecieron por cardiopatías congénitas. Villa Clara 2000-2008

Defunciones por cardiopatías congénitas	Correlación clínico patológica	
	N	%
Correlación clínico patológica	52	92,9
Total	39	69,6
Parcial	13	23,2
Atresia pulmonar con CIV PM+ Interrupción arco Ao tipo B+TGV	1	1,8
Canal AV+ Atresia pulmonar sin CIV + displasia valvular mitral	1	1,8
PVCSI+DAVP+PCA+CIV subaórtico	1	1,8
DEVD+ TGV+ Interrupción arco Ao tipo A	1	1,8
Atresia pulmonar sin CIV + PVCSI	1	1,8
situs inversus con dextrocardia+ DEVD +EP y Ao + H. tronco pulmonar+ canal AV+PCA	1	1,8
Interrupción arco Ao+ ventana aorto pulmonar	1	1,8
Atrium ventricular+ H. arco Ao	1	1,8
DEVD+CIV PM	1	1,8
CoAo+ CIA OS+PCA+PVCII	1	1,8
Situs inversus+ TGV+ Interrupción arco Ao tipo A	1	1,8
Canal AV+ T. de Fallot	1	1,8
CIA OS+ Interrupción arco Ao tipo B	1	1,8
No correlación clínico patológica	4	7,1
CIA OS+ PCA+ EP+ CoAo	1	1,8
HCI	1	1,8
Canal A-V	1	1,8
TGV	1	1,8
Total	56	100

Fuente: Formulario de trabajo

Leyenda: Ver abreviaturas

TABLA 14. Neonatos con cardiopatías congénitas, según complicaciones, estadía hospitalaria y mortalidad. Villa Clara 2000-2008.

Complicaciones en los nacidos vivos con cardiopatías congénitas	Recién nacidos con cardiopatías congénitas		Estadía hospitalaria no prolongada				Estadía hospitalaria Prolongada			
	Total		Subtotal		Mortalidad		Subtotal		Mortalidad	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Recién nacidos con cardiopatías congénitas y complicaciones	147	59,0	6	4,1	1	0,7	141	95,9	36	24,5
Recién nacidos con cardiopatías congénitas sin complicaciones	102	41,0	92	90,2	17	16,7	10	9,8	2	2,0
Total	249		98	39,4	18	18,4	151	60,6	38	25,2
Prueba de Hipótesis entre recién nacidos cardiopatas con y sin complicaciones	p		0,000000		0,000001		0,000000		0,000012	
Parámetro poblacional de Nacidos vivos ingresados (%)	10233 (100)		9200 (89,9)		97 (1,1)		1033 (10,1)		42 (4,1)	
Prueba de comparación muestra contra población	p		0,000000		0,0000000		0,000000		0,0000000	

Fuente: Departamento de archivo y estadística
Formulario de trabajo

Tabla 15. Nacidos vivos con cardiopatías congénitas y afecciones o complicaciones asociadas y relación con la mortalidad. Villa Clara 2000-2008.

Afecciones o complicaciones asociadas	Nacidos vivos	%	Fallecidos	% (Total Fallecidos)	% (Tipo Complicaciones)
Íctero fisiológico agravado	41	16,5	4	7,1	9,8
Trastornos metabólicos	18	7,2	4	7,1	22,2
Sepsis adquirida	15	6,0	4	7,1	26,7
Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido	14	5,6	4	7,1	28,6
Sepsis connatal	9	3,6	3	5,4	33,3
Anemia	8	3,2	0	0	0
Enfermedad de la membrana hialina	7	2,8	4	7,1	57,1
Isoinmunización	10	2,4	1	1,8	10,0
Hemorragia intra-ventricular	4	1,6	2	3,6	50
Poliglobulia	4	1,6	1	1,8	25
Sepsis connatal + Displasia bronco pulmonar	3	1,2	2	3,6	66,7
Displasia bronco-pulmonar	2	0,8	1	1,8	50
Insuficiencia renal aguda	2	0,8	2	3,6	100
Edema pulmonar	2	0,8	0	0	0
Encefalopatía hipóxico isquémica	2	0,8	1	1,8	50
Trastornos hidroelectrolíticos	2	0,8	1	1,8	50
Otras	4	1,6	3	5,4	75
Subtotal	147	59,0	37	66,1	25,2
Total de nacidos vivos	249	-	56	-	-

Fuente: Formulario de trabajo

**Tabla 16. Mortalidad infantil por cardiopatías congénitas por años.
Villa Clara 2000-2008.**

Años	Nacidos vivos			Nacidos vivos con cardiopatías congénitas			Nacidos vivos con cardiopatías congénitas diagnosticadas < 28 días							
	N	Fallecidos (<1 año)	Tasa por mil	N	Fallecidos	Tasa por mil	Total de NV con CC	Fallecidos						
								Nacidos con CC (por año de nacido)	%	Tasa por mil de la mortalidad (por año de nacido)	Tasa Letalidad (por año de nacido)	Mortalidad oficial (N)	%	Tasa por mil de la mortalidad oficial
2000	9956	50	5,0	111	12	1,2	36	11	30,6	1,10	3,1	11	30,6	1,10
2001	9067	56	6,2	110	9	0,99	38	8	21,1	0,88	2,1	8	21,1	0,88
2002	9287	42	4,5	76	10	1,08	36	7	19,4	0,75	1,9	7	19,4	0,75
2003	8752	52	5,9	72	5	0,57	36	9	25,0	1,03	2,5	5	13,9	0,57
2004	7852	36	4,6	67	9	1,15	18	3	16,7	0,38	1,7	6	33,3	0,76
2005	7771	33	4,2	82	8	1,03	16	5	31,3	0,64	3,1	6	37,5	0,77
2006	7136	33	4,6	67	3	0,42	22	5	22,7	0,70	2,3	3	13,6	0,42
2007	7130	39	5,5	57	5	0,70	18	3	16,7	0,42	1,7	5	27,8	0,70
2008	7668	25	3,3	75	6	0,78	29	5	17,2	0,65	1,7	5	17,2	0,65
Total	74619	366	4,9	717	67	0,90	249	56	22,5	0,75	2,2	56	22,5	0,75

Fuente: Departamento de archivo y estadística
Formulario de trabajo

Leyenda: CC: cardiopatía congénita, NV: Nacido Vivo.

**Tabla 17 Mortalidad por defectos cardíacos según presentación.
Villa Clara 2000-2008**

Cardiopatía	Total	Fallecido	%	Simple	Fallecido	%	Compleja	Fallecido	%
Pacientes con CC	249	56	22,5	151	29	19,2	98	27	27,6
Prueba de Hipótesis: fallecidos cardiopatías simples vs complejas				p= 0,1240813					
Tipo de cardiopatía									
TGV	10	9	90,0	7	6	85,7	3	3	100
CoAo	7	7	100	3	3	100	4	4	100
Interrupción arco Ao	7	7	100	1	1	100	6	6	100
PCA	61	13	21,3	19	5	26,3	42	8	19,0
Canal AV	9	8	88,9	5	4	80,0	4	4	100
T. de Fallot	10	4	40,0	9	3	33,3	1	1	100
Tronco arterioso común	2	2	100	2	2	100	0	0	-
HCI	4	4	100	1	1	100	3	3	100
DAVP	4	3	75,0	1	0	-	3	3	100
EP	32	5	15,6	14	1	7,1	18	4	22,2
DEVVD	3	3	100	0	0	-	3	3	100
CIA	70	12	17,1	20	1	5,0	50	11	22
CIV	124	13	10,5	62	1	1,6	62	12	19,4
Atresia pulmonar	5	3	60,0	0	0	-	5	3	60
Miocardopatía hipertrófica	5	1	20,0	4	1	25,0	1	0	-
PVCSI	2	2	100	0	0	-	2	2	100
PVCII	2	1	50,0	0	0	-	2	1	50,0
Atrium ventricular	1	1	100	0	0	-	1	1	100
Hipoplasia arco Ao	1	1	100	0	0	-	1	1	100
Ventana aorto pulmonar	1	1	100	0	0	-	1	1	100
Situs inversus	3	2	66,7	0	0	-	3	2	66,7
H. tronco pulmonar	1	1	100	0	0	-	1	1	100
Displasia valvular mitral	1	1	100	0	0	-	1	1	100
E Ao	3	1	33,3	1	0	-	2	1	50,0

Fuente: Formulario de trabajo

Leyenda: Ver abreviaturas

Tabla 18. Caracterización clínica de los nacidos vivos intervenidos quirúrgicamente con cardiopatías congénitas. Villa Clara 2000-2008.

Tipos de Cardiopatías Congénitas	Total RN	Operado Hasta 1 año	%	Fallece	%	Sobrevive	%
Intervenidas							
Simples							
T. de Fallot	9	7	77,8	1	14,3	6	85,7
TGV	7	3	42,9	2	66,7	1	33,3
Canal A-V	5	1	20,0	0	0,0	1	100
CoAo	3	2	66,7	2	100	0	0,0
TC	2	2	100	2	100	0	0,0
EAO	1	1	100	0	0,0	1	100
DAVP	1	1	100	0	0,0	1	100
Subtotal CC simples	28	17	60,7	7	41,2	10	58,8
Total CC simples	151	17	11,3	7	4,6	10	6,6
Con malformación extracardiaca	2	2	100	1	50,0	1	50,0
Complejas							
Subtotal CC complejas	23	15	65,2	7	46,7	8	53,3
Total CC complejas	98	15	15,3	7	7,1	8	8,2
Con malformación extracardiaca	5	4	80	2	50,0	2	50,0
Total Intervenidas	51	32	62,7	14	43,8	18	56,3
Prueba de Hipótesis Intervenidos fallecidos (simple vs compleja)				p= 0,7547247			
No intervenidas							
Simples	Total RN	No operados	%	Fallece	%	Sobrevive	%
CIV PM	40	40	100	1	2,5	39	97,5
CIA OS	20	20	100	1	5,0	19	95
CIV M	20	20	100	0	0	20	100
PCA	19	19	100	5	26,3	14	73,7
EP	14	14	100	1	7,1	13	92,9
Canal A-V	5	4	80	4	100	0	0
Miocardiopatía	4	4	100	1	25,0	3	75,0
TGV	7	4	57,1	4	100	0	0
T. de Fallot	9	2	22,2	2	100	0	0
CIV de entrada	1	1	100	0	0	1	100
CIV subaórtico	1	1	100	0	0	1	100
CoAo	3	1	33,3	1	100	0	0
Corazón triatrium	1	1	100	0	0	1	100
HCI	1	1	100	1	100	0	0
Interrupción arco Ao A	1	1	100	1	100	0	0
Rabdomioma	1	1	100	0	0	1	100
Subtotal CC simples	147	134	91,2	22	16,4	112	83,6
Total CC simples	151	134	88,7	22	14,6	112	74,2
Con malformación extracardiaca	29	27	93,1	10	37,0	17	63,0
Complejas							
Subtotal CC complejas	87	83	95,4	20	24,1	63	75,9
Total CC complejas	98	83	84,7	20	20,4	63	64,3
Con malformación extracardiaca	14	10	71,4	2	20,0	8	80
Total no Intervenidas	231	217	93,9	42	19,4	175	80,6
Prueba de Hipótesis No intervenidos fallecidos simple vs compleja				p=0,1641036			

Fuente: Formulario de trabajo.

Leyenda: CC: cardiopatía congénita, RN: Recién Nacido

Tabla 19. Factores de riesgo biológicos y cardiopatías congénitas. Villa Clara 2000 – 2008.

Variables	Análisis independiente de edad materna					Análisis para dos estratos de edad materna								
	Ca-so	Con-trol	OR	IC	X ² (p)	Madre hasta 34 años				Madre de 35 años o más				Análisis conjunto de los estratos OR ponderado (MH) IC, X ² MH, (p)
						Ca-so	Con-trol	OR-IC	X ² (p) LE (p)	Ca-so	Con-trol	OR-IC	X ² (p) LE(p)	
Madre de 35 años o más	127	38	4,81	3,16-7,37	64,07 (0,000)	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Madre hasta 18 años	32	8	4,32	1,87-10,35	15,33 (0,000)	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Padre mayor de 50	35	16	2,33	1,22-4,50	7,66 (0,006)	25	13	3,02 (1,44-6,42)	X ² 10,46 (0,001)	10	3	1,00 (0,23-4,86)	LE (0,612-1,000)	2,39(1,27-4,95) 7,49(0,006)
Diabetes	59	11	6,32	3,14-13,01	36,78 (0,000)	28	6	7,64 (2,94-21,02)	X ² 25,80 (0,000)	31	5	2,13 (0,71-6,83)	X ² 2,16 (0,141)	4,45(2,36-10,29) 22,40(0,000)
Hipertensión arterial	30	9	3,57	1,59-8,23	12,02 (0,000)	16	6	4,09 (1,47-11,92)	X ² 9,58 (0,01)	14	3	1,45(0,36-6,74)	LE (0,417-0,764)	2,77(1,27-7,12) 6,70(0,009)
Asma bronquial	16	4	4,15	1,29-14,86	7,43 (0,006)	10	3	5,00 (1,25-23,20)	X ² 7,12 (0,007)	6	1	1,83 (0,21-41,74)	LE (0,49216-1,000)	3,78(1,20-15,05) 5,37(0,020)
Epilepsia	13	0	Indef.	Indef.	13,26 (0,000)	4	0	Indef.	LE (0,027-0,027)	9	0	Indef.	LE (0,088-0,119)	OR(MH) Indef. 6,24(0,012)
Incompatibilidad Rh/ABO	10	3	3,41	0,86-15,73	3,85 (0,049)	4	3	1,94 (0,36-11,02)	LE (0,307-0,452)	6	0	Indef.	LE (0,202-0,337)	3,09(0,64-13,79) 1,50(0,220)
Distiroidismo	9	0	Indef.	Indef.	9,11 (0,003)	5	0	Indef.	LE (0,011-0,011)	4	0	Indef.	LE (0,349-0,574)	OR (MH) Indef. 6,0(0,014)
Colagenosis	6	0	Indef.	Indef.	6,06 (0,013)	2	0	Indef.	LE (0,167-0,167)	4	0	Indef.	LE (0,347-0,574)	OR(MH)- Indef. 2,18(0,14014)
Infecciones virales	56	16	4,01	2,18-7,47	24,95 (0,000)	23	11	3,27 (1,48-7,35)	X ² 10,72 (0,001)	33	5	2,32(0,78-7,39)	X ² 2,70 (0,100)	2,87(1,54-5,61) 11,78(0,000)
Infecciones bacterianas	29	12	2,55	1,23-5,41	7,52 (0,006)	16	8	3,04 (1,20-7,93)	X ² 6,87 (0,008)	13	4	0,97(0,27-3,79)	LE (0,582-1,000)	2,05(1,00-4,77) 3,77(0,052)
Anemia	52	1	61,57	8,458-448,3	53,38 (0,000)	19	1	30,11(4,23-609,00) *	X ² 25,11 (0,000)	33	0	Indef.	X ² 12,27 (0,000)	50,58(6,37-865,59) * 34,26(0,000)
Antecedente de aborto espontáneo	50	14	4,03	2,182-7,452	22,43 (0,000)	15	8	2,84 (1,10-7,47)	X ² 5,85 (0,015)	35	6	2,03 (0,73-5,94)	X ² 2,16 (0,141)	2,41(1,22-4,95) 6,71(0,009)
Bajo peso materno	48	3	18,56	5,49-75,47	43,4 (0,000)	22	3	11,73 (3,28-49,96)	X ² 24,03 (0,000)	26	0	Indef.	X ² 9,18 (0,002)	17,20(4,42-63,0) 30,79(0,000)
Sobrepeso materno	22	20	1,11	0,57-2,16	0,10 (0,749)	12	12	1,47 (0,60-3,58)	X ² 0,85 (0,357)	10	8	0,32(0,10-0,99)	LE (0,028-0,034)	0,84(0,39-1,69) 0,17(0,681)
Infertilidad	11	0	Indef.	Indef.	11,17 (0,001)	5	0	Indef.	LE (0,011-0,011)	6	0	Indef.	LE (0,202-0,337)	OR(MH) Indef. 6,59(0,010)
N	329	329				202	291			127	38			

Leyenda: ne – no evaluable, nc – no corresponde, *-no confiable, indef. – indefinido, OR-Odds Ratio, IC-intervalo de confianza, x₂ji cuadrado, LE-límite exacto.

Fuente: Formulario de trabajo

Tabla 20. Factores de riesgo químicos y cardiopatías congénitas. Villa Clara 2000 – 2008.

Variables	Análisis independiente de edad materna					Análisis estratificado por edad materna								
	Ca-so	Con-trol	OR	IC	X ² (p)	Madre hasta 34 años				Madre de 35 años o más				Análisis conjunto de los estratos OR ponderado (MH) IC, X ² MH, (p)
						Ca-so	Con-trol	OR-(IC)	X ² (p) LE (p)	Ca-so	Con-trol	OR-(IC)	LE (p)	
Antibióticos	29	12	2,55	1,28-5,59	8,24 (0,000)	16	8	3,04 (1,20-7,93)	X ² 6,87 (0,008)	13	4	0,97 (0,27-3,79)	(0,582-1,000)	2,05(1,00-4,77) 3,77(0,052)
Antihipertensivos	28	9	3,31	1,46-7,68	10,34 (0,000)	15	6	3,81 (1,36-11,21)	X ² 8,39 (0,003)	13	3	1,33 (0,33-6,26)	(0,472-1,000)	2,63(1,19-6,75) 5,81(0,015)
Tabletas anticonceptivas	28	5	6,028	2,298-15,81	16,88 (0,000)	18	4	7,02 (2,19-24,92)	X ² 15,85 (0,000)	10	1	3,16 (0,39-68,19)	(0,231-0,459)	5,78(2,15-18,76) 14,50(0,000)
Anestesia en el 1er trimestre	15	14	1,075	0,51-2,26	0,04 (0,852)	8	10	1,16 (0,41-3,25)	X ² 0,09 (0,760)	7	4	0,50 (0,12-2,16)	(0,228-0,278)	0,88(0,36-2,07) 0,02(0,889)
Anticonvulsivos	13	0	Indef.	Indef.	13,26 (0,000)	4	0	Indef.	LE (0,027-0,027)	9	0	Indef.	(0,088 0,119)	OR(MH)- Indef. 6,24(0,012)
Clomifeno	9	0	Indef.	Indef.	9,11 (0,003)	5	0	Indef.	LE (0,011-0,011)	4	0	Indef.	(0,347-0,574)	OR(MH)- Indef. 6,00(0,014)
Propiltiuracilo	7	0	Indef.	Indef.	7,06 (0,008)	3	0	Indef.	LE (0,068-0,068)	4	0	Indef.	(0,347-0,574)	OR(MH)- Indef. 3,39(0,065)
Esteroides	6	1	6,09	0,88-155,08*	4,56 (0,032)	2	1	2,90 (0,21-81,28)	LE (0,365-0,570)	4	0	Indef.	(0,347-0,574)	5,17(0,45-105,49) 1,00(0,316)
Progesterona	5	1	5,06	0,57-115,12*	2,69 (0,100)	3	1	4,37 (0,40-109,82) *	LE (0,189-0,310)	2	0	Indef.	(0,591-1,000)	5,51(0,52-121,76) 1,33(0,248)
N	329	329				202	291			127	38			658

Legenda: ne -no evaluable, nc- no corresponde, *-no confiable, indef.-indefinido, OR-Odds Ratio, IC-intervalo de confianza, x₂ji cuadrado, LE-límite exacto.

Fuente: Formulario de trabajo.

Tabla 21. Factores de riesgo físicos y cardiopatías congénitas. Villa Clara 2000 – 2008.

Variables	Análisis independiente de edad materna					Análisis estratificado por edad materna								
	Caso	Control	OR	IC	X ² (p)	Madre hasta 34 años				Madre de 35 años o más				Análisis Conjunto de los estratos
						Ca-so	Con-trol	OR-(IC)	X ² (p)	Ca-so	Con-trol	OR-(IC)	X ² (p) LE (p)	OR ponderado (MH) IC, X ² MH, (p)
Exposición a radiaciones	56	12	5.42	2.83-10.32	31.75 (0.000)	27	6	7,33 (2,81-20,21)	24,35 (0,000)	29	6	1,58 (0,56-4,67)	X ² 0,86 (0,352)	3,73(2,04-8,55) 18,27(0,000)
Hipertermia	40	14	3.11	1.66-5.84	13.64 (0,000)	17	10	2,58 (1,09-6,21)	5,70 (0,016)	23	4	1,88 (0,56-6,93)	X ² 1,22 (0,269)	2,30(1,15-4,78) 5,74(0,016)
Dispositivo intrauterino	16	12	1.35	0.63-2.90	0.60 (0.563)	9	10	1,31 (0,48-3,56)	0,33 (0,563)	7	2	1,05 (0,19-7,68)	LE (0,657-1,000)	1,24(0,52-3,00) 0,10(0,746)
N	329	329				202	291			127	38			658
Gestación múltiple (N)	22	nc				13	nc			9	nc			
(%)	6,7	nc				6,4	nc			7,1	nc			
Gemelos consecutivos	836	Población 836/ 74619= 1,12% Muestra 22/329=6,7 % Prueba comparación p=0,00				-				-				-

Leyenda: ne -no evaluable, nc- no corresponde, *-no confiable, indef.-indefinido, OR-Odds Ratio, IC-intervalo de confianza, x₂ji cuadrado, LE-límite exacto.
Fuente: Formulario de trabajo.

Tabla 22. Factores de riesgo por hábitos tóxicos y cardiopatías congénitas. Villa Clara 2000-2008.

Variables	Análisis independiente de edad materna					Análisis estratificado por edad materna								
	Ca-so	Con-trol	OR	IC	X ² (p)	Madre hasta 34 años				Madre de 35 años o más				Análisis conjunto de los estratos OR ponderado (MH) IC, X ² MH, (p)
						Ca-so	Con-trol	OR-(IC)	X ² (p) LE (p)	Ca-so	Con-trol	OR-(IC)	X ² (p) LE (p)	
Hábito de fumar	155	37	7.08	4.61-10.76	119.11 (0.000)	74	27	5,65 (83,38-9,50)	X ² 54,66 (0,000)	81	10	4,93 (2,06-12,01)	X ² 16,50 (0,000)	5,45(3,52-8,47) 69,38(0,000)
Hábito de tomar café	103	34	3.95	2.59-6.05	48.94 (0.000)	53	28	3,34 (1,97-5,68)	X ² 23,93 (0,000)	50	6	3,46 (1,26-9,99)	X ² 7,21 (0,007)	3,37(2,12-5,37) 29,86(0,000)
Ingestión de bebidas alcohólicas	21	2	11.15	2.59-47.94*	16.26 (0.000)	11	1	16,70 (2,22-348,91) *	LE(0,000-0,000)	10	1	3,16 (0,39-68,19) *	LE (0,231-0,459)	7,95(2,06-61,06) 10,85(0,000)
N	329	329				202	291			127	38			658

Leyenda: ne -no evaluable, nc- no corresponde, *-no confiable, indef.-indefinido, OR-Odds Ratio, IC-intervalo de confianza, x₂-ji cuadrado, LE-límite exacto.

Fuente: Formulario de trabajo.

Tabla 23. Factores de riesgo genéticos y cardiopatías congénitas. Villa Clara 2000-2008

Variables	Análisis independiente de edad materna					Análisis estratificado por edad materna								
	Ca-so	Con-trol	OR	IC	X ² (p)	Madre hasta 34 años				Madre de 35 años o más				Análisis conjunto de los estratos
						Ca-so	Con-trol	OR-(IC)	X ² (p) LE (p)	Ca-so	Con-trol	OR-(IC)	LE (p)	OR ponderado (MH)IC, X ² MH, (p)
Antecedentes de cardiopatía congénita	36	5	7.71	2.84-22.71	23.92-(0.000)	22	3	11,73 (3,28-49,96)	X ² 24,03 (0,000)	14	2	2,23 (0,45-14,94)	(0,237-0,366)	6,45(2,72-22,73) 20,11(0,000)
Antecedentes de cromosopatías	23	9	2.67	1.22-5.87	6.44 (0.017)	18	6	4,65 (1,70-13,35)	X ² 12,05 (0,000)	5	3	0,48 (0,09-2,68)	(0,270-0,387)	2,57(1,22-7,10) 6,15(0,013)
Antecedentes de anomalías extracardíacas	18	0	Indef.	Indef.	18.51 (0.000)	11	0	Indef.	LE (0,000-0,000)	7	0	Indef.	(0,153-0,353)	OR(MH)- Indef. 15,21(0,000)
Consanguinidad parental	12	2	6.19	1.37-27.88	7.30 (0.012)	8	2	5,96 (1,16-41,05)	LE(0,013-0,018)	4	0	Indef.	(0,347-0,574)	7,13(1,35-44,81) 6,09(0,013)
N	329	329				202	291			127	38			658

Leyenda: ne -no evaluable, nc- no corresponde, *-no confiable, indef.-indefinido, OR-Odds Ratio, IC-intervalo de confianza, x₂ji cuadrado, LE-límite exacto.

Fuente: Formulario de trabajo.

Tabla 24. Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas a través de una regresión logística binaria. Villa Clara 2000-2008

Tabla de clasificación ^a

Observado			Pronosticado		
			Grupo de pertenencia		Porcentaje correcto
			Casos	Controles	
Paso 1	Grupo de pertenencia	Casos	235	94	71,4
		Controles	49	280	85,1
	Porcentaje global				78,3

a. El valor de corte es ,500

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	Edadpaternamayor50	,312	,406	,592	1	,442	1,366	,617	3,026
	antecedcc	-1,444	,544	7,058	1	,008	,236	,081	,685
	Antcrom	-,426	,478	,795	1	,373	,653	,256	1,666
	Hipertermia	-,280	,398	,496	1	,481	,756	,347	1,647
	Anemia	-3,268	1,038	9,910	1	,002	,038	,005	,291
	Tabletasantic	-1,141	,559	4,166	1	,041	,320	,107	,956
	Habfumar	-1,065	,272	15,363	1	,000	,345	,202	,587
	Bebidaalcoh	-1,796	,843	4,535	1	,033	,166	,032	,867
	Habitocafe	-,528	,284	3,461	1	,063	,590	,338	1,029
	AntecAE	,075	,409	,033	1	,855	1,077	,483	2,404
	Consanguinidad	-,865	,852	1,029	1	,310	,421	,079	2,238
	HiDiabeticas	-1,235	,394	9,805	1	,002	,291	,134	,630
	Isoimmunización	-,952	,756	1,586	1	,208	,386	,088	1,698
	Asma	-,736	,676	1,186	1	,276	,479	,127	1,801
	HTA	-,517	,482	1,152	1	,283	,596	,232	1,533
	Virales	-,519	,377	1,893	1	,169	,595	,284	1,246
	Bacterianas	-,171	,462	,138	1	,711	,842	,341	2,084
	BajoPeso	-2,186	,653	11,194	1	,001	,112	,031	,404
	MadreAdolescent	-,921	,477	3,730	1	,053	,398	,156	1,014
	EdadMatAvanz	-,388	,276	1,982	1	,159	,678	,395	1,164
Radiaciones	-,421	,397	1,126	1	,289	,656	,301	1,429	
Constante	1,247	,131	90,908	1	,000	3,479			

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edadpaternamayor50, antecedcc, Antcrom, Hipertermia, Anemia, Tabletasantic, Habfumar, Bebidaalcoh, Habitocafe, AntecAE, Consanguinidad, HiDiabeticas, Isoimmunización, Asma, HTA, Virales, Bacterianas, BajoPeso, MadreAdolescent, EdadMatAvanz, Radiaciones.

Tabla 25. Cardiopatías congénitas según forma de presentación, considerando el mecanismo genético. Villa Clara 2000-2008.

Mecanismo genético y molecular	Total	Total %	Aisladas	Asociadas	Asociadas %
1. Anomalías de la migración del Ectomesénquima	91	14,5	22	69	75,8
2 Anomalías del flujo hemático intracardiaco izquierdo o derecho	328	52,3	81	247	75,3
3. Anomalías de la matriz extracelular	38	6,1	7	31	81,6
4. Anomalías de la muerte celular	66	10,5	21	45	68,2
5. Crecimiento direccional anómalo	15	2,4	2	13	86,7
6. Anomalías del situs	6	1,0	0	6	100,0
7. No conocido	83	13,2	21	62	74,7
Total Defectos	627	100	154	473	75,4

Fuente: Formulario de trabajo.

**Tabla 26. Clasificación de las Cardiopatías congénitas según mecanismo genético.
Villa Clara 2000-2008**

Mecanismo Genético	Cardiopatías Congénitas	N	% del grupo
I-Anomalías de la migración del ectomesénquima Subtotal: 91(14,5%)	TGV	22	24,2
	T. de Fallot	14	15,4
	DEVD	11	12,1
	Tronco arterioso común	9	9,9
	H. tronco arteria pulmonar	8	8,8
	CIV subaórtico	6	6,6
	Atresia pulmonar con CIV	6	6,6
	Hipoplasia del arco Ao	5	5,5
	Arco Ao derecho	4	4,4
	Interrupción arco Ao Tipo B	4	4,4
	Ventana aorto pulmonar	1	1,1
	Doble arco Ao	1	1,1
	II-Anomalías del flujo hemático intracardiaco Subtotal: 328 (52,3%)	CIV PM	108
CIA OS		81	24,7
EP		42	12,8
CoAo		33	10,1
HCI		20	6,1
E. tricuspídea		11	3,4
EAo		10	3,0
Estenosis mitral		6	1,8
Interrupción arco Ao Tipo A		5	1,5
Atresia mitral		4	1,2
HCD		4	1,2
Atresia tricuspídea		4	1,2
III-Anomalías de la matriz extracelular Subtotal: 38 (6,1%)	Canal AV	26	68,4
	CIV de entrada	4	10,5
	Displasia valvular mitral	3	7,9
	Displasia valvular pulmonar	2	5,3
	Atresia pulmonar sin CIV	2	5,3
	Displasia valvular tricuspídea	1	2,6
IV-Anomalías en la muerte Celular Subtotal: 66 (10,5%)	CIV muscular	44	66,7
	PVCSI	14	21,2
	PVCII	5	7,6
	Anomalia de Ebstein	3	4,5
V-Crecimiento direccional anómalo Subtotal: 15 (2,4 %)	DAVP	6	40,0
	Origen anómalo de arteria subclavia derecha	6	40,0
	Corazón triatrium	1	6,7
	Corazón univentricular	1	6,7
	Ausencia de vena cava inferior	1	6,7
VI-Anomalías del situs Subtotal: 6 (1,0 %)	Situs inversus	5	83,3
	Dextrocardia	1	16,7
VII-No clasificadas Subtotal: 83 (13,2 %)	Varias (Anexo 19)	83	100
Total de defectos		627	100

Fuente: Formulario de trabajo

Leyenda: Ver abreviaturas

Tabla 27. Factores de riesgo asociados a los defectos cardíacos debidos a anomalías de la migración del ectomesénquima. Villa Clara 2000-2008

Análisis independiente de edad materna						Análisis estratificado por edad materna								
Variables	Caso	Control	OR	IC	X ² (p) LE (p)	Madre hasta 34 años				Madre de 35 años o más				Análisis conjunto de los estratos OR ponderado (MH) IC, X ² MH, (p)
						Caso	Control	OR -IC	X ² (p) LE (p)	Caso	Control	OR-IC	X ² (p) LE (p)	
Edad materna de 35 años o más	20	38	3,33	1,70-6,50	X ² 15,39 (0,000)	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Edad materna hasta 18 años	12	8	8,92	3,21-25,23	LE(0,000-0,000)	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Diabetes	12	11	6,42	2,50-16,60	LE (0,000-0,000)	5	6	5,79 (1,45-22,74)	LE (0,009-0,009)	2	5	0,73 (0,09-4,99)	LE(0,542-1,000)	2,35 (0,83-8,18) 2,50(0,113)
Asma bronquial	5	4	6,66	1,50-30,55*	LE (0,008-0,008)	2	3	4,36 (0,49-33,30)	LE (0,139-0,139)	3	1	6,53 (0,53-176,10*)	LE (0,113-0,113)	5,29(1,05-25,01) 4,13(0,042)
Infecciones virales	10	16	3,49	1,50-8,08	LE (0,031-0,042)	7	11	4,57 (1,49-13,72)	LE (0,005-0,005)	3	5	1,16 (0,19-6,65)	LE (0,569-1,000)	2,75(1,14-7,64) 5,10(0,023)
Infecciones bacterianas	9	12	4,17	1,54-11,23	LE (0,003-0,003)	3	8	2,47 (0,50-10,79)	LE (0,178-0,178)	6	4	3,64 (0,74-18,73)	LE (0,069-0,078)	3,04(1,02-8,49) 3,99(0,045)
Anemia	6	1	32,80	3,82-736,01*	LE (0,000-0,000)	3	1	20,23(1,82-516,80*)	LE (0,008-0,008)	3	0	Indef.	LE (0,036-0,036)	35,64(3,02-647,42) 13,70(0,000)
Antec de aborto espontáneo	12	14	5,00	2,19-11,39	X ² 17,34 (0,000)	8	8	7,45(2,37-23,47)	LE (0,000-0,000)	4	6	1,33 (0,27-6,50)	LE (0,474-0,724)	3,49(1,56-10,16) 9,30(0,002)
Bajo peso materno	10	3	19,40	4,73-92,03*	LE (0,000-0,000)	5	3	11,71(2,32-64,65)	LE (0,001-0,001)	5	0	Indef.	LE (0,003-0,003)	20,68(3,94-82,66) 22,64(0,000)
Antibióticos	9	12	4,17	1,54-11,23	LE (0,003-0,003)	3	8	2,47 (0,50-10,79)	LE (0,178-0,178)	6	4	3,64 (0,74-18,73)	LE (0,069-0,078)	3,04(1,02-8,49) 3,99(0,045)
Tabletas anticonceptivas	6	5	6,48	1,91-21,91*	LE (0,001-0,001)	4	4	6,83 (1,37-34,10)	LE (0,014-0,014)	2	1	4,11 (0,26-123,33*)	LE (0,270-0,270)	5,79(1,49-24,91) 7,22(0,007)
Exposición a radiaciones	11	12	5,28	2,05-13,60	LE (0,000-0,000)	7	6	8,53 (2,42-30,52)	LE (0,000-0,000)	4	6	1,33 (0,27-6,50)	LE (0,474-0,724)	3,46(1,48-10,84) 8,24(0,004)
Hipertermia	8	14	3,10	1,13-8,35	LE (0,018-0,018)	4	10	2,68 (0,67-9,87)	LE (0,108-0,108)	4	4	2,13 (0,38-12,02)	LE (0,270-0,427)	2,42(0,84-6,89) 2,53(0,111)
Hábito de fumar	34	37	8,39	4,46-15,83	X ² 60,31 (0,000)	19	27	6,88 (3,20-14,83)	X ² 34,46 (0,000)	15	10	8,40 (2,10-35,88)	X ² 12,45 (0,000)	7,31(3,75-13,98) 43,43(0,000)
Hábito de tomar café	21	34	4,05	2,06-7,94	X ² 21,12 (0,000)	14	28	4,11 (1,84-9,13)	X ² 15,72 (0,000)	7	6	2,87 (0,69-12,28)	LE (0,092-0,111)	3,69(1,88-7,49) 15,87(0,000)
Antecedente Cardiopatía congénita	14	5	17,45	5,56-58,21*	LE (0,000-0,000)	9	3	23,35 (5,45-114,58*)	LE (0,000-0,000)	5	2	6,00(0,87-51,06*)	LE (0,041-0,041)	12,75(4,72-52,34) 32,08(0,000)
N	66	329				46	291			20	38			Casos 66 Controles 329
Gemelares	4 (6,1%)		Población 836/ 74619= 1,12% Prueba comparación p=0,0072			4	8,7			0	-			

Legenda: ne -no evaluable, nc- no corresponde, *-no confiable, indef.-indefinido, OR-Odds Ratio, IC-intervalo de confianza, x₂ji cuadrado, LE-límite exacto.
Fuente: Formulario de trabajo.

Tabla 28. Factores de riesgo asociados a los defectos cardíacos debidos a anomalías del flujo hemático intracardiaco. Villa Clara 2000-2008

Análisis independiente de edad materna						Análisis estratificado por edad materna								
Variables	Caso	Control	OR	IC	X ² (p) LE (p)	Madre hasta 34 años				Madre de 35 años o más				Análisis conjunto de los estratos
						Caso	Control	OR -IC	X ² (p) LE (p)	Caso	Control	OR-IC	X ² (p) LE (p)	OR ponderado (MH) IC, X ² MH, p)
Edad materna de 35 años o más	88	38	5,22	3,32-8,25	X ² 61,85 (0,000)	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Edad materna hasta 18 años	17	8	3,41	1,36-8,79	X ² 8,72 (0,003)	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Diabetes	40	11	6,53	3,14-13,89	X ² 35,09 (0,000)	18	6	7,63 (2,77-22,13)	X ² 23,16 (0,000)	22	5	2,23 (0,71-7,44)	X ² 2,28 (0,131)	4,29(2,22-10,57) 18,90(0,000)
Hipertensión arterial	19	9	3,41	1,43-8,32	X ² 9,72 (0,001)	10	6	3,96 (1,29-12,56)	LE (0,007-0,010)	9	3	1,35 (0,31-6,72)	LE (0,475-1,000)	2,59(1,11-7,25) 4,84(0,027)
Asma bronquial	11	4	4,34	1,26-16,38*	X ² 7,25 (0,007)	7	3	5,46 (1,25-27,13)	LE (0,011-0,011)	4	1	1,78 (0,18-43,37)	LE (0,518-1,000)	3,88(1,16-17,07) 4,97(0,025)
Infecciones virales	34	16	3,63	1,88-7,09	X ² 18,32 (0,000)	14	11	3,07 (1,27-7,50)	X ² 7,84 (0,005)	20	5	1,97 (0,62-6,61)	X ² 1,58 (0,208)	2,55(1,29-5,36) 7,55(0,005)
Infecciones bacterianas	17	12	2,25	0,99-5,12	X ² 4,55 (0,032)	11	8	3,27(1,18-9,17)	X ² 6,79 (0,009)	6	4	0,63 (0,14-2,87)	LE (0,358-0,490)	1,86(0,84-4,87) 2,31(0,128)
Anemia	35	1	63,08	9,18-1248,88*	X ² 53,07 (0,000)	12	1	29,49(3,93-614,01*)	LE (0,000-0,000)	23	0	Indef.	X ² 12,21 (0,000)	54,44(6,19-8,77) 31,29(0,000)
Antecedente de aborto espontáneo	36	14	4,48	2,26-8,97	X ² 23,87 (0,000)	10	8	2,95 (1,04-8,42)	X ² 3,35 (0,020)	26	6	2,27 (0,78-6,90)	X ² 2,74 (0,098)	2,57(1,24-5,52) 6,71(0,009)
Bajo peso materno	30	3	17,43	5,00-72,65*	X ² 38,32 (0,000)	13	3	10,67 (2,78-48,05)	LE (0,000-0,000)	17	0	Indef.	X ² 8,53 (0,003)	16,87(3,92-60,61) 25,21(0,000)
Antihipertensivos	18	9	3,22	1,34-7,90	X ² 8,58 (0,003)	9	6	3,53 (1,12-11,45)	LE (0,016-0,020)	9	3	1,35 (0,31-6,72)	LE (0,475-1,000)	2,39(0,99-6,68) 3,77(0,052)
Antibióticos	17	12	2,25	0,99-5,12	X ² 4,55 (0,032)	11	8	3,27 (1,18-9,17)	X ² 6,79 (0,009)	6	4	0,63 (0,14-2,87)	LE (0,358-0,490)	1,86(0,84-4,87) 2,31(0,128)
Tabletas anticonceptivas	12	5	3,61	1,32-10,93	X ² 6,97 (0,008)	5	4	3,23 (0,74-14,62)	LE (0,079-0,126)	7	1	3,24 (0,38-72,55)	LE (0,238-0,433)	3,79(1,11-12,72) 4,68(0,030)
Exposición a radiaciones	35	12	5,08	2,47-10,64	X ² 25,85 (0,000)	16	6	4,80 (1,70-14,15)	X ² 11,90 (0,000)	19	6	1,49 (0,50-4,64)	X ² 0,60 (0,438)	2,75(1,37-6,33) 8,31(0,003)
Hipertermia	31	14	3,75	1,87-7,62	X ² 17,36 (0,000)	14	10	3,39 (1,37-8,50)	X ² 8,97 (0,002)	17	4	2,06 (0,59-7,91)	X ² 1,53 (0,216)	2,80(1,37-6,15) 8,38(0,003)
Hábito de fumar	100	37	6,75	4,28-10,67	X ² 84,27 (0,000)	45	27	5,18 (2,93-9,17)	X ² 40,59 (0,000)	55	10	4,81 (1,93-12,25)	X ² 14,31 (0,000)	5,06(3,15-8,18) 52,81(0,000)
Hábito de tomar café	67	34	3,88	2,40-6,28	X ² 36,53 (0,000)	33	28	3,20 (1,77-5,77)	X ² 17,98 (0,000)	34	6	3,42 (1,20-10,23)	X ² 6,54 (0,010)	3,26(1,96-5,41) 23,17(0,000)
Ingestión de alcohol	11	2	8,73	1,81-57,68	X ² 11,18 (0,000)	5	1	11,60 (1,30-265,11*)	LE (0,011-0,011)	6	1	2,74 (0,31-62,58)	LE (0,313-0,674)	5,52(1,25-46,78) 5,33(0,020)
Antecedente cardiopatía	28	5	9,60	3,65-25,28	LE (0,000-0,000)	15	3	12,52 (3,32-55,51*)	X ² 24,18 (0,000)	13	2	3,16 (0,63-21,48)	LE (0,104-0,147)	6,99(2,87-25,76) 20,35(0,000)
Antecedente cromosomopatías	17	9	3,02	1,24-7,49	X ² 7,48 (0,006)	13	6	5,28 (1,82-15,99)	X ² 13,11 (0,000)	4	3	0,56 (0,10-3,37)	LE (0,360-0,433)	2,71(1,25-8,23) 6,27(0,012)
Consanguinidad parental	8	2	6,26	1,22-43,07	X ² (0,011-0,017)	5	2	5,78 (0,98-43,60*)	LE (0,031-0,031)	3	0	Indef.	LE (0,333-0,552)	7,32(1,20-47,82) 5,04(0,024)
N	217	329				130	291			87	38			Casos 217 Controles 329
Gemelares	15 (6,9%)		Población 836/ 74619= 1,12% Prueba comparación p=0,0000			10	7,7			5	5,7			

Legenda: ne -no evaluable, nc- no corresponde, *-no confiable, indef.-indefinido, OR-Odds Ratio, IC-intervalo de confianza, x₂ji cuadrado, LE-límite exacto. Fuente: Formulario de trabajo.

Tabla 29. Factores de riesgo asociados a los defectos cardíacos debidos a anomalías de la muerte celular programada. Villa Clara 2000-2008.

Análisis independiente de edad materna						Análisis estratificado por edad materna								
Variables	Caso	Con- trol	OR	IC	X ² (p) LE (p)	Madre hasta 34 años				Madre de 35 años o más				Análisis conjunto de los estratos OR ponderado (MH) IC, X ² MH, (p)
						Caso	Con- trol	OR-(IC)	X ² (p) LE (p)	Caso	Con- trol	OR-(IC)	LE (p)	
Edad materna de 35 años o más	27	38	5,91	3,09-11,31	X ² 38,44 (0,000)	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Diabetes	14	11	8,43	3,36-21,31	LE (0,000-0,000)	6	6	9,83 (2,59-37,41)	(0,000-0,000)	8	5	2,78 (0,69-11,66)	X ² 2,64 (0,104)	4,66(2,00-14,96) 12,62(0,000)
Hipertensión arterial	7	9	4,53	1,45-13,97*	LE (0,006-0,006)	5	6	7,92 (1,95-31,72)	(0,003-0,003)	2	3	0,93 (0,10-7,64)	LE (0,660-1,000)	3,19(1,14-13,78) 4,87(0,027)
Infecciones virales	17	16	7,39	3,28-16,71	X ² 34,26 (0,000)	7	11	6,36 (2,03-19,62)	(0,001-0,001)	10	5	3,88 (1,00-15,83)	X ² 4,99 (0,025)	4,92(2,15-12,53) 15,51(0,000)
Infecciones bacterianas	6	12	2,83	0,90-8,56	LE (0,048-0,048)	2	8	2,14 (IC no válido)	(0,292-0,292)	4	4	1,48 (0,27-8,05)	LE (0,439-0,709)	1,72(0,49-5,99) 0,46(0,498)
Anemia	10	1	63,08	8,05-1344,38*	LE (0,000-0,000)	4	1	37,42 (3,75-908,00*)	(0,000-0,000)	6	0	Indef.	LE (0,003-0,003)	74,31(5,74-1119,66) 23,05(0,000)
Antecedente de aborto espontáneo	7	14	2,86	1,11-7,41	X ² 5,08 (0,024)	1	8	1,04 (IC no válido)	(0,645-1,000)	6	6	1,52 (0,37-6,34)	LE (0,365-0,533)	1,38(0,42-4,37) 0,09(0,760)
Bajo peso materno	8	3	16,10	3,73-79,32*	LE (0,000-0,000)	2	3	5,82 (0,65-44,99*)	(0,091-0,091)	6	0	Indef.	LE (0,003-0,003)	17,37(2,26-61,96) 11,00(0,000)
Tabletas anticonceptivas	5	5	5,68	1,59-20,26	LE (0,038-0,038)	1	4	2,11 (IC no válido)	(0,435-0,435)	4	1	6,43 (0,61-161,14*)	LE (0,090-0,151)	4,09(0,74-17,75) 2,21(0,137)
Exposición a radiaciones	10	12	5,08	1,92-13,40	LE (0,000-0,000)	2	6	2,88 (0,38-16,76)	(0,207-0,207)	8	6	2,25 (0,58-8,81)	X ² 1,76 (0,184)	2,41(0,81-7,26) 2,31(0,128)
Hábito de fumar	28	37	6,50	3,40-12,46	X ² 43,18 (0,000)	8	27	2,90 (1,09-7,52)	(0,021-0,036)	20	10	8,00 (2,30-29,27)	X ² 14,26 (0,000)	6,50(2,11-8,69) 18,21(0,000)
Hábito de tomar café	24	34	5,48	2,81-10,69	X ² 33,16 (0,000)	13	28	5,55 (2,35-13,08)	(0,000-0,000)	11	6	3,67 (1,01-13,84)	X ² 5,01 (0,025)	4,72(2,39-9,96) 22,15(0,000)
Antecedente cardiopatía congénita	10	5	12,46	3,72-43,88*	LE (0,000-0,000)	4	3	12,39 (2,21-73,87*)	(0,003-0,003)	6	2	5,14 (0,82-40,95*)	LE (0,048-0,058)	7,36(2,27-33,15) 12,32(0,000)
N	62	329				35	291			27	38			Casos- 62 Controles-329
Gemelares	5 (8,1%)		Población 836/ 74619= 1,12% Prueba comparación p=0,0007			3	8,6			2	7,4			

Leyenda: ne -no evaluable, nc- no corresponde, *-no confiable, indef.-indefinido, OR-Odds Ratio, IC-intervalo de confianza, x₂ji cuadrado, LE-límite exacto.

Fuente: Formulario de trabajo.

Tabla 30. Factores de riesgo asociados a la persistencia del conducto arterioso con mecanismo genético y molecular no conocido. Villa Clara 2000-2008

Análisis independiente de edad materna						Análisis estratificado por edad materna								
Variables	Caso	Control	OR	IC	X ² (p) LE (p)	Madre hasta 34 años				Madre de 35 años o más				Análisis conjunto de los estratos
						Caso	Control	OR-(IC)	X ² (p) LE (p)	Caso	Control	OR-(IC)	LE (p)	OR ponderado (MH) IC, X ² MH, (p)
Edad materna de 35 años o más	23	38	5,68	2,87-11,27	X ² 33,3 (0,000)	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Edad materna hasta 18 años	8	8	6,98	2,25-21,71	LE (0,000-0,000)	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Edad paterna mayor 50	8	16	3,40	1,25-9,05	LE (0,011-0,011)	4	13	3,17 (0,81-11,48)	(0,068-0,068)	4	3	2,46 (0,40-15,84)	LE(0,234-0,409)	2,84(0,98-8,36) 3,60(0,057)
Diabetes	10	11	6,57	2,41-17,86	LE (0,000-0,000)	5	6	9,13 (2,23-37,03)	(0,001-0,001)	5	5	1,83 (0,39-8,71)	LE(0,297-0,481)	3,64(1,45-12,94) 7,46(0,006)
Infecciones virales	8	15	3,64	1,46-9,06	LE (0,011-0,011)	2	10	2,60 (0,00-13,99)	(0,225-0,225)	6	5	2,33 (0,52-10,60)	LE(0,175-0,303)	1,95(0,65-6,21) 1,19(0,276)
Bajo peso materno	5	3	11,09	2,22-60,76*	LE (0,001-0,001)	2	3	6,62 (0,74-51,57*)	(0,074-0,074)	3	0	Indef.	LE(0,049-0,049)	13,54(1,67-60,92) 7,51(0,006)
Tabletas anticonceptivas	9	5	12,96	3,75-46,88	LE (0,000-0,000)	7	4	20,93 (5,01-92,92*)	(0,000-0,000)	2	1	3,52 (0,23-104,92*)	LE(0,316-0,550)	11,60(4,16-61,10) 24,75(0,000)
Exposición a radiaciones	7	12	3,93	1,32-11,45	LE (0,009-0,009)	3	6	5,09 (0,95-24,74)	(0,045-0,045)	4	6	1,12 (0,23-5,35)	LE(0,568-1,000)	1,99(0,64-7,12) 1,26(0,262)
Hipertermia	6	14	2,81	0,91-8,33	LE (0,047-0,047)	3	10	3,01 (0,62-12,90)	(0,118-0,118)	3	4	1,27 (0,20-7,29)	LE(0,534-1,000)	1,97(0,60-6,76) 1,01(0,315)
Hábito de fumar	26	37	7,33	3,71-64,51*	X ² 45,84 (0,000)	14	27	8,05 (3,32-19,54)	(0,000-0,000)	12	10	3,05 (0,90-10,58)	X ² 4,09 (0,043)	5,26(2,80-11,79) 27,12(0,000)
Hábito de tomar café	15	34	3,34	1,57-7,03	X ² 12,62 (0,000)	5	28	1,81 (0,56-5,48)	(0,198-0,343)	10	6	4,10 (1,07-16,30)	X ² 5,58 (0,018)	2,64(1,13-5,65) 5,18(0,022)
Antecedente cardiopatía congénita	5	5	6,61	1,59-27,57	LE (0,006-0,006)	2	3	6,62 (0,74-51,57*)	(0,074-0,074)	3	2	2,70 (0,33-25,68)	LE(0,271-0,355)	3,84(0,87-20,66) 2,98(0,084)
N	54	329				31	291			23	38			Casos-54 Controles-329
Gemelares	6 (11,1%)		Población 836/ 74619= 1,12% Prueba comparación p=0,00004			2	6,5			4	17,4			

Leyenda: ne -no evaluable, nc- no corresponde, *-no confiable, indef.-indefinido, OR-Odds Ratio, IC-intervalo de confianza, x₂-ji cuadrado, LE-límite exacto.

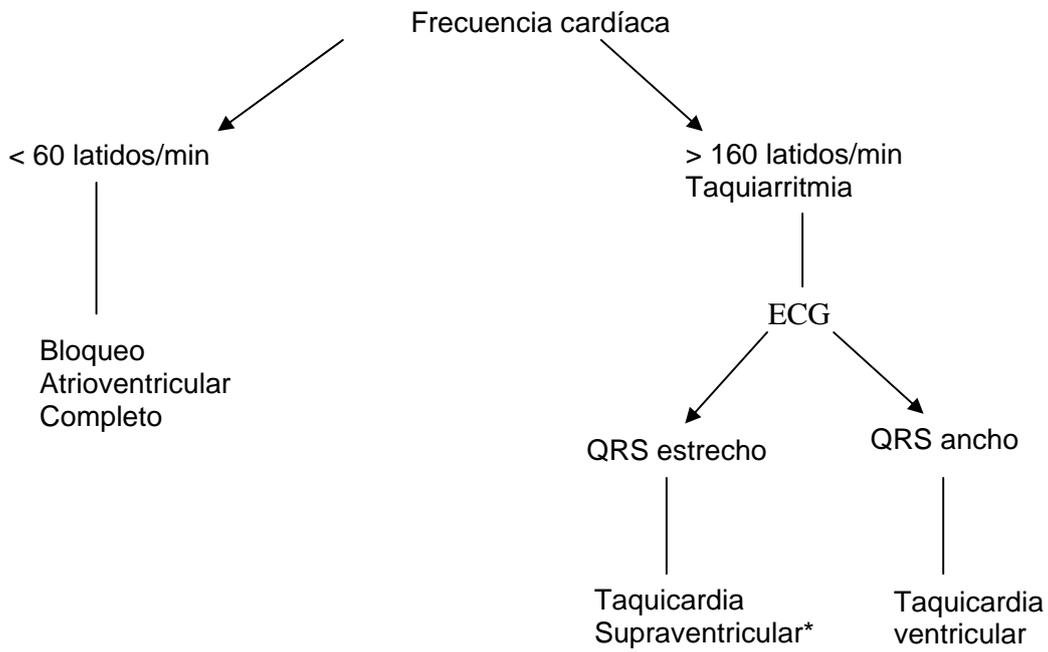
Fuente: Formulario de trabajo

Anexo 1. Protocolo de seguimiento del recién nacido en el que se sospecha la presencia de una cardiopatía congénita. 1997-2008.

Diagnóstico

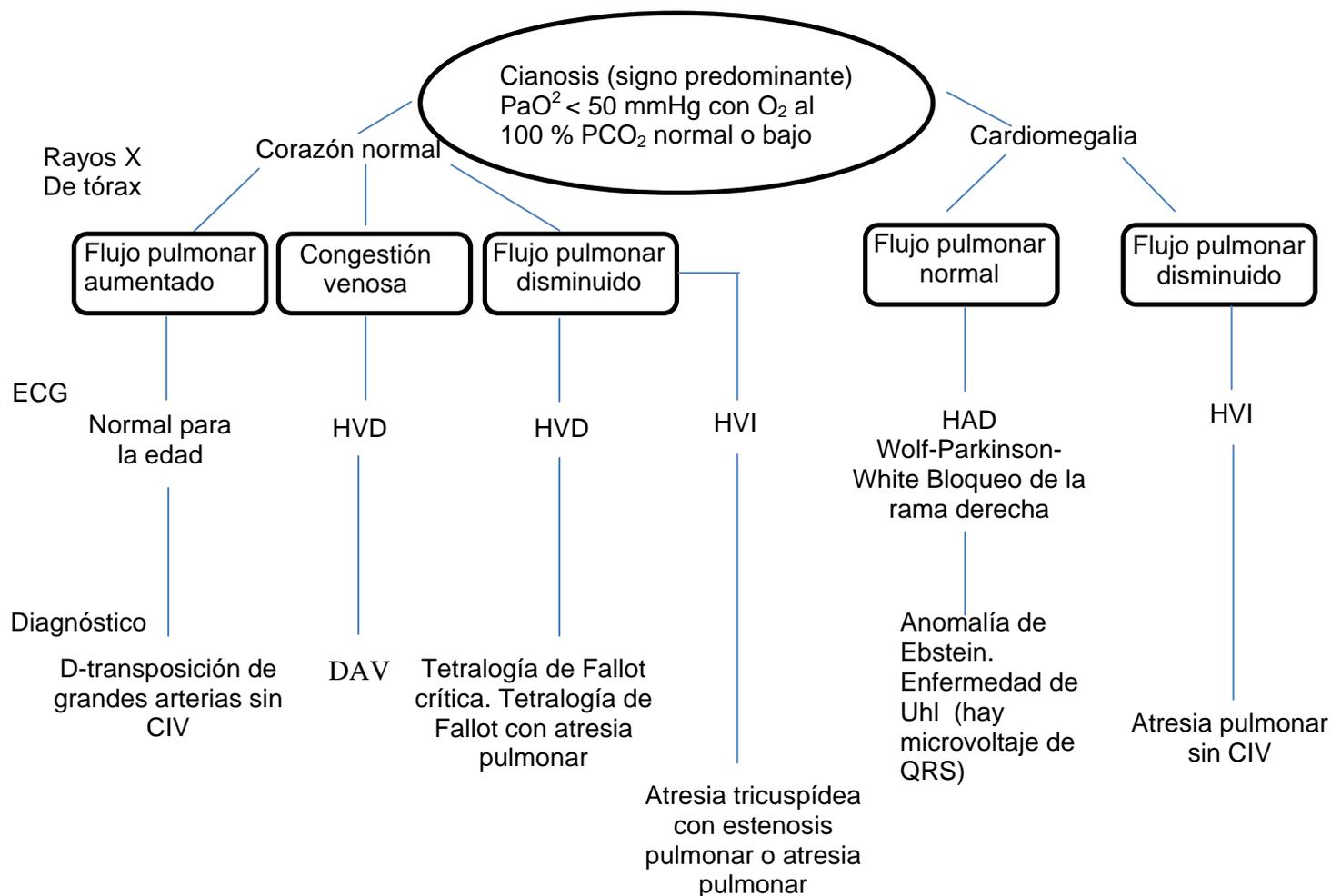
Para lograr una orientación diagnóstica adecuada se utilizan los elementos siguientes:

- 1- Trastornos del ritmo cardíaco (Fig.2).
- 2- Cianosis como síntoma predominante (Fig.3).
- 3- Cianosis e insuficiencia cardíacas (Fig.4).
- 4- Insuficiencia cardíaca sin cianosis (Fig.5).



*S. Wolff Parkinson White (PR< 1,12S, onda delta en posición inicial del QRS)

Fig.2. Enfoque diagnóstico a partir de los trastornos del ritmo cardíaco.



Leyenda: HVD: hipertrofia del ventrículo derecho; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; HAD: hipertrofia de la aurícula derecha; CIV: comunicación interventricular; DAV: drenaje anómalo obstructivo total de venas pulmonares.

Fig. 3. Enfoque diagnóstico de las cardiopatías congénitas cianóticas.

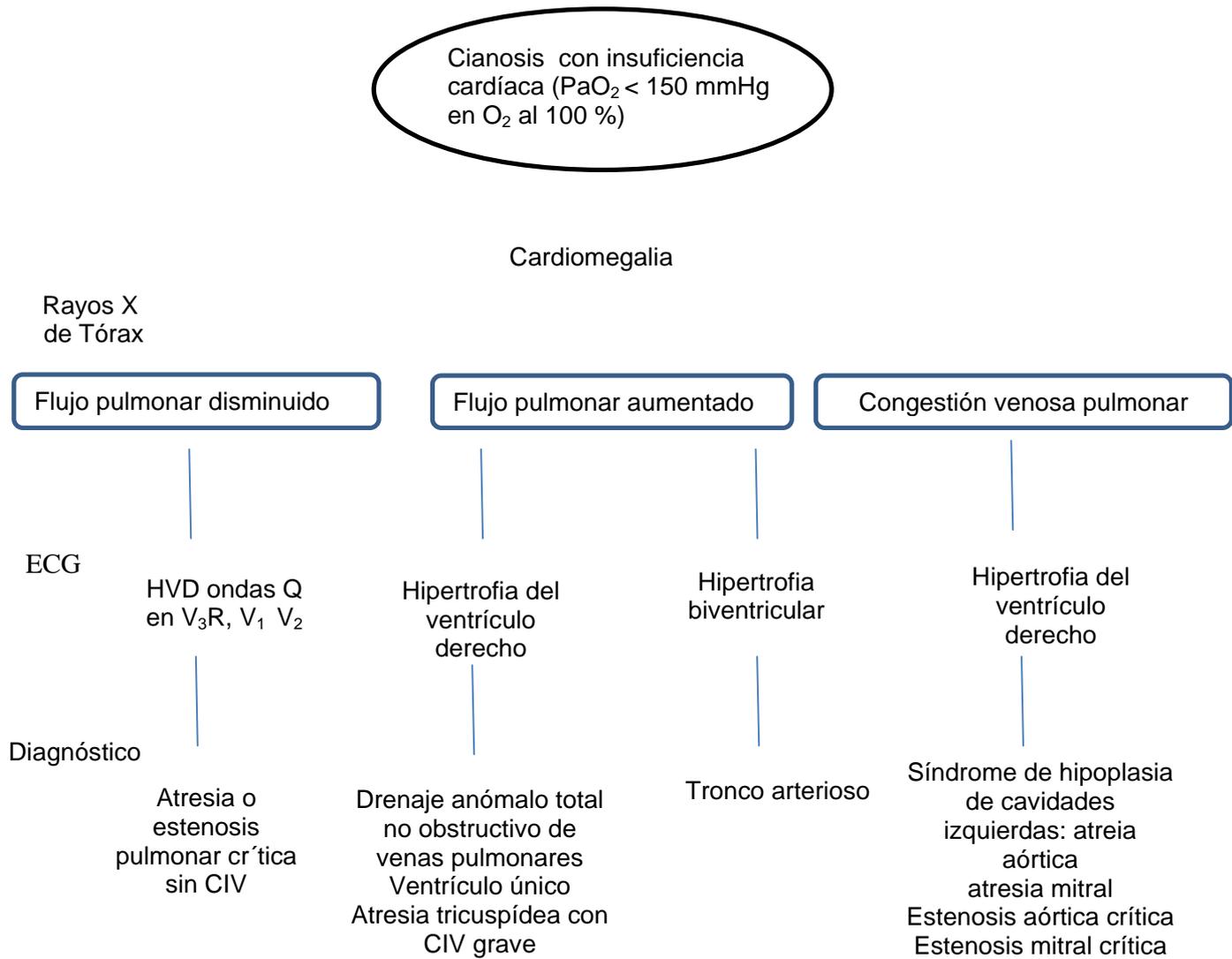
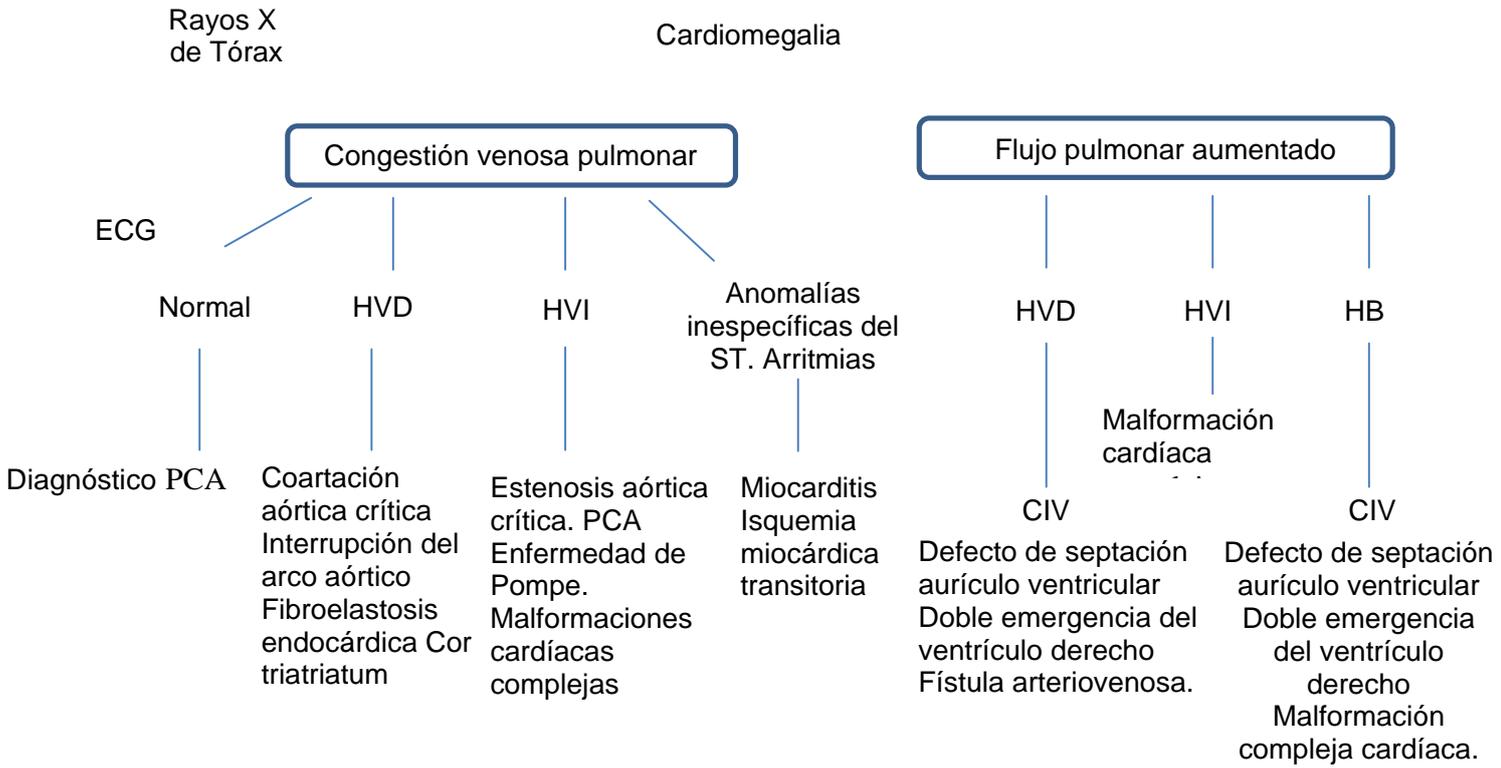


Fig. 4. Enfoque diagnóstico de las cardiopatías congénitas cianóticas con insuficiencia cardíaca.

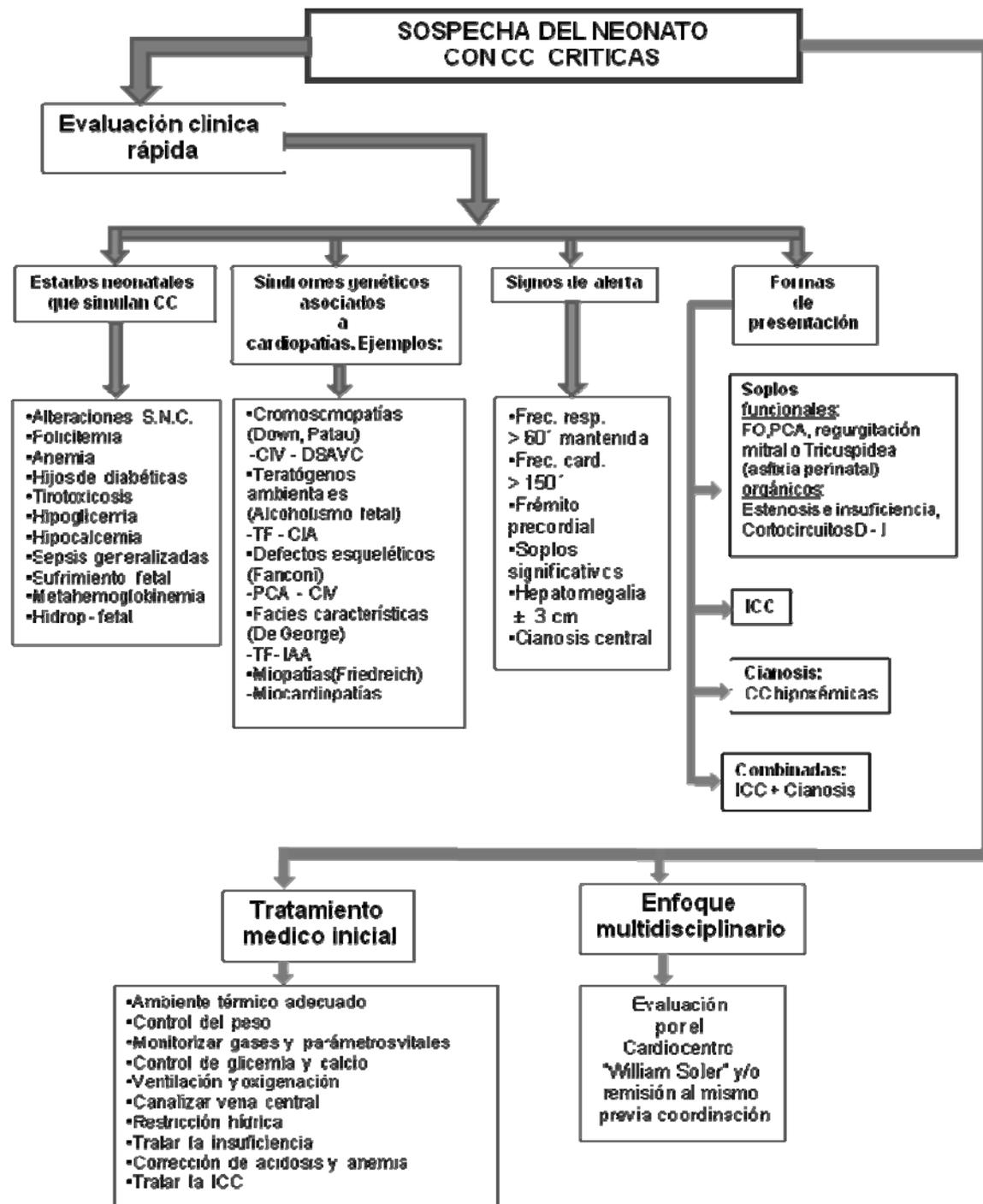
Insuficiencia cardíaca
(sin cianosis)

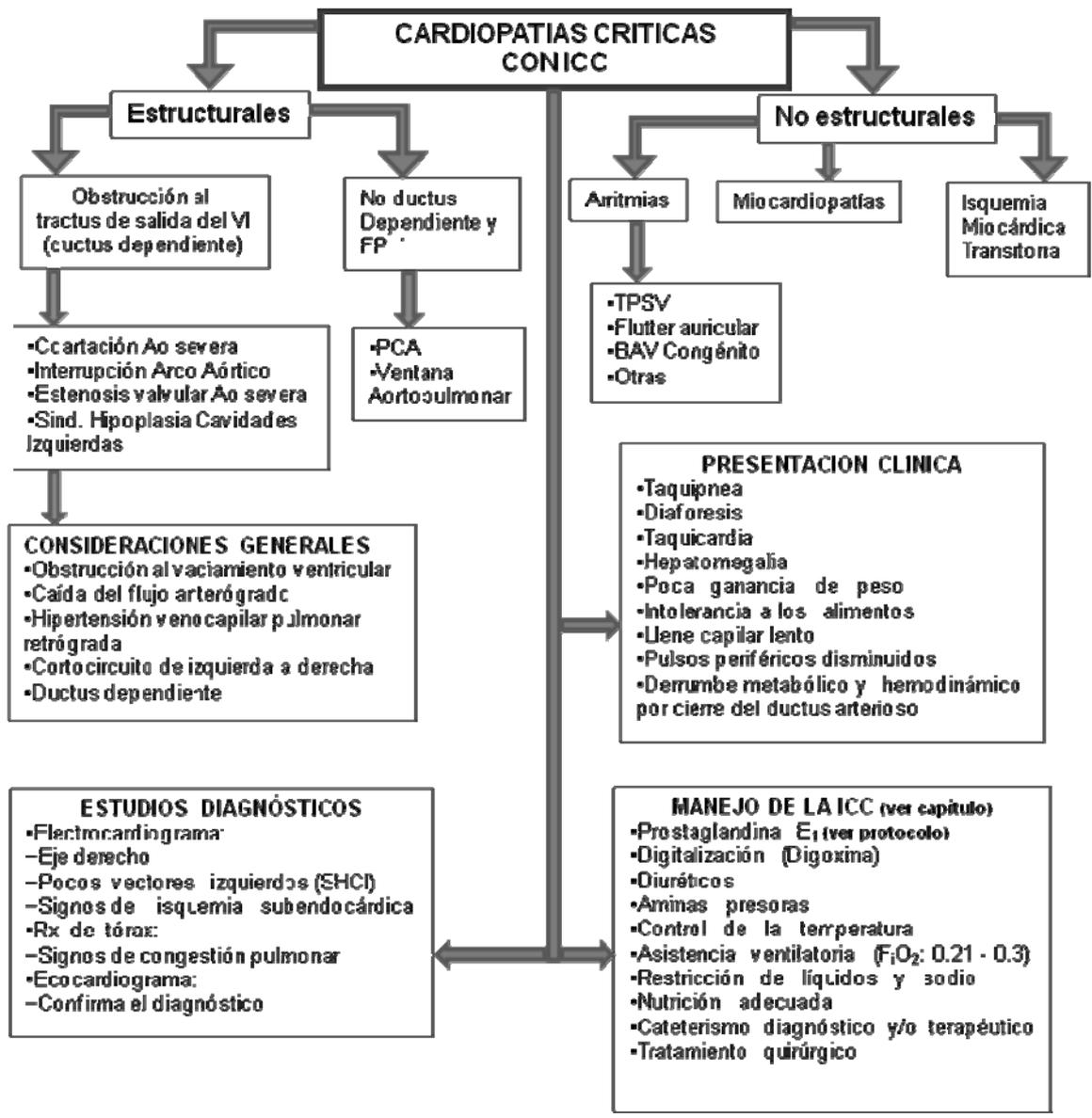


Leyenda: IIVD: hipertrofia del ventrículo derecho; IIVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo IIB: hipertrofia biventricular; PCA: persistencia del conducto arterioso; CIV: comunicación interventricular.

Fig. 5. Enfoque diagnóstico de las cardiopatías con insuficiencia cardíaca sin cianosis.

Anexo 2. Protocolo de seguimiento actual del recién nacido en el que se sospecha la presencia de una cardiopatía congénita.





CARDIOPATIAS CRITICAS HIPOXEMICAS

Con obstrucción al tractus de salida del VD (ductus dependiente)

- TGV con EP
- Fallot extremo
- Estenosis valv. Pulm. severa
- AP + CIV
- AP sin CIV
- AT + AP
- Cardiopatías complejas con AP

Sin obstrucción al tractus de salida del VD y FP normal o '

- TGV sin EP
- Tronco común
- DATVP

PRESENTACION CLINICA

- Cianosis
- Pereza
- Precordio quieto
- Respiración superficial
- Presencia o no de soplos

CONSIDERACIONES GENERALES

- Sangre insaturada que pasa a la circulación sistémica
- Desaturación sistémica severa
- Acidosis metabólica
- Ductus dependiente

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

- Electrocardiograma:
 - Eje derecho
- Rx de tórax
- Evaluar FP pulmonar: normal, ↑ o ↓
- Gasometría arterial:
 - Hipoxemia severa
 - Acidosis
- Ecocardiograma:
 - Confirma el diagnóstico

MANEJO

- Mantener el ductus abierto (prostín: 0.01-0.1 µg/kg/min)
- Tratar la acidosis metabólica
- Ventilación mecánica (f_iO_2 : 0.21 - 0.3)
- Garantizar nutrición adecuada
- Inotrópicos
- Cateterismo diagnóstico y/o terapéutico
- Tratamiento quirúrgico

Anexo 3 Instrumento de la investigación

Datos de identificación

- 1-Título: Estudio clínico, epidemiológico y etiopatogénico de las CC en Villa Clara.
- 2-Grupo: estudio _____ control _____
- 3-Fecha de nacimiento: _____
- 4-Nombre y apellidos de la madre: _____
- 5- Edad _____
- 6- Nombre y apellidos del padre: _____
- 7- Edad _____
- 8-Dirección particular y teléfono _____
- 9-No de HC: _____

A-1 Guía de recolección de datos clínicos

- 1-Destino del producto: -NV (nombre y apellidos) _____
-NM (fetal intermedia o tardía) _____
-AE _____
-IGCG _____
- 2- Tipo de Nacimiento. Simple _____ Gemelar _____ Especificar Si 1 ___ 2 ___ Del mismo sexo
Sexo diferente _____
- 3-Sexo: femenino _____ masculino _____ indeterminado _____
- 4-Edad gestacional (semanas): _____
- 5-Peso (gramos): _____
- 6-Tipo de parto: Eutócico _____ Distócico _____ Tipo: _____
- 7-Puntaje de apgar: 1 min _____ 5 min _____
- 8-Diagnóstico clínico de cardiopatía congénita (describir todos los defectos): _____

- 9-Malformaciones extracardíacas: (describir) _____

- 10-Síntomas y signos clínicos:
 - soplo cardíaco _____
 - dificultad respiratoria _____
 - cianosis _____
 - trastornos del ritmo cardíaco _____
 - insuficiencia cardíaca _____
 - HTPP-RN _____
 - asintomático _____
 - otros _____ Especificar _____
- 11-Complicaciones asociadas _____
- 12- Otras afecciones: _____
- 13-Estadía hospitalaria: siete días o menos: _____ mayor de siete días: _____
- 14- Ecocardiografía prenatal positiva. Fecha _____ Diagnóstico de cardiopatías (describir todos los defectos): _____
- 15-Ecocardiografía postnatal. Fecha _____ Diagnóstico de cardiopatías (describir todos los defectos): _____
- 16-Correlación clínico-imagenológica: total _____ parcial _____ no correlación _____

17-Si fallecido antes de 1 año. Fecha de defunción: _____ Edad _____

18-Necropsia: si _____ no _____ Lugar _____

19- Diagnóstico definitivo de cardiopatías por necropsia (describir todos los defectos): _____

20-Correlación clínico-patológica: total _____ parcial _____ no correlación _____

21-Si Intervención quirúrgica antes de 1 año: Edad _____ Fecha _____ Lugar _____

22- Diagnóstico definitivo de cardiopatías por cirugía (describir todos los defectos): _____

23-Signos clínicos prenatales predictores de CC:

-CIUR: si _____ no _____

-alteraciones del líquido amniótico: aumentado (ILA mayor de 25) _____
disminuido (ILA menor de 8) _____

-imagen de sospecha de CC en cuatro cámaras del US genético _____

- feto grande para su edad gestacional _____

- US del programa de Genética con sospecha de anomalía fetal _____

- hiperémesis gravídica _____

- hidropesía fetal _____

- alteraciones del ritmo cardíaco en US del programa de Genética _____

- alfa-feto proteína alterada: baja (<0,5 MM) _____

Elevada (>2.00 MM) _____

- Diagnóstico prenatal de Cromosomopatías _____ cariotipo _____

A-2- Clasificación de la cardiopatía congénita por el equipo de investigación

1-Por el tipo. Simple ___ Compleja ___ Aislada ___ Asociada ___ A defectos ACV ___ A defectos extra cardiacos _____

2- Por el mecanismo genético y molecular. M1 _____ M2 _____ M3 _____ M4 _____ M5 _____

M6 _____ M7 _____

B-Guía de entrevista para encuesta de factores de riesgo aplicada a las madres.

Edad materna

1- Inferior a 18 años 1-Si _____ 2- No _____ 3- No sabe _____

2- Superior a 35 años 1-Si _____ 2- No _____ 3- No sabe _____

Edad paterna

1- Superior a 50 años.... 1-Si _____ 2- No _____ 3- No sabe _____

Antecedentes genéticos

1-Consanguinidad parental... 1-Si _____ 2- No _____ 3- No sabe _____ Especificar _____

2- Cardiopatías congénitas 1-Si _____ 2- No _____ 3- No sabe _____ Especificar _____

3- Cromosomopatías 1-Si _____ 2- No _____ 3- No sabe _____ Especificar _____

4- Anomalías extracardíacas 1-Si _____ 2- No _____ 3- No sabe _____ Especificar _____

5- Síndromes monogénicos 1-Si _____ 2- No _____ 3- No sabe _____ Especificar _____

Enfermedades maternas no infecciosas

1-Diabetes 1-Si _____ 2- No _____ 3- No sabe _____ Especificar _____

Gestacional ___ Pregestacional ___ Valores Glicemia ___
3- Incompatibilidad sanguínea materno fetal Rh/ABO 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___
4- Asma bronquial 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___
5- Epilepsia 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___
6- Fenilcetonuria 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___
7- Colagenosis 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___
8- HTA crónica 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___
9- Alteraciones de tiroides 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___
10- Otra. 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___

Infecciones en el 1er trimestre del embarazo

1- De etiología viral 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___
2- De etiología bacteriana 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___
3- De etiología parasitaria 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___
4- Otra etiología. 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___

Hipertermia en el 1er trimestre del embarazo

1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar temp máxima ___ Duración ___

Anemia en el 1er trimestre del embarazo

1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Cifra de Hb _____

Anticonceptivos

1- Tabletas anticonceptivas.. 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___
2- DIU... 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar ___
3-Otro 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar _____

Historia de infertilidad

1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Tiempo _____ Especificar si la causa es conocida _____

Hábito de fumar.

1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar cantidad al día _____

Ingestión de bebidas alcohólicas

1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar cantidad al día _____

Hábito de tomar café

1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Especificar cantidad al día _____

Uso de medicamentos durante el 1er trimestre del embarazo

1- Carbonato de litio 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Duración ___ Dosis ___
2- Anfetaminas 1-Si ___ 2- No ___ 3- No sabe ___ Duración ___ Dosis ___

- 3- Progesterona 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 4- Esteroides 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 5- Warfarina 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 6- Vitamina A(10000 UI dia) 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 7- Anticonvulsivantes 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 8- Talidomida 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 9- Levotiroxina 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 10- ASA 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 1- Indometacina 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 12- Vacuna contra la rubeola 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___
- 13- Antibióticos 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 14- Ácido retinoico 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 15- Antihipertensivos 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 16- Propiltiuracilo 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 17- Clomifeno 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___
- 18- Otro 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Duración__ Dosis___ Especificar_____

Gestación múltiple

1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Especificar_____

Antecedentes de aborto espontáneo

1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Numero_____ E.G al evento_____

Malnutrición materna

1-Bajo peso 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Especificar_____

2-Sobrepeso 1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Especificar_____

Anestesia durante el 1er trimestre

1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Especificar_____

Exposición directa a radiaciones durante el 1er trimestre

1-Si ___ 2- No___ 3- No sabe___ Especificar_____

Anexo 4. Cardiopatías congénitas simples y complejas, presentadas con menor frecuencia, según destino del producto. Villa Clara 2000-2008.

Otras cardiopatías	NV		NM		AE		IGCG		total	
	Simple	Compleja								
E. tricuspídea	0	0	0	1	0	0	0	10	0	11
DEVD	0	3	0	0	0	0	2	6	2	9
EAO	1	2	1	0	0	0	0	6	2	8
Tronco arterioso común	2	0	0	2	0	0	0	5	2	7
Interrupción arco Ao tipo A	1	3	0	0	0	0	0	1	1	4
Interrupción arco Ao tipo B	0	3	0	0	0	0	0	1	0	4
Atresia pulmonar con CIV	0	3	0	0	0	0	0	3	1	5
Atresia pulmonar sin CIV	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
H. tronco pulmonar	0	1	0	0	0	0	0	7	0	8
E. mitral	0	0	1	0	0	0	0	5	1	5
Miocardopatía hipertrófica	4	1	0	0	0	0	0	1	4	2
DAVP	1	3	0	0	0	0	0	2	1	5
Origen anómalo subclavia derecha	0	0	1	0	0	0	0	5	1	5
H. arco Ao	0	1	0	0	0	0	0	4	0	5
PVCII	0	2	0	1	0	0	0	2	0	5
HCD	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4
Arco Ao derecho	0	0	0	1	0	0	0	3	1	3
Atresia mitral	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4
Atresia tricuspídea	0	0	0	0	0	0	1	3	1	3
Situs inversus	0	3	0	0	0	0	0	2	0	5
Displasia valvular mitral	0	1	0	0	0	0	0	2	0	3
Anomalía de Ebstein	0	0	0	0	0	0	2	1	2	1
Fibroelastosis endocárdica	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
Acardio	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0
Rabdomiomas cardíacos	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0
Displasia valvular pulmonar	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
H. arterias pulmonares	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Coronaria derecha única	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Doble arco Ao	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Aneurisma de la Ao	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Ventana aorto pulmonar	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Anillo retroesofágico por origen anómalo de arteria umbilical derecha	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Displasia valvular tricuspídea	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Corazón Triatrium	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Ausencia de vena cava inferior	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Dextrocardia	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Corazón univentricular(Atrium ventricular)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Dicéfalo y Duplicidad cardíaca	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
PCA estrecho	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Subtotal	11	32	4	5	1	1	6	91	25	126
Total	43		9		2		97		151	

Fuente: Formulario de trabajo

Leyenda: ver abreviaturas

Anexo 5. Cardiopatías congénitas más frecuentes del estudio asociadas a otros defectos cardíacos según destino del producto. Villa Clara 2000-2008

Defectos cardíacos que aparecen asociados a la cardiopatía específica evaluada				
Cardiopatía	NV	NM	AE	IGCG
CIV	-CIA-20 -PCA-20 -EP-5 -CIA+ PCA-4 -CIA +EP-2 -CoAo-1 -CIA + canal AV-1 -PCA + EP -1 -DEVD-1 -interrupción arco Ao B-1 -atresia pulmonar-1	-E. tricuspídea+ CIA+ PVCII - 1 -tronco arterioso común-1	PVCSI -1	-CIA -1 -CoAo-2 -atresia pulmonar-1 -TGV-1 -E tricuspídea+ CIA +HCI +H. tronco pulmonar-1 -CoAo +CIA -1 -atresia tricuspídea+ HCD+ CIA+origen anómalo subclavia derecha-1 -CoAo +H. tronco pulmonar.-1 -CoAo+ TGV+ displasia tricuspídea+ origen anómalo subclavia derecha-1 -DEVD+E. mitral+ H. arco Ao-1 -EP+ E. tricuspídea+ HCD+ H. tronco pulm.+ PVCSI -1 -E. tricuspídea+ H. arco Ao+TGV-1 -fibroelastosis+EAO-1 -TGV+ Atresia mitral+ EP-1 -atresia tricuspídea+ TGV+ H.arco Ao-1 -TGV+ CoAo -1 -E. mitral+ coronaria única-1 - PVCSI. + canal AV+TGV-1
CIA	-CIV -20 -PCA -10 -CIV+ PCA -4 -EP -3 -CIV+ estenosis pulmonar -2 -DAVP.-1 -interrupción arco Ao B-1 -aneurisma de la Ao-1 -PVCII-1 - CIV +canal AV-1 - PCA + EP + CoAo -1 - CoAo + PCA + PVCII -1	CIV+E. tricuspídea+ PVCII -1	0	-CIV -1 -CoAo -1 - CoAo + CIV -1 -anomalía Ebstein-1 -E. tricuspídea+ CIV +HCD+ H. tronco pulmonar-1 -atresia tricuspídea+ HCD + CIV +origen anómalo subclavia derecha-1 -EP+ CoAo +Displasia valvular pulmonar-1 - PVCSI + CoAo +H.Tronco Pulmonar-1
PCA	-CIV -19 -CIA -10 -EP -4 -CIV + CIA -4 -miocardiopatía-1 -CIV + EP -1 -CIA + EP + CoAo -1 -CIA + CoAo + PVCII -1 -situs inversus+ DEVD + EP + H. Tronco pulmonar+ canal AV-1	0	0	0
EP	-CIV -5 -CIA -3 -PCA -3 -CIA + CIV -3 -situs inversus-1 -EAO-1 -CIV + PCA -1 -CIA + PCA + CoAo -1	0	0	-E. tricuspídea-2 -HCD-1 -CIV +E. tricuspídea+ H. Tronco Pulmonar+ HCD+ PVCSI -1 -DEVD+ H. tronco pulmonar-1 -CIA +Displasia valvular pulmonar+ CoAo -1 -fibroelastosis + CoAo -1 -TGV+ CIV +Atresia mitral-1 - DEVD + CoAo +EAO-1

CoAo	-CIV -1 -CIA + PCA + EP -1 -CIA + PCA + PVCII -1	0	PCA estrecho-1	-HCI.-2 -CIV -2 -PVCSI -2 -CIA -1 -CIV + CIA -1 -Canal AV-1 -miocardiopatía+ t de Fallot-1 - CIV +H. tronco pulmonar-1 -CIA + PVCSI + H. tronco pulmonar-1 -HCI+ DEVD-1 -CIV +TGV+Displasia valvular tricuspídea+ Origen anómalo subclavia derecha-1 -atresia mitral+HCI+ Origen anómalo subclavia derecha -1 -origen anómalo subclavia derecha + PVCII-1 -CIA + EP +Displasia valvular pulmonar-1 -EP +Fibroelastosos endocárdica-1 -EAo+ PVCSI -1 -TGV- CIV -1 -DEVD+EAo+EP-1
Transposición de los grandes vasos	interrupción arco Ao B+ atresia pulmonar con CIV -1 situs inversus+ interrupción arco Ao A-1 TGV+ DEVD-1	0	0	-CIV -1 -CIV +CoA-1 -H. arco Ao+ Displasia valvular mitral-1 -CIV +E. tricuspídea+ H. arco Ao-1 -CIV PM+ atresia mitral+ EP-1 -CoAo + CIV + displasia valvular tricuspídea+ origen anómalo subclavia derecha-1 -PVCSI + canal AV+ atresia pulmonar con CIV + displasia valvular pulmonar-1 -PVCSI+ origen anómalo subclavia derecha-1 -ausencia vena cava inferior+ interrupción arco Ao A+ canal AV+ DAVP+ situs inversus-1 -atresia tricuspídea+ CIV +H. arco Ao-1
canal AV	-t. de Fallot-1 - CIV + CIA -1 - atresia pulmonar sin CIV+ displasia valvular mitral-1	0	0	-TGV+ PVCSI + atresia pulmonar con CIV+displasia valvular pulmonar- 1 -tronco arterioso común-1 -situs inversus+ E. tricuspídea+ H. tronco pulmonar-1 - CoAo -1 - tronco arterioso común +PVCII-1 -atresia tricuspídea+ PVCSI +HCD-1 -TGV+ interrupción arco Ao A+ DAVP+ situs inversus+ ausencia vena cava inferior izquierda.- 1
T. de Fallot	-canal AV-1	0	0	-CoAo + miocardiopatía-1 -arco Ao derecho-1
HCI	-CIV -2 -DAVP -1	0	0	-CoAo -2 -atresia mitral+ EAo-1 -DEVD+ CoAo -1 -DEVD+ EAo-1 - DEVD +DAVP+ E. tricuspídea-1 -interrupción arco Ao B + PVCSI -1 -atresia mitral+ CoAo + origen anómalo subclavia derecha-1
PVCSI	-atresia pulmonar sin CIV-1 - DAVP + PCA + CIV -1	0	CIV-1	-CoAo -2 -E. Ao+ CoAo -1 -TGV+ origen anómalo subclavia derecha-1 -HCI+ interrupción Arco Ao B-1 -EP+H. tronco pulmonar+ CIV+ E. tricuspídea+HCD-1 -canal AV+TGV+ atresia pulmonar con CIV + displasia valvular pulmonar-1 -CIA + CoAo + H. tronco pulmonar -1 -atresia tricuspídea+ canal AV+ HCD-1

Fuente: Formulario de trabajo

Legenda: Ver abreviaturas

Anexo 6. Malformaciones extracardíacas que se asociaron a las cardiopatías según tipo de cardiopatía y destino del producto. Villa Clara 2000-2008.

Malformación extracardíaca principal	NV	NM	AE	IGCG	Total (%)
Ano imperforado	CIA OS-1 CIV PM-1 t.de Fallot-1	0	0	CoAo + CIV PM-1	4(4,7)
Atresia esofágica	CIV PM-3 t.de Fallot-1 PCA-1 CIA OS+ PCA-1	CIV PM-1	0	CIV PM-1 canal AV+ CoAo -1	9(10,5)
Anencefalia	0	0	0	CIV PM-1 CIA OS+ CoAo -1 CIA OS-1	3(3,5)
Encefalocele frontal	0	0	0	DEVD+ EP+ H. tronco pulmonar-1	1(1,2)
Hidrocefalia	0	0	0	CIV subaórtico-1	1(1,2)
Meningocele occipital	0	0	0	CIV PM-1	1(1,2)
Síndromes genéticos	CIA OS (Síndrome de Apert)-1 CIA OS+ PCA (Síndrome de Cornelia de Lange)-1 Miocardiopatía (Síndrome de Smith-Lemli-Opitz)-1	0	0	0	3(3,5)
Malformaciones externas	Interrupción arco Ao (A)-1 CIV PM-1	EAO-1	PVCSI.-1	CIA OS-1 EAO+ CoAo +PVCSI.-1	6(7,0)
Trisomía 21	CIV M-3 canal AV-5 PCA -1 CIA OS -5 CIV PM -2 CIV + PCA -2 CIV subaortico + PCA-1 Atresia pulmonar con CIV M-1 CIA FO +DAVP-1	canal A-V-1	0	canal AV-5 CIV PM-3	30(34,9)
Síndrome nefrotico congénito	Miocardiopatía-1	0	0	0	1 (1,2)
Riñón en herradura	0	CIV M-1	0	- CoAo con holoprosencefalia -1	2(2,3)
Doble arteria renal izquierda	0	0	0	Tronco arterioso común+ doble arco Ao-1	1(1,2)
Agnesia renal bilateral	0	0	0	E. tricuspídea + fibroelastosis-1 E. tricuspídea+ E P-1	1(1,2)
Enfermedad adenomatoidea quística pulmonar	EP+ situs inversus-1	0	0	0	1(1,2)
Trisomía 13	CIA OS+ CIV PM+ PCA -1	0	0	0	1 (1,2)
Trisomía 18	t. de Fallot-1 PCA -1 CoAo-1 CIV PM-1 CIA OS+ CIV M-1	Origen anómalo subclavia derecha-1	0	CIV PM-1 CoAo + CIA OS-1 CoAo +PVCSI-1 CoAo +HCI.-1	10(11,6)
Hidropesía fetal	0	CIV PM-1	PVCSI + CIV PM-1 CoAo-1	- CIV PM-1	4 (4,7)
Hipoplasia tímica	0	Tronco arterioso común+Arco	0	0	1(1,2)

		Ao derecho-1			
Bazo supernumerario	0	0	0	-HCI+DEVD+ CoAo-1 - canal AV-1	2(2,3)
Vesícula biliar hipoplásica	0	0	0	-CIV PM-1	1(1,2)
Genitales ambiguos	0	Acardio-1	0	0	1(1,2)
Feto dicéfalo	0	0	0	Acardio-1	1(1,2)
Asociadas a Malformaciones extracardíacas	43	8	3	32	86

Fuente: Formulario de trabajo

Leyenda: ver abreviaturas

Anexo 7. Presentación de las cardiopatías congénitas en los nacidos vivos según tipo de defecto.

Recién nacidos con cardiopatías congénitas	N	%
CIV PM	40	16,1
CIA OS	20	8,0
CIV M	20	8,0
PCA	19	7,6
CIA OS+ CIV PM	14	5,6
EP	14	5,6
CIV PM+ PCA	11	4,4
CIA OS+ PCA	10	4,0
T. de Fallot	9	3,6
CIA OS+ CIV M	7	2,8
TGV	7	2,8
canal AV	5	2,0
miocardiopatía hipertrófica	4	1,6
CIV PM+ EP	4	1,6
PCA + CIV subaórtico	3	1,2
PCA + EP	3	1,2
CoAo	3	1,2
CIV M+ PCA	3	1,2
CIA + EP	3	1,2
CIA + CIV PM+ PCA	3	1,2
Atresia pulmonar con CIV M	2	0,8
CIA OS+ CIV PM+ EP	2	0,8
Tronco arterioso común	2	0,8
PCA + CIV de entrada	2	0,8
CIV M+ HCI	2	0,8
Atresia pulmonar con CIV+ PVCSI	1	0,4
Atrium ventricular +hipoplasia arco Ao	1	0,4
Atresia pulmonar con CIV PM +interrupción Arco Ao tipo B+ TGV+ CIA OS	1	0,4
canal A-V +atresia pulmonar sin CIV +displasia valvular mitral	1	0,4
PVCSI+DAVP+ PCA + CIV subaórtico	1	0,4
situs inversus con dextrocardia + DEVD + EP y EAo + H. tronco pulmonar + canal AV+ PCA	1	0,4
CIA FO+ DAVP	1	0,4
CIA OS +aneurisma de la Ao	1	0,4
CIA OS +dextrocardia	1	0,4
CIA OS+ CIV M+ PCA	1	0,4
CIA OS + CoAo	1	0,4
CIA OS +interrupción Arco Ao tipo B	1	0,4
CIA OS + PCA + EP + CoAo	1	0,4
CIA OS+ PVCII	1	0,4
CIV de entrada	1	0,4
CIV M+ EP	1	0,4
CIV PM+ CIA OS+ canal AV	1	0,4
CIV PM+ CoAo	1	0,4
CIV PM+ PCA + EP	1	0,4
CIV subaórtico	1	0,4
CoAo + CIA OS+ PCA +PVCII	1	0,4
Corazón triatrium	1	0,4
DAVP	1	0,4
DAVP+ HCI	1	0,4
canal AV + T. de Fallot	1	0,4
DEVD+ CIV PM	1	0,4
DEVD +TGV +interrupción arco Ao tipo A	1	0,4
EAo	1	0,4
EAo + EP	1	0,4
EP + situs inversus	1	0,4
HCI	1	0,4
Interrupción arco Ao tipo A	1	0,4
Interrupción arco Ao tipo B+ CIV PM	1	0,4
Interrupción arco Ao +ventana aorto pulmonar	1	0,4
PCA +miocardiopatía hipertrófica	1	0,4
Rabdomioma cardíaco	1	0,4
Situs inversus +TGV+ interrupción arco Ao tipo A	1	0,4
Total	249	100

Fuente: Formulario de trabajo

Leyenda: ver abreviaturas

Anexo 8. Nacidos vivos que fallecieron, por tipo de cardiopatía, forma de presentación y complicaciones u otras afecciones. Villa Clara 2000-2008.

Defunciones por tipo de cardiopatía congénita	Fallecidos (%) Del total	Aislada	Asociada		complicaciones y afecciones asociadas.
			Otro defecto cardíaco	Malformación extracardiaca	
Cardiopatías congénitas complejas					
Interrupción arco Ao tipo B+ CIV PM	1 (1,8)	0	1	0	sepsis adquirida-1
CIA OS +interrupción arco Ao tipo B	1 (1,8)	0	1	0	
DEVD + TGV +interrupción arco Ao tipo A	1 (1,8)	0	1	0	trastornos metabólicos-1
TGV + interrupción del arco Ao+ situs inversus	1 (1,8)	0	1	0	sepsisadquirida-1
TGV +atresia pulmonar con CIV PM+ interrupción arco Ao tipo B + CIA OS	1 (1,8)	0	1	0	
Interrupción arco Ao + ventana aorto pulmonar	1 (1,8)	0	1	0	
Canal A-V+ atresia pulmonar sin CIV+ displasia valvular mitral	1 (1,8)	0	1	0	
Canal A-V+ T. de Fallot	1 (1,8)	0	1	(T-21)-1	
Canal A-V + CIV PM+ CIA OS	1 (1,8)	0	1	(T.21)-1	
Canal AV + situs inversus con dextrocardia+ DEVD + EP y EAo+ H. tronco pulmonar+ PCA	1 (1,8)	0	1	0	
CoAo + CIA + PCA + EP	1 (1,8)	0	1	0	
CoAo + CIA + PCA +PVCII	1 (1,8)	0	1	0	Sepsis congénita+DBP-1
CoAo + CIV PM	1 (1,8)	0	1	0	trastornos metabólicos-1
CoAo + CIA OS	1 (1,8)	0	1	0	Sepsis adquirida-1
DAVP + CIA FO	1 (1,8)	0	1	(T-21)-1	HTPP-RN-1
DAVP + HCI	1 (1,8)	0	1	0	HTPP-RN-1
PVCSI+ DAVP + PCA + CIV subaórtico	1 (1,8)	0	1	0	
CIV M+ HCI	2 (3,6)	0	2	0	
CIA OS + PCA	1 (1,8)	0	1	0	HTPP-RN-1
CIV M + CIA OS	1 (1,8)	0	1	(T-18)-1	Sepsis adquirida-1
CIV PM + PCA	1 (1,8)	0	1	0	Sepsis connatal+ DBP-1
CIV PM + CIA OS+ PCA	1 (1,8)	0	1	0	
CIV M+ CIA OS + PCA	1 (1,8)	0	1	0	
DEVD + CIV PM	1 (1,8)	0	1	0	HTPP-RN-1
Atrium ventricular+ H. arco Ao	1 (1,8)	0	1	0	trastornos metabólicos-1
PVCSI +atresia pulmonar sin CIV	1 (1,8)	0	1	0	
Subtotal	27 (48,2)	0	27	4	8
Cardiopatías congénitas simples					
TGV	6 (10,7)	6	0	0	
PCA	5 (8,9)	4	0	(T-18)-1	EMH-1 EMH+ DBP-1 DBP-1 T-18+HIV-1
Canal A-V	4 (7,1)	1	0	(T-21)-3	T-21 + sepsis connatal-1 T-21 +Poliglobulia-1
T. de Fallot	3 (5,4)	1	0	(T-18)2 Atresia esofágica-1	T-18-1 Atresia esofágico y EMH-1

CoAo	3 (5,4)	2	0	(T-18)-1	Sepsis connatal-1 Hemorragia pulmonar-1 T.18-1
Tronco arterioso común	2 (3,6)	2	0	0	HIV-1 EMH-1
Interrupción del arco Ao tipo A	1 (1,8)	0	0	Malformaciones externas-1	Insuficiencia renal aguda-1
HCI	1 (1,8)	1	0	0	Insuficiencia renal aguda-1
EP prevalvular severa	1 (1,8)	1	0	0	EHI-1
CIA OS	1 (1,8)	0	0	(T-21)-1	
CIV PM	1 (1,8)	0	0	(T-21)-1	trastornos metabólicos-1
Miocardiopatía hipertrófica	1 (1,8)	0	0	Síndrome Genético-1	Sepsis connatal-1
Subtotal	29 (51,8)	18	0	11	
TOTAL	56 100	18	27	15	

Fuente: Formulario de trabajo

Leyenda: ver abreviaturas

Anexo 9. Recién nacidos que fallecieron con cardiopatías congénitas, pretérminos y bajo peso. Villa Clara 2000-2008.

Tipo de cardiopatía congénita	Edad gestacional(semanas)	Peso al nacer(gramos)
PCA	29	1200
PCA	29	1500
PCA	31	1300
PCA	27	1275
PCA	30	1350
T. de Fallot	34	2450
T. de Fallot	32	1250
Tronco arterial común	33	1400
Tronco arterial común	33	1600
Interrupción arco Ao B+CIV PM	36	2150
PVCSI+DAVP+PCA+CIV	36	2600
Co Ao+ CIV PM	35	1600
Total	12	
% del total de fallecidos	21,4%	

Fuente: Formulario de trabajo

Leyenda: ver abreviaturas

Anexo 10. Recién nacidos operados por cardiopatías congénitas, según tipo de cardiopatía y condición al año de vida. Villa Clara 2000-2008.

Cardiopatía congénita	Total RN	Operado	%	Fallecieron	%	Sobrevivieron	%
Atresia pulmonar + CIV M	2	2	100	0	0	2	100
CIA FO+ DAVP	1	1	100	1	100	0	0
CIA OS+ CIV PM+ EP	2	1	50,0	0	0	1	100
CIA OS+ CIV PM+ PCA	3	1	33,3	0	0	1	100
CIV PM+ CIA OS+ canal AV	1	1	100	1	100	0	0
CIA PM+ EP	4	1	25,0	0	0	1	100
CIV PM+ PCA + EP	1	1	100	0	0	1	100
CoAo	3	2	66,7	2	100	0	0
CoAo + CIA OS+ PCA +PVCII	1	1	100	1	100	0	0
DAVP	1	1	100	0	0	1	100
Canal AV	5	1	20,0	0	0	1	100
Canal AV+ atresia pulmonar sin CIV+ displasia valvular mitral	1	1	100	1	100	0	0
DEVD+ TGV+ interrupción arco Ao tipo A	1	1	100	1	100	0	0
EAo	1	1	100	0	0	1	100
EAo + EP	1	1	100	0	0	1	100
EP + PCA	3	1	33,3	0	0	1	100
Interrupción Arco Ao tipo B+ CIV PM	1	1	100	1	100	0	0
Situs inversus+ TGV +interrupción Arco Ao A	1	1	100	1	100	0	0
Tronco arterioso común	2	2	100	2	100	0	0
T. de Fallot	9	7	77,8	1	14,3	6	85,7
TGV	7	3	42,9	2	66,7	1	33,3
Porcentaje intervenidos de las cardiopatías objeto de cirugía	51	32	62,7	14	43,8	18	56,3
TOTAL DE NV CON CC	249	32	12,9	14	5,6	18	7,2

Fuente: Formulario de trabajo

Leyenda: RN: Recién Nacido

ver abreviaturas

Anexo 11. Recién nacidos no intervenidos, según tipo de cardiopatía congénita y condición al año de vida. Villa Clara 2000-2008

Cardiopatía congénita	Total nacidos vivos	Pacientes no operados	%	Fallecieron	%	Sobrevivieron	%
Atresia pulmonar sin CIV+ PVCSI	1	1	100	1	100	0	0
Atrium ventricular+ H. arco Ao	1	1	100	1	100	0	0
Atresia pulmonar con CIV PM+Interrupción arco Ao tipo B+ GTV+ CIA OS	1	1	100	1	100	0	0
CIA OS+ PCA + EP+ CoAo	1	1	100	1	100	0	0
CIA OS	20	20	100	1	5,0	19	95
CIA OS + dextrocardia	1	1	100	0	0	1	100
CIA OS+ CIV M	7	7	100	1	14,3	6	85,7
CIA OS+ aneurisma de la Ao	1	1	100	0	0	1	100
CIA OS+ CIV M+ PCA	1	1	100	1	100	0	0
CIA OS+ CIV PM	14	14	100	0	0	14	100
CIA OS+ CIV PM+ EP	2	1	50,0	0	0	1	100
CIA OS+ CIV PM+ PCA	3	2	66,7	1	50,0	1	50,0
CIA OS+ EP	3	3	100	0	0	3	100
CIA OS+ PVCII	1	1	100	0	0	1	100
CIA OS+ Interrupción arco Ao tipo B	1	1	100	1	100	0	0
CIA OS+ PCA	10	10	100	1	10,0	9	90,0
CIA OS+ CoAo	1	1	100	1	100	0	0
CIV de entrada	1	1	100	0	0	1	100
CIV M	20	20	100	0	0	20	100
CIV M+ HCI	2	2	100	2	100	0	0
CIV M+ EP	1	1	100	0	0	1	100
CIV M+ PCA	3	3	100	0	0	3	100
CIV PM	40	40	100	1	2,5	39	97,5
CIV PM+ EP	4	3	75,0	0	0	3	100
CIV PM+ PCA	11	11	100	1	9,1	10	90,9
CIV subaórtico	1	1	100	0	0	1	100
CIV PM+ CoAo	1	1	100	1	100	0	0
CoAo	3	1	33,3	1	100	0	0
Canal AV	5	4	80	4	100	0	0
Canal AV+T.de Fallot	1	1	100	1	100	0	0
DEVD + CIV PM	1	1	100	1	100	0	0
DAVP + HCI	1	1	100	1	100	0	0
EP	14	14	100	1	7,1	13	92,9
EP + PCA	3	2	66,7	0	0	2	100
EP + situs inversus	1	1	100	0	0	1	100
HCI	1	1	100	1	100	0	0
Interrupción arco Ao tipo A	1	1	100	1	100	0	0
Interrupción arco Ao tipo A+ ventana aorto pulmonar	1	1	100	1	100	0	0

Miocardopatía hipertrófica	4	4	100	1	25,0	3	75,0
PVCSI + DAVP + PCA + CIV subaórtico	1	1	100	1	100	0	0
PCA	19	19	100	5	26,3	15	78,9
PCA + CIV de entrada	2	2	100	0	0	2	100
PCA + CIV subaórtico	3	3	100	0	0	3	100
PCA +Miocardopatía hipertrófica	1	1	100	0	0	1	100
Rabdomioma cardíaco	1	1	100	0	0	1	100
Corazón triatrium	1	1	100	0	0	1	100
Situs inversus con dextrocardia+ DEVD +EP+ EAo + H. tronco pulmonar+ canal AV+ PCA	1	1	100	1	100	0	0
T. de Fallot	9	2	22,2	2	100	0	0
TGV	7	4	57,1	4	100	0	0
Total de nacidos vivos con cardiopatías congénitas.	249	217	87,1	42	19,4	175	80,6

Fuente: Formulario de trabajo

Leyenda: ver abreviaturas

Anexo 12. Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas. Valores de la V de Crámer considerando el orden de importancia. Forma de calcular el porcentaje del riesgo total para un paciente dado. Villa Clara 2000-2008.

Tipo	Riesgo	V. de Cramer	Orden de importancia	Ejemplo de un paciente
Biológico	Edad materna hasta 18 años	0.153	14	
	Edad materna de 35 años o más	0.312	2	0.312
	Edad paterna > de 50 años	0.094	28	
	Diabetes	0.240	6	0.24
	Incompatibilidad Rh/ABO	0.076	30	
	Asma bronquial	0.106	24	
	Epilepsia	0.142	16	
	Colagenosis	0.096	27	
	Hipertensión arterial crónica	0.135	17	0.135
	Alteraciones del tiroides	0.104	25	
	Infecciones maternas virales	0.195	8	0.195
	Infecciones maternas bacterianas	0.107	23	
	Anemia	0.285	3	0.285
	Antecedentes aborto u óbito	0.185	10	
	Bajo peso materno	0.256	5	
	Sobrepeso materno	0.012	33	
Infertilidad	0.130	18		
Químico	Progesterona	0.064	31	
	Esteroides	0.083	29	
	Anticonvulsivantes	0.142	16	
	Antibióticos	0.112	21	
	Antihipertensivos	0.125	19	0.125
	Propiltiuracilo	0.111	22	
	Clomifeno	0.118	20	
	Tabletas anticonceptivas	0.160	12	
	Anestesia en el 1er trimestre	0.007	34	0.07
Físico	Exposiciones a radiaciones	0.220	7	
	Dispositivo intrauterino	0.030	32	
	Hipertermia	0.144	15	
Hábitos Tóxicos	Hábito de fumar	0.409	1	0.409
	Ingestión de bebidas alcohólicas	0.157	13	
	Hábito de tomar café	0.267	4	0.267
Genético	Antecedentes cardiopatías congénitas	0.191	9	
	Antecedentes de cromosomopatías	0.099	26	
	Antecedentes de anomalías extracardíacas	0.168	11	
	Consanguinidad parental	0.106	24	

Riesgo total posible según V de Cramer	3.776
--	-------

Riesgo del paciente ejemplo	2.038
% del total posible	53.97
Clasificación integral de riesgo	0.539

Anexo 13. Planilla de recolección de datos sobre riesgo de cardiopatías congénitas.

Enunciado del riesgo	V	Marque si está presente el riesgo	Si está marcado el riesgo, copie aquí V
Hábito de fumar	0.409		
Edad materna mayor 35 años	0,312		
Anemia	0,285		
Hábito de tomar café	0.267		
Bajo peso materno	0.256		
Diabetes	0,240		
Exposición a radiaciones	0,220		
Infecciones virales	0,195		
Antecedentes de cardiopatías congénitas	0,191		
Antecedentes de aborto espontáneo	0,185		
Antecedentes de anomalías extracardíacas	0,168		
Tabletas anticonceptivas	0,160		
Ingestión de bebidas alcohólicas	0.157		
Edad materna menor 18 años	0,153		
Hipertermia	0.144		
Epilepsia	0,142		
Anticonvulsivos	0,142		
HTA	0,135		
Infertilidad	0,130		
Antihipertensivos	0,125		
Clomifeno	0,118		
Antibióticos	0,112		
Propiltiuracilo	0,111		
Infecciones bacterianas	0,107		
Asma bronquial	0,106		
Consanguinidad parental	0,106		
Alteraciones del tiroides	0,104		
Antecedentes de cromosomopatías	0.099		
Colagenosis	0,096		
Edad paterna mayor 50 años	0,094		
Esteroides	0,083		
Incompatibilidad Rh/ABO	0,076		
Progesterona	0,064		
Dispositivo intruterino (anticonceptivo)	0,030		
Sobrepeso materno	0,012		
Anestesia	0,007		
Sume los valores de la última columna		Suma:	
Divida la suma anterior por			3,776
Refleje el resultado del cociente (Suma/3,776)		Suma/3,776	

Anexo 14. Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas a través de una regresión logística binaria. Villa Clara 2000-2008

Bloque 0: Bloque inicial

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados ^a		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	658	100,0
	Casos perdidos	0	,0
	Total	658	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		658	100,0

a. Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

Tabla de clasificación^{a,b}

Observado			Pronosticado		
			Grupo de pertenencia		Porcentaje correcto
			Casos	Controles	
Paso 0	Grupo de pertenencia	Casos	0	329	,0
		Controles	0	329	100,0
Porcentaje global					50,0

a. En el modelo se incluye una constante.

b. El valor de corte es ,500

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0	Constante	,000	,078	,000	1	1,000	1,000

Bloque 1: Método = Introducir

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

		Chi-cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	274,689	21	,000
	Bloque	274,689	21	,000
	Modelo	274,689	21	,000

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	637,493 ^a	,341	,455

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 7 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	18,781	5	,002

Matriz con las correlaciones de las estimaciones de la regresión logística binaria

Matriz de correlaciones

	Constante	Edad	Antecedentes	Hipertensión	Anemia	Tabletas	Hab fumar	Bebida alcohólica	Habitocafeína	AntecAE	Consanguinidad	HiDiabetes	Isoinmunización	Asma	HTA	Virales	Bacteriana	Bajo Peso	Madre Adolescente	Edad Materna	Radiación	
Pas Constante	1,000	-,074	-,065	-,088	-,060	-,014	-,050	-,180	-,025	-,192	-,014	-,028	-,135	-,066	-,069	-,095	-,090	-,113	-,019	-,137	-,171	-,040
Edad	-,074	1,000	,025	,104	-,008	-,025	-,058	-,175	-,168	-,117	-,092	-,036	-,019	-,096	-,015	,012	,024	-,037	-,065	-,022	,085	,013
Antecedentes	-,065	,025	1,000	,062	,014	,028	-,040	-,064	-,010	-,075	-,192	,009	,054	-,029	,038	-,048	,014	-,014	,029	,017	-,036	,030
Hipertensión	-,088	,104	,062	1,000	-,051	,000	-,024	-,192	,038	-,059	-,076	-,039	-,019	-,034	-,137	-,009	,075	-,108	,049	,046	,085	-,009
Anemia	-,060	-,008	,014	-,051	1,000	,053	,097	-,078	-,107	,050	-,081	,067	-,074	-,051	,007	-,089	-,216	-,087	-,013	-,036	-,046	,015
Tabletas	-,014	-,025	,028	,000	,053	1,000	,044	,007	-,010	-,048	-,026	,013	-,019	-,010	-,048	-,021	-,038	-,021	,023	-,030	-,072	,029
Hab fumar	-,050	-,058	-,040	-,024	-,097	,044	1,000	,047	,009	,029	-,051	,014	,023	-,061	-,079	-,059	-,187	-,056	,021	-,159	-,038	-,003
Bebida alcohólica	-,180	-,175	-,064	-,192	-,078	,007	,047	1,000	,049	,148	-,006	-,111	-,057	-,053	-,076	-,153	-,105	-,016	,004	-,103	-,230	-,236
Habitocafeína	-,025	-,168	-,010	,038	-,107	-,010	,009	,049	1,000	,022	-,046	-,011	-,003	,027	-,016	-,002	-,024	-,154	,066	,020	-,032	,007
AntecAE	-,192	-,117	-,075	-,059	,050	-,048	,029	,148	,022	1,000	-,125	-,025	-,061	-,082	-,042	-,154	-,268	-,022	-,114	-,082	-,062	-,038
Consanguinidad	-,014	-,092	-,192	-,076	-,081	-,026	-,051	-,006	-,046	-,125	1,000	,023	-,055	,054	,007	,087	,029	-,026	-,103	,047	-,166	-,059
HiDiabetes	-,028	-,036	,009	-,039	,067	,013	,014	-,111	-,011	-,025	,023	1,000	,000	,012	,031	-,029	-,074	,015	-,031	-,074	,022	,069
Isoinmunización	-,135	-,019	,054	-,019	-,074	-,019	,023	-,057	-,003	-,061	-,055	,000	1,000	,063	,068	,097	,091	,057	,046	-,040	-,138	-,026
Asma	-,066	-,096	-,029	-,034	-,051	-,010	-,061	-,053	,027	-,082	,054	,012	,063	1,000	,047	,073	,098	,055	,025	-,014	-,057	,053
HTA	-,069	-,015	,038	-,137	,007	-,048	-,079	-,076	-,016	-,042	,007	,031	,068	,047	1,000	,066	,049	,021	-,010	,025	-,054	,044
Virales	-,095	,012	-,048	-,009	-,089	-,021	-,059	-,153	-,002	-,154	,087	-,029	,097	,073	,066	1,000	,126	,089	-,040	,037	-,046	,019
Bacteriana	-,090	,024	,014	,075	-,216	-,038	-,187	-,105	-,024	-,268	,029	-,074	,091	,098	,049	,126	1,000	,129	,038	,055	-,126	-,034
Bajo Peso	-,113	-,037	-,014	-,108	-,087	-,021	-,056	-,016	-,154	-,022	-,026	,015	,057	,055	,021	,089	,129	1,000	-,117	-,007	-,056	-,030
Madre Adolescente	-,019	-,065	,029	,049	-,013	,023	,021	,004	,066	-,114	-,103	-,031	,046	,025	-,010	-,040	,038	-,117	1,000	,022	-,032	-,125
Edad Materna	-,137	-,022	,017	,046	-,036	-,030	-,159	-,103	,020	-,082	,047	-,074	-,040	-,014	,025	,037	,055	-,007	,022	1,000	,147	-,054
Radiación	-,171	,085	-,036	,085	-,046	-,072	-,038	-,230	-,032	-,062	-,166	,022	-,138	-,057	-,054	-,046	-,126	-,056	-,032	,147	1,000	-,080
	-,040	,013	,030	-,009	,015	,029	-,003	-,236	,007	-,038	-,059	,069	-,026	,053	,044	,019	-,034	-,030	-,125	-,054	-,080	,000

Anexo 15. Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas a través de una regresión logística binaria para estrato de edad materna de 35 años o más. Villa Clara 2000-2008.

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados ^a		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	165	100,0
	Casos perdidos	0	,0
	Total	165	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		165	100,0

a. Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

Tabla de clasificación

Observado			Pronosticado		
			Grupo de pertenencia		Porcentaje correcto
			Casos	Controles	
Paso 1	Grupo de pertenencia	Casos	120	7	94,5
		Controles	9	29	76,3
	Porcentaje global				90,3

a. El valor de corte es ,500

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1								
Edadpaternamayor50	-,763	1,081	,499	1	,480	,466	,056	3,877
antecedcc	-2,123	1,116	3,618	1	,057	,120	,013	1,067
Antcrom	,229	1,334	,030	1	,864	1,258	,092	17,182
Hipertermia	-,086	,782	,012	1	,913	,918	,198	4,250
Anemia	-20,685	6102,106	,000	1	,997	,000	,000	.
Tabletasantic	-2,092	1,393	2,257	1	,133	,123	,008	1,891
Habfumar	-2,738	,652	17,666	1	,000	,065	,018	,232
Bebidaalcoh	-2,501	1,486	2,831	1	,092	,082	,004	1,511
Habitocafe	-2,216	,784	7,988	1	,005	,109	,023	,507
AntecAE	,564	,780	,523	1	,470	1,757	,381	8,097
Radiaciones	,139	,752	,034	1	,853	1,149	,263	5,019
Consanguinidad	-18,465	18261,836	,000	1	,999	,000	,000	.
HiDiabeticas	-1,817	,849	4,587	1	,032	,162	,031	,857
Isoinmunización	-21,218	13518,986	,000	1	,999	,000	,000	.
Asma	-1,862	1,406	1,753	1	,186	,155	,010	2,447
HTA	,847	1,003	,712	1	,399	2,332	,326	16,662
Virales	-,888	,799	1,235	1	,266	,412	,086	1,970
Bacterianas	1,410	1,061	1,766	1	,184	4,095	,512	32,747
BajoPeso	-20,720	6849,139	,000	1	,998	,000	,000	.
Constante	2,134	,637	11,222	1	,001	8,445		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edadpaternamayor50, antecedcc, Antcrom, Hipertermia, Anemia, Tabletasantic, Habfumar, Bebidaalcoh, Habitocafe, AntecAE, Radiaciones, Consanguinidad, HiDiabeticas, Isoinmunización, Asma, HTA, Virales, Bacterianas, BajoPeso.

Anexo 16. Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas a través de una regresión logística binaria para estrato de edad materna hasta 34 años. Villa Clara 2000-2008.

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados ^a		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	493	100,0
	Casos perdidos	0	,0
	Total	493	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		493	100,0

a. Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

Tabla de clasificación

Observado			Pronosticado		
			Grupo de pertenencia		Porcentaje correcto
			Casos	Controles	
Paso 1	Grupo de pertenencia	Casos	107	95	53,0
		Controles	24	267	91,8
	Porcentaje global				75,9

a. El valor de corte es ,500

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1								
Edadpaternamayor50	,136	,471	,083	1	,774	1,145	,455	2,884
antecedcc	-1,642	,700	5,505	1	,019	,194	,049	,763
Antcrom	-,905	,557	2,634	1	,105	,405	,136	1,207
Hipertermia	-,200	,514	,152	1	,696	,818	,299	2,240
Anemia	-2,770	1,079	6,589	1	,010	,063	,008	,520
Tabletasantic	-1,207	,633	3,642	1	,056	,299	,087	1,033
Habfumar	-,658	,345	3,646	1	,056	,518	,264	1,018
Bebidaalcoh	-2,126	1,170	3,303	1	,069	,119	,012	1,181
Habitocafe	-,335	,339	,972	1	,324	,716	,368	1,392
AntecAE	,485	,594	,668	1	,414	1,625	,507	5,204
Radiaciones	-,969	,559	3,007	1	,083	,379	,127	1,135
Consanguinidad	-,961	,915	1,104	1	,293	,382	,064	2,297
HiDiabeticas	-1,552	,516	9,049	1	,003	,212	,077	,582
Isoimmunización	-,572	,875	,428	1	,513	,564	,102	3,134
Asma	-,640	,814	,619	1	,431	,527	,107	2,597
HTA	-,830	,573	2,095	1	,148	,436	,142	1,341
Virales	-,263	,485	,293	1	,588	,769	,297	1,989
Bacterianas	-,616	,543	1,287	1	,257	,540	,186	1,566
BajoPeso	-1,513	,710	4,542	1	,033	,220	,055	,886
Constante	1,146	,131	76,558	1	,000	3,145		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edadpaternamayor50, antecedcc, Antcrom, Hipertermia, Anemia, Tabletasantic, Habfumar, Bebidaalcoh, Habitocafe, AntecAE, Radiaciones, Consanguinidad, HiDiabeticas, Isoimmunización, Asma, HTA, Virales, Bacterianas, BajoPeso.

Anexo 17. Cardiopatías congénitas incluidas en el Mecanismo VII: Mecanismo patogénico no conocido. Villa Clara 2000-2008

Tipo de Defecto	N	%
PCA	61	73,5
Miocardopatías hipertróficas	6	7,2
Fibroelastosis endocárdica	3	3,6
Acardio	2	2,4
Rabdomioma cardíaco	2	2,4
Coronaria derecha única	2	2,4
H. arterias pulmonares	2	2,4
Aneurisma de la Ao	1	1,2
Origen anómalo de arteria umbilical derecha	1	1,2
Dicéfalo y duplicidad cardíaca	1	1,2
PCA en vida fetal	1	1,2
CIA FO	1	1,2
Subtotal	83	13,2
Total	627	-

Fuente: Formulario de trabajo

Leyenda: ver abreviaturas

Anexo 18. Supervivencia de los neonatos con cardiopatías congénitas, según mecanismos genéticos. Villa Clara 2000-2008

Mecanismo genético	N total	Nº de eventos	Censurado		Media(a)				Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia Mantel-Cox	
	N	N	N	Porcentaje	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Chi-cuadrado	Sig.
							Límite inferior	Límite superior		
Mgenético1										
No	214	33	181	84,6%	7,564	,222	7,129	8,000		
Si	35	23	12	34,3%	3,135	,700	1,762	4,507	54,587	0,000
Global	249	56	193	77,5%	6,932	,237	6,467	7,397		
Mgenético2										
No	88	28	60	68,2%	6,145	,438	5,286	7,004		
Si	161	28	133	82,6%	7,378	,270	6,849	7,907	6,100	0,014
Global	249	56	193	77,5%	6,932	,237	6,467	7,397		
Mgenético3										
No	236	48	188	79,7%	7,124	,235	6,663	7,585		
Si	13	8	5	38,5%	3,426	1,157	1,157	5,694	13,902	0,000
Global	249	56	193	77,5%	6,932	,237	6,467	7,397		
Mgenético4										
No	209	49	160	76,6%	6,839	,264	6,322	7,356		
Si	40	7	33	82,5%	7,404	,532	6,362	8,446	0,756	0,385
Global	249	56	193	77,5%	6,932	,237	6,467	7,397		
Mgenético7										
No	181	41	140	77,3%	6,901	,281	6,351	7,452	0,048	0,826
Si	68	15	53	77,9%	6,941	,439	6,079	7,802		
Global	249	56	193	77,5%	6,932	,237	6,467	7,397		

Fuente: Formulario de trabajo.

Anexo 19. Factores de riesgo no significativos presentes en los defectos cardíacos debidos a anomalías de la migración del ectomesénquima. Villa Clara 2000-2008.

Análisis independiente de edad materna						Análisis estratificado por edad materna								
Variables	Caso	Control	OR	IC	LE(p)	Madre hasta 34 años				Madre de 35 años o más				Análisis conjunto de los estratos OR ponderado (MH) IC, X ² MH, (p)
						Caso	Control	OR-(IC)	LE(p)	Caso	Control	OR-(IC)	LE(p)	
Edad paterna mayor 50	6	16	1,96	0,65-5,61*	(0,142-0,232)	5	13	2,61 (0,77-8,42)	(0,082-0,082)	1	3	0,61 (0,02-7,49)	(0,571-1,000)	1,84(0,62-5,67) 0,96(0,326)
HTA	3	9	1,69	0,35-7,08*	(0,323-0,431)	2	6	2,16 (0,29-12,38)	(0,299-0,299)	1	3	0,61 (0,02-7,49)	(0,571-1,000)	1,30(0,26-5,96) 0,00(0,982)
Sobrepeso materno	8	20	2,13	0,89-5,06*	(0,408-0,586)	5	12	2,84 (0,82-9,29)	(0,066-0,066)	3	8	0,66 (0,12-3,32)	(0,427-0,731)	1,50(0,56-4,18) 0,49(0,485)
Antihipertensivos	3	9	1,69	0,35-7,08*	(0,323-0,431)	2	6	2,16 (0,29-12,38)	(0,299-0,299)	1	3	0,61 (0,02-7,49)	(0,571-1,000)	1,30(0,26-5,96) 0,00(0,982)
Anestesia	7	14	2,67	0,93-7,45	(0,043-0,063)	4	10	2,68 (0,67-9,87)	F(0,108-0,108)	3	4	1,50 (0,23-9,33)	(0,457-0,682)	2,11(0,71-6,32) 1,58(0,209)
Antecedentes cromosomopatías	5	9	2,91	0,82-9,95	(0,066-0,066)	5	6	5,79 (1,45-22,74)	(0,009-0,009)	0	3	0,00 (0,00-4,39)	(0,273-0,544)	2,40(0,74-9,96) 2,02(0,155)
N	66	329				46	291			20	38			Casos 66 Controles 329

Leyenda: ne -no evaluable, nc- no corresponde, *-no confiable, indef.-indefinido, OR-Odds Ratio, IC-intervalo de confianza, x₂ji cuadrado, LE-límite exacto.
Fuente: Formulario de trabajo.

Anexo 20. Factores de riesgo no calculables o no significativos presentes en defectos cardíacos debidos a anomalías del flujo hemático intracardiaco. Villa Clara 2000-2008

Análisis independiente de edad materna						Análisis estratificado por edad materna								
Variables	Caso	Control	OR	IC	X ² (p) LE(p)	Madre hasta 34 años				Madre de 35 años o más				Análisis conjunto de los estratos
						Caso	Control	OR -IC	LE(p)	Ca-so	Control	OR-IC	X ² (p) LE(p)	OR ponderado (MH) IC, X ² MH, (p)
Edad paterna mayor 50	19	16	1,88	0,90-3,94	X ² 3,30 (0,069)	11	13	1,98(0,80-4,86)	X ² 2,66 (0,102)	8	3	1,18 (0,26-6,02)	(0,557-1,000)	1,71(0,79-3,84) 1,69(0,193)
Incompatibilidad Rh/ABO	7	3	3,62	0,84-17,87	LE(0,051-0,057)	2	3	1,50 (0,17-11,16)	LE(0,490-0,646)	5	0	Indef.	(0,133-0,157)	3,17(0,54-14,76) 1,05(0,306)
Sobre peso materno	15	20	1,15	0,54-2,41	X ² 0,15 (0,697)	9	12	1,73 (0,65-4,54)	X ² 1,48 (0,223)	6	8	0,28 (0,08-0,98)	(0,026-0,030)	0,86(0,37-1,89) 0,78182
Anestesia	10	14	1,09	0,44-2,66	LE (0,894-0,894)	7	10	1,60 (0,54-4,69)	X ² 0,88 (0,348)	3	4	0,30 (0,05-1,72)	(0,124-0,198)	0,98(0,36-2,57) 0,03(0,864)
DIU	12	12	1,55	0,64-3,76	X ² 1,10 (0,294)	6	10	1,36 (0,43-4,17)	LE(0,367-0,585)	6	2	1,33 (0,23-10,08)	(0,540-1,000)	1,35(0,52-3,52) 0,20(0,653)
Antecedente anomalías extracardiacas	9	0	Indef.	Indef.	LE(0,000-0,000)	6	0	Indef.	LE(0,000-0,000)	3	0	Indef.	(0,066-0,066)	OR(MH)-Indef. 14,80(0,000)
N	217	329				130	291			87	38			Casos 217 Controles 329

Legenda: ne -no evaluable, nc- no corresponde, *-no confiable, indef.-indefinido, OR-Odds Ratio, IC-intervalo de confianza, x₂ji cuadrado, LE-límite exacto.
Fuente: Formulario de trabajo.

Anexo 21. Factores de riesgo no calculables o no significativos presentes en defectos cardíacos debidos a anomalías de la muerte celular programada. Villa Clara 2000-2008.

Análisis independiente de edad materna						Análisis estratificado por edad materna								
Variables	Caso	Control	OR	IC	LE(p)	Madre hasta 34 años				Madre de 35 años o más				Análisis conjunto de los estratos
						Caso	Control	OR (IC)	LE(p)	Caso	Control	OR(IC)	LE(p)	OR ponderado (MH) IC, X ² MH, (p)
Edad materna hasta 18 años	2	8	1,34	0,0-7,04	LE (0,488-0,662)	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Edad paterna mayor 50	6	18	4,17	1,39-12,46	(0,054-0,070)	6	15	3,81 (1,21-11,56)	(0,016-0,016)	0	3	0,00 (0,00-3,19)	(0,193-0,260)	1,97(0,70-6,74) 1,54(0,214)
Sobre peso materno	4	20	1,07	0,30-3,47	(0,546-1,000)	3	12	2,18 (0,46-8,94)	(0,209-0,209)	1	8	0,14 (0,01-1,29)	(0,046-0,068)	0,69(0,16-2,32) 0,22(0,639)
Hipertermia	4	14	1,55	0,41-5,29	(0,314-0,504)	1	10	0,83 (no válido)	(0,665-1,000)	3	4	1,06 (0,17-6,39)	(0,621-1,000)	0,96(0,23-3,75) 0,07(0,797)
Antecedente cromosomopatías	3	9	1,81	0,38-7,58	(0,292-0,414)	2	6	2,88 (0,38-16,76)	(0,207-0,207)	1	3	0,45 (0,02-5,34)	(0,445-0,635)	1,27(0,24-6,45) 0,00(0,987)
Antecedente anomalías extracardíacas	6	0	Indef.	Indef.	(0,000-0,000)	3	0	Indef.	(0,001-0,001)	3	0	Indef.	(0,066-0,066)	OR(MH)- Indef. 15,59(0,000)
N	62	329				35	291			27	38			Casos- 62 Controles-329

Leyenda: ne -no evaluable, nc- no corresponde, *-no confiable, indef.-indefinido, OR-Odds Ratio, IC-intervalo de confianza, x₂ji cuadrado, LE-límite exacto.
Fuente: Formulario de trabajo.

Anexo 22. Factores de riesgo no significativos presentes en la PCA con mecanismo genético y molecular no conocido. Villa Clara 2000-2008

Análisis independiente de edad materna						Análisis estratificado por edad materna								
Variables	Caso	Control	OR	IC	LE(p)	Madre hasta 34 años				Madre de 35 años o más				Análisis conjunto de los estratos
						Caso	Control	OR-(IC)	LE(p)	Caso	Control	OR-(IC)	LE(p)	OR ponderado (MH) IC, X ² MH, (p)
Hipertensión arterial	2	9	1,37	No válido	(0,474-0,658)	0	6	0,00 (0,00-9,12)	(0,542-1,000)	2	3	1,11 (0,12-9,22)	(0,630-1,000)	0,71(0,09-4,48) 0,00(0,976)
Infecciones bacterianas	5	12	2,70	0,79-8,73	(0,075-0,075)	0	8	0,00 (0,00-8,68)	(0,531-1,000)	3	4	1,27 (0,20-7,79)	(0,534-1,000)	1,40(0,34-5,19) 0,03(0,869)
Antecedente de aborto espontáneo	5	14	2,30	0,69-7,24	(0,113-0,164)	0	8	0,00 (0,00-6,51)	(0,440-1,000)	5	6	1,76 (0,40-7,77)	(0,301-0,491)	1,19(0,31-4,16) 0,0(0,977)
Sobre peso materno	3	20	0,91	0,21-3,29	(0,588-1,000)	0	12	0,00 (0,00-4,09)	(0,290-0,614)	3	8	0,56 (0,10-2,77)	(0,334-0,510)	0,39(0,09-1,78) 1,03(0,310)
Antibióticos	5	12	2,70	0,79-8,73	(0,075-0,075)	2	8	2,44 (0,00-13,34)	(0,248-0,248)	3	4	1,27 (0,20-7,79)	(0,534-1,000)	1,69(0,45-6,35) 0,35(0,555)
Antihipertensivos	2	9	1,37	No válido	(0,474-0,658)	0	6	0,00 (0,00-9,12)	(0,542-1,000)	2	3	1,11 (0,12-9,22)	(0,630-1,000)	0,71(0,09-4,48) 0,00(0,976)
Dispositivo intrauterino	2	12	1,02	No válido	(0,611-1,000)	0	10	0,00 (0,00-5,04)	(0,357-0,606)	2	2	1,71 (0,16-18,83)	(0,486-0,628)	0,71(0,10-4,21) 0,00(0,982)
Antecedente cromosomopatías	4	9	2,84	0,71-10,63	(0,095-0,095)	3	6	5,09 (0,95-24,74)	(0,045-0,045)	1	3	0,53 (0,02-6,39)	(0,513-1,000)	2,01(0,50-9,80) 0,76(0,381)
N	54	329				31	291			23	38			Casos-54 Controles-329

Leyenda: ne -no evaluable, nc- no corresponde, *-no confiable, indef.-indefinido, OR-Odds Ratio, IC-intervalo de confianza, x₂ji cuadrado, LE-límite exacto.
Fuente: Formulario de trabajo.

Anexo 23. Factores de riesgo presentes en los defectos cardíacos debidos a anomalías de la matriz extracelular (M 3), crecimiento direccional anómalo(M 5) y anomalías del situs (M 6). Villa Clara 2000-2008.

Mecanismos genéticos	Muestra total		M 3		M 5		M 6	
	Casos		Casos		Casos		Casos	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Madre de 35 años o más	127	38,6	11	39,3	9	90,0	2	33,3
Madre hasta 18 años	32	9,7	5	17,9	0	-	3	50,0
Padre mayor de 50 años	35	10,6	5	17,9	0	-	1	16,7
Diabetes	59	17,9	5	17,9	1	10,0	1	16,7
Epilepsia	13	3,9	2	7,1	2	20,0	0	-
HTA	30	9,1	2	7,1	0	-	0	-
Distiroidismo	9	2,7	2	7,1	0	-	1	16,7
Infecciones virales	56	17,0	7	25,0	3	30,0	2	33,3
Infecciones bacterianas	29	8,8	0	-	1	10,0	0	-
Anemia	52	15,8	8	28,6	0	-	3	50,0
Antecedentes de aborto	50	15,2	3	10,7	1	10,0	0	-
Bajo peso materno	48	14,6	5	17,9	2	20,0	1	16,7
Sobrepeso materno	22	6,7	3	10,7	0	-	1	16,7
Antecedentes de infertilidad	11	3,3	0	-	1	10,0	0	-
Tabletas anticonceptivas	28	8,5	2	7,1	1	10,0	0	-
Anestesia	15	4,6	1	3,6	1	10,0	2	33,3
Progesterona	5	1,5	1	3,6	0	-	0	-
Exposición a radiaciones	56	17,0	7	25,0	3	30,0	0	-
Hipertermia	40	12,2	2	7,1	1	10,0	1	16,7
Dispositivo intrauterino	16	4,9	3	10,7	1	10,0	0	-
Hábito de fumar	155	47,1	14	50,0	7	70,0	4	66,7
Hábito de tomar café	103	31,3	6	21,4	3	30,0	2	33,3
Ingestión de alcohol	21	6,4	2	7,1	0	-	1	16,7
Antecedente de cardiopatía congénita	36	10,9	1	3,6	2	20,0	1	16,7
Antecedente de cromosomopatías	23	6,9	0	-	1	10,0	2	33,3
Antecedente anomalías extracardíacas	18	5,5	2	7,1	0	-	1	16,7
Consanguinidad parental	12	3,6	2	7,1	1	10,0	0	-
Gemelares	22	6,7	2	7,1	0	-	1	16,7
N	329		28		10		6	

Fuente: Formulario de trabajo

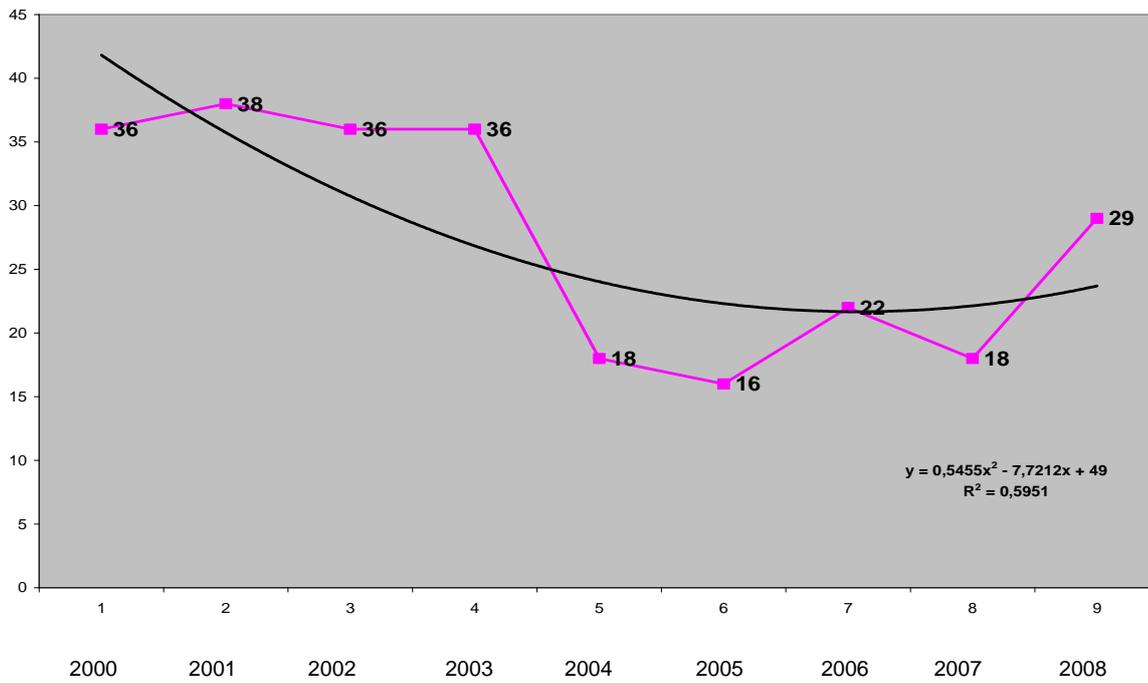


Figura 1. Tendencia de la prevalencia de cardiopatías congénitas en nacidos vivos detectadas en etapa neonatal. Villa Clara 2000-2008

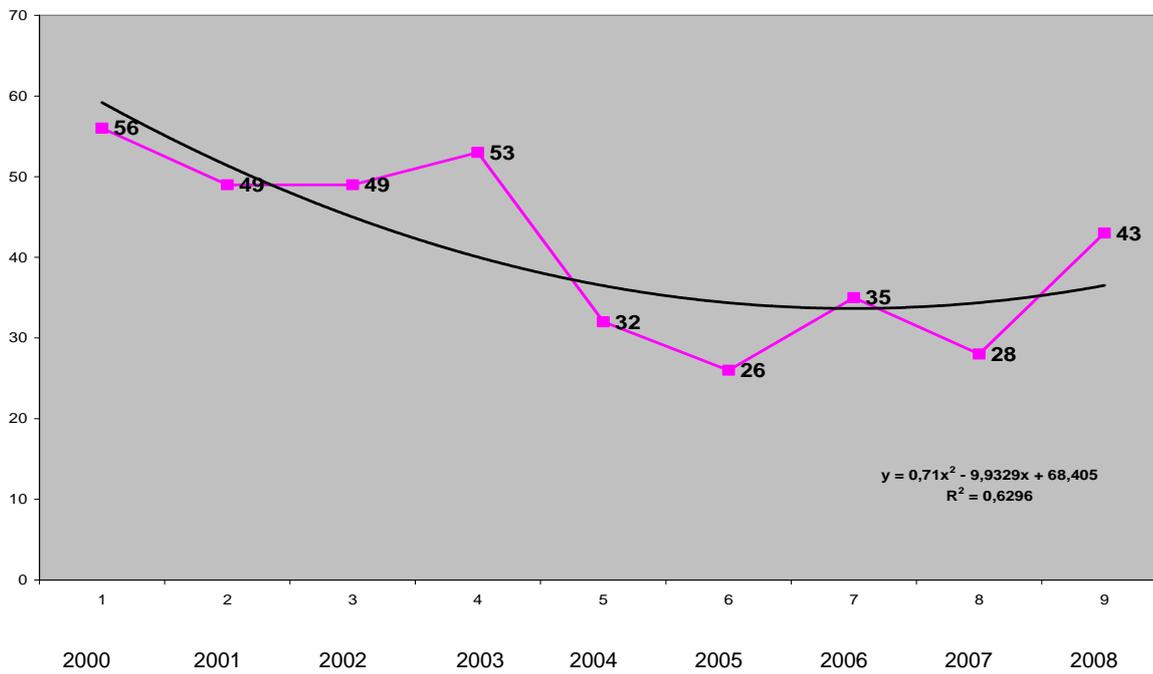


Figura 2. Tendencia de la prevalencia ajustada de cardiopatías congénitas a la etapa neonatal. Villa Clara 2000-2008

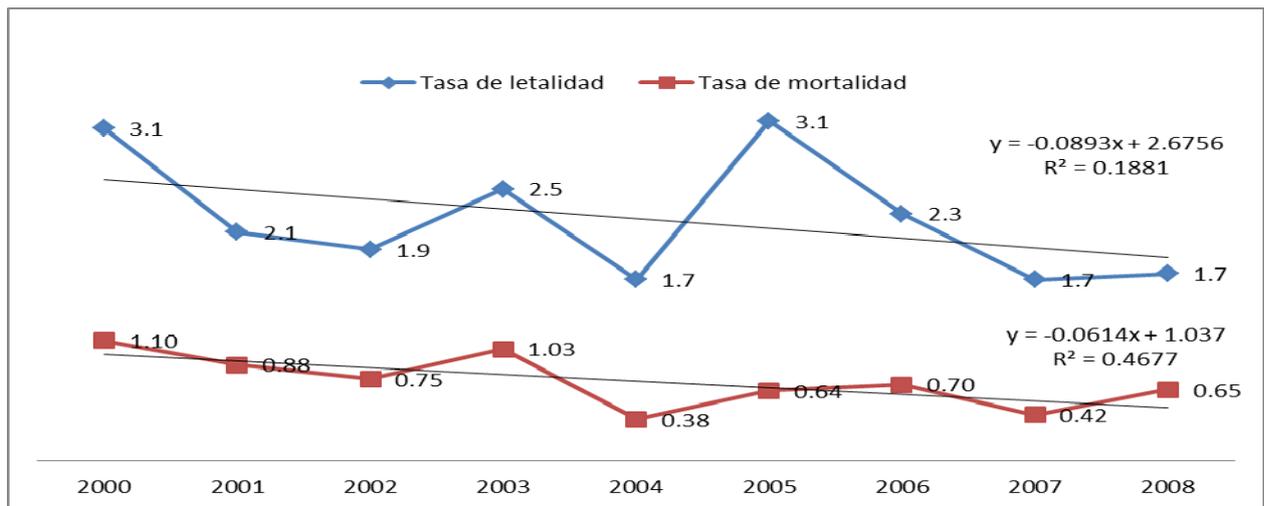


Figura 3. Tendencia de la Tasa de mortalidad y letalidad por cardiopatías congénitas por año de nacido. Villa Clara 2000-2008.

Función de supervivencia

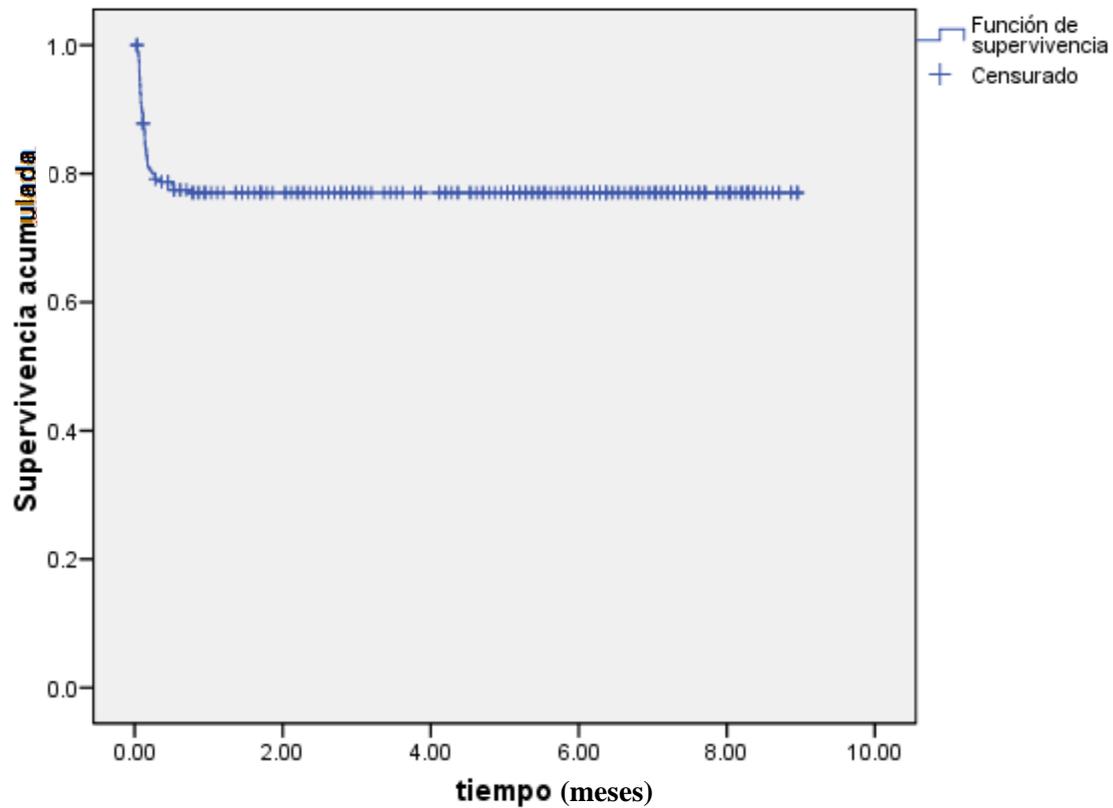


Figura 4. Supervivencia media en los nacidos con cardiopatías congénitas detectadas en etapa neonatal. Villa clara 2000-2008

Resumen del procesamiento de los casos y Medias del tiempo de supervivencia					
Nº total	Nº de eventos	Censurado			
		N		Porcentaje	
249	56	193		77,5%	
Media(a)					
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico
		Límite inferior	Límite superior		
6,932	,237	6,467	7,397	.	.

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado

Fuente: Departamento de archivo y estadística
Formulario de trabajo

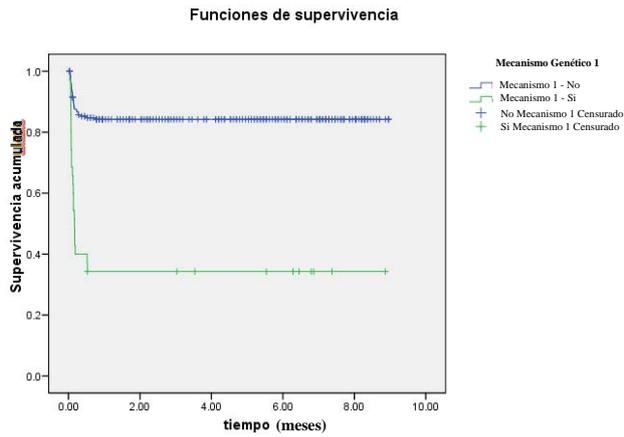


Figura 5. Supervivencia de los neonatos con CC por anomalías de la migración del ectomesénquima. Villa Clara 2000-2008

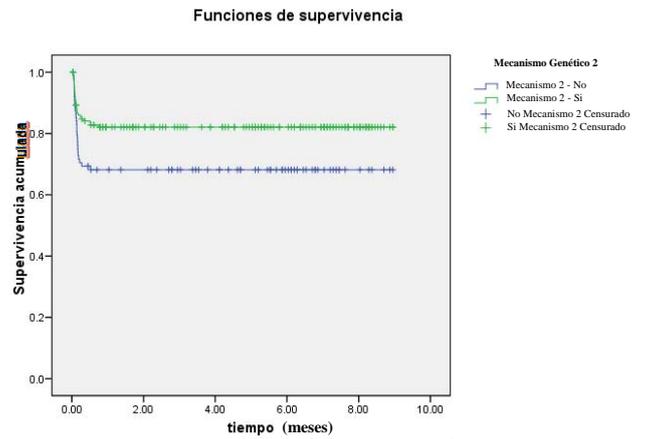


Figura 6. Supervivencia de los neonatos con CC por anomalías del flujo hemático intracardiaco. Villa Clara 2000-2008

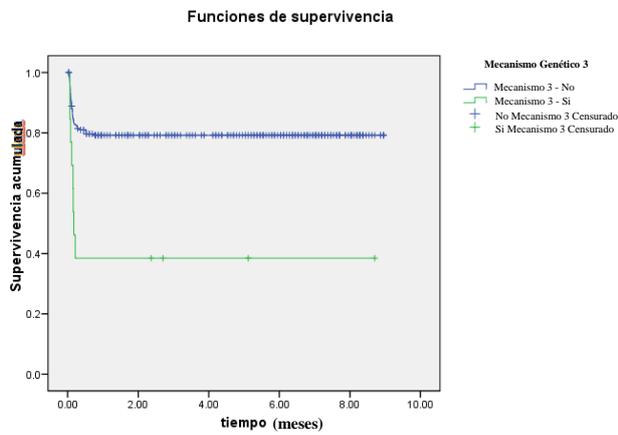


Figura 7. Supervivencia de los neonatos con CC por anomalías de la matriz extracelular. Villa Clara 2000-2008

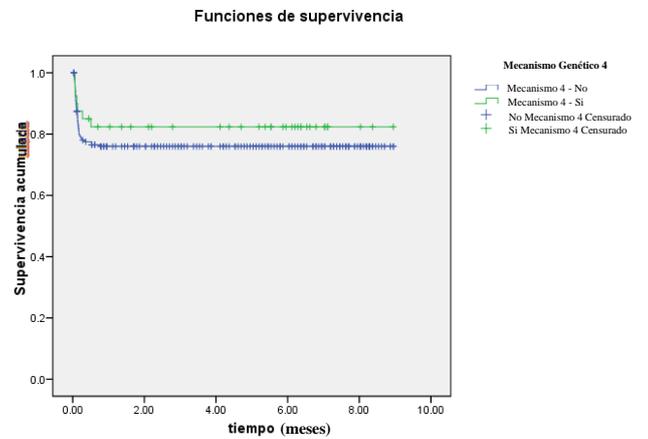


Figura 8. Supervivencia de los neonatos con CC por anomalías de la muerte celular programada. Villa Clara 2000-2008

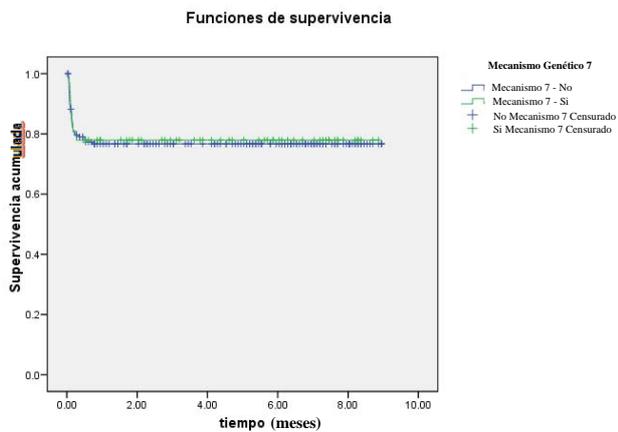


Figura 9. Supervivencia de los neonatos con CC con Mecanismo genético no conocido.