



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital de la Mujer Puebla

**“MALFORMACIONES EXTRACARDIACAS Y SU
ASOCIACIÓN CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN
NEONATOS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA
DURANTE UN PERIODO DE 10 AÑOS”**

TESIS

Para obtener el título de especialidad en Neonatología

Autor:

Dra. Paola Alejandra Lázaro Treviño

Asesores de Tesis:

Dra. Vanessa Cruz Rodríguez

Dra. María Domínguez Espinosa

Asesor metodológico:

Dra. Socorro Méndez Martínez

Puebla, Pue. Noviembre del 2017



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
DIRECCION ESTUDIOS DE POSGRADO
DEL AREA DE LA SALUD**

HOSPITAL DE LA MUJER

Tesis Profesional
**“MALFORMACIONES EXTRACARDIACAS Y SU ASOCIACIÓN CON
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN NEONATOS EN EL HOSPITAL DE LA
MUJER PUEBLA DURANTE UN PERIODO DE 10 AÑOS”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

Presenta
Dra. Paola Alejandra Lázaro Treviño

Directores de Tesis:
Dra. Vanessa Cruz Rodríguez
Médico Cardióloga Pediatra
Asesora Experta

Dra. María Domínguez Espinosa
Médico Neonatólogo
Asesora Experta

Dra. Socorro Méndez Martínez
Maestra en Ciencias
Asesor metodológico

Puebla, Puebla. Noviembre 2017

Agradecimientos

Gracias a Dios por darme la vida y la fortaleza para recorrer este camino.

A mi familia por ser el pilar fundamental en lo que soy hoy en día y mostrarme apoyo incondicional a lo largo de estos años.

A mis profesores quienes se preocuparon por enseñarme todo lo que se y marcaron cada etapa de mi camino académico, en especial durante este último periodo, a aquellas personas que me guiaron y motivaron a concluir esta tesis, gracias Dra. Vanessa Cruz Rodríguez, Dra. María Domínguez Espinosa y Dra. Socorro Méndez Martínez sin ustedes este proyecto no hubiera sido posible.

A mi casa durante estos dos años mí querido Hospital de la Mujer, que me permitió aprender cada día un poco más, dándome las herramientas para lograr este sueño que hoy concluye.

Finalmente gracias a Miguel Ricardo Flores Guerrero, por ser mi compañero de viaje, estando a mi lado durante este largo camino llamado medicina, enseñándome que el amor verdadero existe y que la felicidad no es el destino, sino el camino para lograr tus metas.

Este trabajo ha sido posible gracias a ustedes.

Paola

INDICE

1.	RESUMEN.....	1
2.	INTRODUCCION.....	2
3.	ANTECEDENTES.....	4
	I ANTECEDENTES GENERALES.....	4
	II ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	13
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
5.	JUSTIFICACIÓN.....	21
6.	OBJETIVOS.....	23
	I OBJETIVO GENERAL.....	23
	II OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
7.	HIPOTESIS.....	23
8.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
	I METODOS.....	24
	II MATERIAL Y PROCESAMIENTO.....	25
	III ANALISIS ESTADISTICO.....	25
9.	ASPECTO ETICO.....	27
10.	RESULTADOS.....	28
11.	DISCUSION.....	40
12.	CONCLUSION.....	44
13.	BIBLIOGRAFIA.....	46
14.	ANEXOS.....	51
15.	HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	51

1. Resumen

Malformaciones extracardiacas y su asociación con cardiopatías congénitas en neonatos en el Hospital de la Mujer de Puebla durante un periodo de 10 años.

- **Antecedentes:** Las cardiopatías congénitas son las malformaciones más frecuentemente observadas y se relacionan de forma importante con malformaciones extracardiacas.
- **Objetivo:** Determinar cuál es la asociación entre malformaciones extracardiacas y cardiopatías congénitas en neonatos en el Hospital de la Mujer Puebla durante un periodo de 10 años.
- **Materiales y métodos:** Se desarrolló un estudio descriptivo, observacional, ambilectivo, transversal y homodémico, realizando la recolección de datos de mayo 2007 a julio 2017. Incluyéndose recién nacidos con malformaciones congénitas, a quienes se les realizó por lo menos un ecocardiograma, se excluyeron aquellos con alteraciones cardíacas funcionales sin alteración estructural. Se eliminaron las cardiopatías congénitas sin malformaciones extracardiacas y los pacientes con sospecha de cromosopatía sin cariotipo. Las variables estudiadas fueron sexo, edad gestacional, peso, presencia de cardiopatía congénita, tipo de cardiopatía y malformaciones asociadas. El tipo de muestreo fue no probabilístico y el tamaño de la muestra por conveniencia. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva e inferencial con medias de asociación como chi cuadrada.
- **Resultados:** Se obtuvo una muestra de 673 pacientes con malformaciones extracardiacas, encontrando 481 (71.4 %) con cardiopatía congénita, 156 (23.1 %) corazón estructuralmente sano y 36 (5.3%) pacientes se eliminaron por falta de cariotipo. Fueron masculino 238 (49.4%), de término 278 (57%). La malformación extracardiaca más común fue Trisomía 21 con 135 (28%) pacientes y la cardiopatía más común fue Conducto arterioso en 182 (58%).
- **Discusión:** En el presente estudio se comprobó que si existe asociación entre cardiopatías congénitas y malformaciones extracardiacas, siendo las más frecuente Trisomía 21 y Conducto arterioso, lo cual difiere a lo esperado a nivel mundial, sin embargo un estudio realizado por Zavala y colaboradores, en una población semejante a la nuestra, obtuvo resultados similares.
- **Conclusión:** Se encontró que existe asociación entre diversas malformaciones extracardiacas y cardiopatías congénitas, las malformaciones extracardiacas en las que se encontró asociación fueron: Trisomía 21, VACTERL, en malformaciones gastrointestinales como malformación anorrectal, onfalocele, gastrosquisis y atresia esofágica; malformaciones del sistema nervioso central como fisura labiopalatina; malformación renal como riñón poliquístico, dismorfias musculoesqueléticas como pie equinovaro y polidactilia; malformaciones genitourinarias como genitales ambiguos y pulmonares con hernia diafragmática.

Palabras clave: cardiopatía congénita, malformación extracardiaca, recién nacido, asociación.

2. Introducción

Las cardiopatías congénitas son las malformaciones más frecuentes y son responsables de un alto índice de mortalidad y morbilidad infantil. (1-4)

Se reporta a nivel mundial 1.35 millones de nacimientos de niños con cardiopatías congénitas cada año. (5, 6)

La incidencia de cardiopatías congénitas en nacidos vivos varía de 0.3 a 1.2 % a nivel mundial, oscilando desde 4 hasta 50 por 1.000 nacimientos, lo que representa un importante problema de salud. (1, 3, 7-11)

La incidencia de cardiopatías en México es de 1 %. Se desconoce la prevalencia de las cardiopatías congénitas en nuestro país. (9)

Los defectos congénitos afectan aproximadamente el 3 % de los recién nacidos, causando cerca del 20 % de las muertes en el periodo neonatal y se presume que es una causa frecuente de fallecimiento fetal temprano no detectado (6); esto genera una gran morbilidad y causa grandes costos al sistema de salud por el manejo y rehabilitación de estos pacientes además del costo social de la familia que padece un nacimiento de estas características. (10-17)

Se reporta que hasta el 28 % de todas las anomalías congénitas mayores consisten en defectos cardíacos. (5)

La American Heart Association refiere que las cardiopatías son responsables de más muertes en el primer año de vida que cualquier otro defecto de nacimiento. (18)

A pesar de que las estadísticas a nivel mundial reportan las cardiopatías congénitas como las malformaciones más frecuentes, en México según las estadísticas vitales

del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) realizado en la última década del siglo pasado, las cardiopatías ocupan el segundo lugar, solo superadas por las malformaciones del sistema nervioso central. Reportando un alto índice de mortalidad en los pacientes portadores de cardiopatía congénita (18.64%). (19)

En los niños mexicanos menores de cinco años las anomalías congénitas como causa de muerte ascendieron de un 5 a un 7 % del total de defunciones entre el 2000 y el 2010. (20)

Siendo este aumento de las malformaciones congénitas como causa de muerte un dato importante ya que la mortalidad neonatal es un indicador que se relaciona con la oportunidad y calidad de atención de los servicios de salud para el recién nacido, la atención del embarazo y parto, así como el estado socioeconómico de una población y el grado de desarrollo de un país. (21)

Las cardiopatías congénitas detectadas tanto prenatal como postnatalmente, se presentan comúnmente asociadas con malformaciones extracardiacas. Estas alteraciones adicionales pueden tener un impacto importante en el pronóstico y la vida del paciente cardiópata. (14-22)

La incidencia global de anomalías extracardiacas en niños con defectos cardiacos varía de 25 a 44 %. Esta variabilidad depende de la selección de los pacientes estudiados, por ejemplo, la incidencia de anomalías extracardiacas aunada a cardiopatías congénitas, es generalmente mucho mayor en series de autopsias que en nacidos vivos. (14, 21, 23, 24)

3. Antecedentes Generales

Cardiopatía congénita se define como una anomalía en la estructura y/o función del corazón y grandes vasos que están presente al nacimiento, aunque se descubra posteriormente, en el transcurso de la vida del portador de la malformación. En general, las cardiopatías congénitas resultan de un desarrollo embrionario alterado. (12, 18, 23, 19, 25)

El corazón es una de las primeras estructuras en formarse y adquirir capacidad funcional en el ser humano en desarrollo, completándose a las 8 semanas de gestación y su constitución depende de la participación e interacción de diferentes grupos celulares. (7, 26)

A partir de la tercera semana de desarrollo intrauterino el mesodermo esplácnico de la región craneal del embrión se diferencia desarrollando una estructura tubular con forma de herradura denominada campo cardíaco primario, conformado por un revestimiento endotelial. Rodeado de cardioglia (gelatina cardíaca) y miocardio, a partir del cual se organiza la estructura general del corazón, diferenciándose, el polo venoso, atrios y parte del ventrículo derecho. El polo arterioso y la mayor parte de los ventrículos reciben aportes de células provenientes del mesodermo faríngeo, las que migran al corazón en desarrollo para conformar el campo cardíaco secundario, que ocupa la porción caudal y medial del campo cardíaco primario, diferenciándose en los cardiomiocitos que ocuparán los segmentos mencionados. Finalmente el proepicardio, un conglomerado de células migratorias derivadas del mesodermo esplácnico asociado al septo transversal, y adyacentes al polo venoso del corazón en formación, tiene como función formar el epicardio y los vasos coronarios. (24)

El desarrollo cardíaco es un proceso complejo donde participan y se coordinan diferentes poblaciones celulares; lo que explica, en parte, la alta prevalencia de anomalías congénitas asociadas a defectos cardíacos. (26)

Siendo el primer trimestre, especialmente entre la 3ª y la 8ª semana de gestación, un período crucial para la morfogénesis y cualquier insulto en algún órgano durante esta etapa puede condicionar anomalías congénitas. (7, 17)

Las células de la cresta neural contribuyen a la formación del sistema nervioso periférico, meninges, melanocitos, odontoblastos, endocrinocitos medulares (células cromafines), y gran parte de los tejidos conectivos que forman el territorio cervical y craneofacial, incluyendo tejido óseo, cartilaginoso y muscular. Por ello no es extraño que una alteración de este linaje celular afecte a más de una estructura o sistema. (26)

La ecografía cardíaca se ha introducido progresivamente en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales como una herramienta de apoyo en la toma de decisiones terapéuticas y se suma a la valoración habitual. Permitiendo la detección en edades tan tempranas alteraciones anatómicas que antes requerían de la realización de un cateterismo cardíaco. El objetivo del ecocardiograma es la valoración de la anatomía cardíaca, de la función miocárdica, del flujo sistémico y pulmonar (25) y es útil para la detección temprana de cardiopatías con mínima o nula sintomatología y con alto riesgo de descompensación posterior o para confirmar la presencia de cardiopatías como causa del cuadro clínico y que puedan condicionar la mala evolución de una enfermedad, y requieran de una intervención médica o quirúrgica en el período neonatal. La evaluación ecocardiográfica debe ser efectuada por un Especialista en Cardiología Pediátrica calificado. (7, 9, 27)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una malformación como toda anomalía morfológica, estructural, funcional o molecular presente en un recién nacido, aunque pueda manifestarse en etapas posteriores, sea externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple, la cual resulta de una embriogénesis defectuosa. (13)

Los defectos congénitos por su magnitud se distinguen como mayores y menores. Los defectos mayores tienen un compromiso funcional importante para la vida del individuo, así como consecuencias médicas, estéticas y requieren de atención temprana, algunas veces de urgencia y por tanto repercuten socialmente. (13)

Malformación menor se define como anomalía estructural presente al nacer con un efecto mínimo sobre la función o cosmético. (17, 21, 24, 27)

Aunque existen grupos de riesgo para defectos cardíacos congénitos, se prevé que hasta el 90 % de ellos ocurren en embarazos con aparente bajo riesgo. (7, 19)

Se desconoce la causa de las cardiopatías 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, hay una predisposición genética que interactúa con un desencadenante ambiental, sobre un individuo susceptible. La predisposición genética se sabe multigénica, es decir, que se debe a la adición de múltiples genes pequeños afectados, en un solo locus o un pequeño número de loci. (13, 16, 17, 21)

Estudios recientes han proporcionado evidencia sólida que la presencia de variantes estructurales del genoma contribuye a producir cardiopatías congénitas, incluyendo aquellas que aparecen de forma aislada es decir, sin anomalías extracardíacas, sin embargo es más común cuando se presentan anomalías en diversos órganos. (7)

Se han identificado más de 50 genes implicados en cardiopatías congénitas hasta el momento, destacando ZIC3, RIT1, NRAS, CBL, LZTR1, PTPN11, KMT2D, MYH6, JAG1, CHD7, ZEB2, NOTCH1, RBFOX2, KRAS, RAF1, BRAF, ARHGAP31, RBPJ, DOCK6 y EOGT. Tres nuevos genes identificados fueron S-CHD-CDK13, CHD4 y PRKD1. Si bien un diagnóstico genético no necesariamente modifica el manejo médico o quirúrgico de un defecto cardíaco, puede orientarnos hacia la necesidad

de realizar otro tipo de estudios para la detección de otras posibles malformaciones que puedan tener implicaciones para la salud del niño y para la familia, pudiéndoles ofrecer asesoría genética. (16, 25)

El grupo etario de madres mayores de 34 años presentan una tasa significativamente mayor de prevalencia al nacimiento de malformaciones cardiacas comparadas con madres adolescentes. Además de malformaciones cardiacas, este grupo etario presenta mayor riesgo de presentar diversas malformaciones congénitas, como Trisomía 21, con incremento en la mortalidad perinatal en pacientes con malformaciones. (28)

Otros factores relacionados con malformaciones congénitas, además de la edad de los padres, son gestas múltiples, periodo intergenésico, consanguinidad, antecedentes de aborto, malnutrición materna, ya sea desnutrición u obesidad, restricción de crecimiento intrauterino, polihidramnios u oligohidramnios y etnicidad de los padres. Los factores químicos como bifenilos policlorados, plaguicidas y algunos medicamentos usados en el primer trimestre del embarazo como anticonvulsivos tal como fenitoína y ácido valproico, ácido retinoico, litio, esteroides, propiltiuracilo, progesterona, warfarina, hipervitaminosis, levotiroxina, ácido acetil salicílico, indometacina, antibióticos, antihipertensivos, clomifeno, anticonceptivos, retrovirales, alcohol, café, drogas, tabaco y la ausencia de consumo de ácido fólico por las madres han demostrado ser factores de riesgo significativos. (17, 18,19, 29,30)

Patologías crónicas maternas como Diabetes mellitus, la cual incrementa ocho veces más el riesgo de cardiopatías congénitas y se asocia con mayor frecuencia a Comunicación interventricular y Miocardiopatía hipertrófica. (29, 30, 31). La presencia de Lupus Eritematoso Sistémico, hipertensión arterial, hipotiroidismo, incompatibilidad sanguínea materno-fetal, epilepsia, colagenosis, anemia, asma y fenilcetonuria pueden sugerir la presencia de cardiopatías congénitas. (29, 30)

Otros factores biológicos son enfermedades maternas infecciosas en el primer trimestre del embarazo especialmente las virales como rubeola, citomegalovirus, sarampión, influenza, coxsackie B y otras virosis inespecíficas, además de las parasitarias como toxoplasmosis. (17, 30, 31)

Gracias a la aparición de la ultrasonografía con Doppler y los avances en diagnóstico por imágenes, es posible hoy la detección temprana de defectos cardíacos complejos con mal pronóstico y planificar un seguimiento exhaustivo durante la etapa fetal, así como prever aquellos que requerirán hospitalización, tratamientos quirúrgicos, gastos de salud elevados así como pobre calidad de vida con mal pronóstico para los pacientes y deterioro físico, monetario y psicológico en sus familiares. (32)

La ecocardiografía prenatal contribuye a definir la anatomía y la función del corazón fetal y a identificar sus defectos congénitos, ayuda a determinar el sitio y la ruta del parto en caso de severas anomalías cardíacas, dando la posibilidad de proporcionar consejo genético, cambiando de manera radical el algoritmo diagnóstico de las cardíacas congénitas, ofreciendo en algunos casos tratamientos intervencionistas in útero. (27)

La terapia fetal es una alternativa a ofrecer para algunas patologías diagnosticadas prenatalmente, sin embargo esta técnica puede presentar complicaciones graves, y debe realizarse en condiciones indicadas por personal calificado y con plena información y consentimiento de los progenitores. (27)

Diversos estudios realizados han mostrado asociación entre cardiopatía congénita y otras anomalías congénitas. La presencia de anomalías congénitas no cardíacas también afecta significativamente la historia natural y el curso clínico de las cardiopatías congénitas, como en pacientes que pueden requerir intervenciones médicas y/o quirúrgicas independientemente de su patología cardíaca. (33)

El médico debe ser consciente de cuáles son los defectos congénitos extracardíacos más comunes en niños con cardiopatías congénitas. La identificación de los defectos extracardíacos puede tener implicaciones para la práctica clínica, como el manejo quirúrgico de anomalías asociadas, con intervención temprana para evitar un retraso del abordaje y poder brindar un asesoramiento genético para futuros embarazos de la pareja. (24)

La Trisomía 21 es la anomalía cromosómica más común cuya incidencia mundial varía de 1/600 a 800 nacimientos y en México se presenta en 1/420 a 480. Las cardiopatías congénitas tienen una prevalencia en pacientes con Trisomía 21 del 43%. En los países hispanoamericanos, la cardiopatía más frecuente en estos pacientes es la Comunicación Interventricular, mientras que en Europa y en los países anglosajones es el Canal AV la cardiopatía más común, que va desde un 40 a 70%. (34)

El Canal AV es una cardiopatía casi exclusiva de pacientes con Trisomía 21 y representa hasta el 80% de todos los casos diagnosticados. Otras anomalías observadas son la Persistencia del Conducto Arterioso, Comunicación interatrial y Tetralogía de Fallot. (34, 35)

El diagnóstico de Trisomía 21 es clínico. El patrón de características físicas observables es altamente sugestivo, así como las alteraciones sistémicas. En recién nacidos el diagnóstico puede dificultarse; no obstante, diez características son altamente prevalentes. Hall, en 1966, analizó 48 recién nacidos afectados y encontró que 100% tuvieron 4 o más características. Desde entonces, estas características se utilizan para evaluar a todo recién nacido vivo, conocidas como criterios de Hall, los cuales son perfil facial plano, reflejo de moro disminuido, hipotonía, hiperlaxitud, piel redundante en nuca, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, displasia de cadera, clinodactilia del quinto dedo, pabellones auriculares displásicos y pliegue palmar transversal. (36)

Defectos del tubo neural como mielomeningocele generalmente se asocian a otras alteraciones como hidrocefalia, además de otras anomalías, como malformaciones anorectales, esqueléticas, escoliosis, hemivertebbras, costillas múltiples y asimetría de la pared torácica, también se pueden observar anomalías genitourinarias y cardiopatías. Las tres cardiopatías congénitas más comúnmente asociadas a defectos del tubo neural son la Comunicación interatrial e interventricular y la Tetralogía de Fallot. (37)

Fisura labiopalatina es la anomalía congénita más común de la cabeza y cuello, se asocian desde un 11% hasta un 36% con otras anomalías, la incidencia varía considerablemente según los diferentes estudios realizados, siendo las anomalías cardiovasculares una de la asociación más frecuentemente reportada. La Comunicación interventricular y Tetralogía de Fallot son las cardiopatías congénitas más comunes en estos pacientes. (38, 39)

La hernia diafragmática y las anomalías estructurales del diafragma son defectos congénitos asociados a una alta morbilidad y mortalidad debido a hipoplasia pulmonar, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca, con una incidencia de 1 en 3000 nacimientos a nivel mundial. El 30% de los pacientes con hernia diafragmática, presentan defectos asociados, siendo el 30% defectos cardíacos. Algunos genes identificados son GATA4, ZFPM2, NR2F2 y WT1, además de los componentes de la vía de señalización, incluidos los miembros de la vía del ácido retinoico. Las mutaciones en estos genes afectan el desarrollo del diafragma y pueden tener efectos pleiotrópicos en el desarrollo cardíaco. Se puede encontrar una asociación con malformaciones cardiovasculares desde un 10 hasta un 20%. (40-44)

Las malformaciones gastrointestinales se presentan en 1.3 por cada 1000 nacidos vivos; estas pueden presentarse de forma aislada o asociada a otra anomalía congénita. La alta incidencia de anomalías cardíacas en pacientes con malformaciones gastrointestinales es ampliamente conocida, a nivel mundial se

reporta hasta 20%, destacando la malformación anorectal y fistula traqueoesofágica. (45)

La prevalencia de gastrosquisis varía desde 0.5 hasta 4 por 10,000 nacidos vivos, siendo la más elevada en algunas áreas incluyendo México. En general es aceptado que casi el 95% de los pacientes con gastrosquisis son anomalías aisladas presentando un bajo índice de asociación a otro defecto, aunque en algunos estudios se ha encontrado asociación a otras anomalías congénitas desde un 5 hasta un 53% de los casos. (46)

La asociación VACTERL se define por la presencia de al menos tres de las siguientes anomalías congénitas: defectos vertebrales, malformación anorectal, defectos cardíacos, fístula traqueoesofágica, anomalías renales y anomalías de las extremidades. El 40-80% de los pacientes con asociación VACTERL, se reportan con malformaciones cardíacas. Los defectos cardíacos más comunes que se observan en pacientes con VACTERL son Comunicación interventricular, Comunicación Interauricular, Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, Conducto arterioso permeable, Transposición de grandes arterias, Tronco arterioso y la Tetralogía de Fallot. (47)

Dependiendo del tipo y gravedad de la alteración, los pacientes pueden requerir diferentes intervenciones y la necesidad de una unidad de cuidados intensivos. (10)

Para determinados defectos cardíacos, hay evidencia científica suficiente que demuestra el valor del diagnóstico prenatal para mejorar tanto la supervivencia como para disminuir la morbilidad y con esto mejorar el pronóstico del paciente. (22)

El tratamiento debe ser integral, tanto de la malformación cardíaca como de las anomalías asociadas, ya que un tratamiento adecuado se refleja en un mayor tiempo de supervivencia. (8)

La planificación de un tratamiento inmediato posterior al nacimiento en estos pacientes optimiza los resultados neonatales, con reducción de la morbilidad y mortalidad. (8)

3.2 Antecedentes Específicos

Calderón y colaboradores en 2010, reportó un estudio descriptivo realizado en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde incluyó a 2257 pacientes con cardiopatías congénitas. En este estudio la Persistencia del conducto arterioso representó 20% de los casos, situación explicable por la altura a la que, con respecto al nivel del mar, está la Ciudad de México y zonas conurbadas; le siguió la Comunicación interatrial (16.8%); Comunicación interventricular (11%); Tetralogía de Fallot y Atresia pulmonar (9.3%); Coartación aórtica y Estenosis pulmonar (3.6%) y la Conexión anómala total de venas pulmonares (3%). (9)

Peres y colaboradores en 2014 realizaron un estudio retrospectivo, en un centro de referencia de 3er nivel en Brasil, con el objetivo de buscar los datos epidemiológicos de pacientes con cardiopatías congénitas. Se obtuvo una población de 4835 pacientes de enero 2008 a diciembre 2012. Este estudio encontró que la edad gestacional promedio al nacimiento fue 38 semanas de gestación con un peso de 2644.5 gr (peso adecuado para edad gestacional), fueron femeninos el 51.7 del total de la muestra. 65% de la muestra presentó alguna cardiopatía compleja (Ventrículo izquierdo hipoplásico, Atresia valvular, Anomalía de Ebstein, Canal AV, Tronco arterioso, Doble vía de salida de ventrículo izquierdo, Transposición de grandes vasos o Tetralogía de Fallot), siendo diagnosticadas prenatalmente el 77% de los casos. (48)

Cardoso y colaboradores, en el año 2012 en un estudio de revisión realizado en Brasil, buscó artículos en diversas publicaciones a nivel mundial, la asociación entre diversas malformaciones y cardiopatías congénitas, encontrando que si existe una correlación entre ambas, además que estas condiciones pueden presentar mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Las malformaciones que más comúnmente se asociaron a cardiopatías congénitas en los diversos artículos revisados fueron las gastrointestinales por lo que concluye se debe realizar una búsqueda intencionada de estas alteraciones asociadas. (12)

Dilber y colaboradores, en 2010, publicó un estudio retrospectivo realizado en 14 Centros Cardiológicos Pediátricos en Croacia, donde incluyó a 1480 recién nacidos con cardiopatías congénitas, durante un lapso de 5 años, de ellos el 14% presentó alguna malformación asociada, además encontró que las cardiopatías más comunes fueron Comunicación interventricular en 34.6%, Comunicación interauricular en 15.9%, Persistencia de conducto arterioso en 9.8%, Estenosis valvular pulmonar en 4.9%, Tetralogía de Fallot en 3.3%, Transposición de grandes vasos en 3.3%, Estenosis aórtica en 3.3%, Coartación aórtica en 3.2%, Canal AV en 4.3% y Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico en 2.3%. Reportó además que 57 (3.85%) niños murieron debido a cardiopatías u otros problemas relacionados. (49)

Miller y colaboradores en 2011, realizó un estudio retrospectivo en Estados Unidos, con una población de 7.984 pacientes, la cual estaba conformada por individuos con cardiopatías congénitas nacidos de 1968 a 2005, recién nacidos mortinatos y abortos hasta las 20 semanas de gestación. De estos 7,984 pacientes, 71.3% tuvieron una cardiopatía aislada, 13.5% alguna malformación congénita, el 13.1% integro algún síndrome y el 2% Heterotaxia. La frecuencia de múltiples anomalías congénitas fue mayor en individuos en pacientes con Comunicación interatrial (18.5%), Dextrocardia (17.2%), y Defectos Conotruncales (16%). Este estudio encontró que el 27.8% de los niños con cardiopatía congénita tenían alguna malformación extracardíaca. Las dismorfias más comúnmente encontradas fueron los defectos musculoesqueléticos (35%), las anomalías gastrointestinales (25.2%) y las malformaciones urinarias (23.1%). Este estudio encontró que existe mayor frecuencia en combinaciones específicas, como fue hidronefrosis o atresia uretral con Dextrocardia, Comunicación interatrial y ventricular. En los pacientes sometidos a autopsias se encontró que presentaban más frecuentemente malformaciones, como anomalías musculoesqueléticas (46.1%) y alteraciones del sistema urinario (35.8%). (50)

Karande y colaboradores, en 2014 publicó un estudio retrospectivo, realizado en la India, con el objetivo de identificar la correlación entre cardiopatías y defectos extracardíacos. Este estudio incluyó un total de 560 niños con cardiopatía congénitas, de estos 98 niños (17.5%) presentaron defectos congénitos extracardíacos. Del total de las cardiopatías congénitas 64 niños (62%) cursaron con cardiopatía acianógena mientras que a 34 (33%) se diagnosticó cardiopatía cianógena. El defecto cardíaco más común fue Tetralogía de Fallot con 23 pacientes (22%), seguido por Comunicación interventricular con 14 niños y Comunicación interatrial con 11. Dentro de las malformaciones extracardíacas las más frecuentes fueron las craneofaciales (55%). Otros 36 pacientes con anomalías extracardíacas integraron algún síndrome, de ellos los más comunes fueron Trisomía 21 (n= 25) y VACTERL (n=6). (24)

Egbe y colaboradores, en 2014 realizó un estudio de casos y controles, en la ciudad de Nueva York en Estados Unidos, en el que comparó la prevalencia de enfermedades congénitas entre pacientes con cardiopatía y aquellos sin alteración cardíaca. Este estudio reportó la prevalencia de anomalías congénitas extracardíacas de 27.2 % en pacientes con cardiopatías. La presencia de anomalías congénitas extracardíacas tiene un riesgo (OR: 2,01, CI: 1,97-2,14) para presentar cardiopatías congénitas, en comparación con los pacientes sin malformaciones. Además reportó asociación entre cardiopatías y síndromes genéticos (P = 0.01) y asociación entre cardiopatías y anomalías congénitas no sindrómicas como dismorfias craneofaciales, malformaciones respiratorias y genitourinarias (P = 0.01); no se encontró mayor riesgo de presentar cardiopatías congénitas en anomalías gastrointestinales ni musculoesqueléticas. (33)

Barker y colaboradores, 2012 presentó un estudio retrospectivo, realizado en Pittsburgh, Estado Unidos, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de cardiopatía congénita con malformaciones extracardíacas. Se realizó una revisión retrospectiva de los bebés admitidos en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de cardiopatías congénitas y malformaciones extracardíacas. Se

encontraron 121 con estas dos características, con una incidencia de anomalías cardíacas de: Defectos conotruncales (36%), Comunicación interatrial e interventricular (18%), Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico (18%). Presentaron malformaciones renales 31 pacientes (28%), como ectasia pielocalicial, riñón único y nefrocalcinosis. Cursaron con alteración del sistema nervioso central 27 (22%) casos. De toda la población 9 pacientes tenían más de una anomalía extracardiaca, de ellos cuatro fueron Comunicación interventricular. (51)

Zavaleta y colaboradores, en 2015, realizó estudio descriptivo en la Ciudad de México, con el objetivo de determinar la prevalencia de las cardiopatías congénitas en pacientes con Trisomía 21, reportó 127 sujetos, 64 hombres (50.4%) y 63 mujeres (49.6%), el 40% de los casos presentó cardiopatía congénita asociada. El encontró que la Persistencia del conducto arterioso fue la cardiopatía congénita con la mayor prevalencia (22%), debido probablemente a la altitud moderada de la Ciudad de México donde residen estos pacientes. La Comunicación interatrial ocupó el segundo lugar (18%); en el tercer lugar se encontró la Comunicación Interventricular (14%) y en cuarto lugar el Canal AV (12%). Siendo habitual la presencia de hipertensión pulmonar en estos pacientes, hasta en un 80%. (34)

Bagatin y colaboradores, en 2015, realizó un estudio descriptivo en un Centro de referencia para personas con Trisomía 21 en Sao Paulo Brasil, donde buscó determinar la prevalencia y el perfil de las cardiopatías congénitas en pacientes con Trisomía 21. Este estudio incluyó a 1207 pacientes captados desde 2005 a 2013, encontrando cardiopatías congénitas en 604 pacientes (50%) con Trisomía 21. La cardiopatía más común fue la Comunicación interauricular en 254 pacientes (42.1%), seguido por Canal AV en 91 (15.1%); Comunicación interauricular y Comunicación interventricular en 88 (14.6%); Comunicación interventricular aislada en 77 (12.7%) y Conducto arterioso permeable en 40 (6.6%). (52)

Matulevicienė y colaboradores, en 2013, realizó un estudio retrospectivo, en una clínica de cirugía maxilofacial en Lituania, buscó la prevalencia de las

malformaciones asociadas a fisura labiopalatina, se obtuvo una muestra de 238 pacientes en un periodo de 13 años. Del total de la muestra se encontró que 141 pacientes presentaron malformaciones agregadas; 41 pacientes (9.8%) presentaron 1 anomalía asociada; 33 pacientes (7.9%) cursaron con 2 alteraciones asociadas; 33 pacientes (7.9%) cursaron con 3 anomalías asociadas y 34 pacientes (8.1%) cursaron con 4 o más malformaciones. Dentro de las malformaciones encontradas, las anomalías cardiovasculares fueron las segundas más frecuentes (n = 90, 21.4%), siguiendo únicamente a las malformaciones musculoesqueléticas (n=129, 30.7%) (p=0.05). (38)

Fakhim y colaboradores en 2016, en un estudio transversal, realizado en Irán, donde incluyó 526 pacientes con fisura labiopalatina, admitidos entre 2006 y 2011, donde buscó una relación entre esta patología y malformaciones agregadas. El tipo de fisura más común fue fisura labiopalatina bilateral (65%). Encontró que 137 (28%) pacientes presentaron alguna anomalía asociada, siendo la más común las malformaciones cardíacas (12%), además reportó que la Comunicación interatrial fue la cardiopatía más frecuentemente asociada a fisura labiopalatina 40 (7.6%). (39)

Moeini y colaboradores, en 2014 realizó un estudio prospectivo, en el Centro Médico del Hospital de Niños de Irán. Donde evaluó a 75 pacientes con mielomeningocele con el fin de buscar la presencia de anomalías cardíacas. Este estudio reportó únicamente alteración cardíaca en 2 (2.6%) pacientes; estos pacientes presentaron además otras alteraciones como escoliosis severa, ausencia de múltiples costilla y anomalías vertebrales. Concluyendo que la asociación entre mielomeningocele y cardiopatías no es común, sin embargo la presencia de anomalías vertebrales deben considerarse como un factor de riesgo adicional para anomalías para cardíacas en presencia de mielomeningocele. (37)

Gokhroo y colaboradores en 2015, publicó un estudio descriptivo en la India, donde buscó la prevalencia de enfermedad cardíacas en pacientes con malformaciones

gastrointestinales. Obtuvo una muestra de 43 pacientes con malformaciones gastrointestinales, de ellos 26 (60.46%) tuvieron alguna cardiopatía congénita. La malformación gastrointestinal más común fue la malformación anorectal (74.41%), de los cuales el 50% presentó alguna cardiopatía. La segunda malformación más común fue la atresia esofágica (11.62%), de estos el 100% presentó una cardiopatía congénita. El tercer grupo fueron pacientes con onfalocele (9.3%), 75% de los cuales tuvieron alguna cardiopatía. El cuarto grupo incluyó pacientes con VACTERL (4.6%), de estos el 100% presentó alguna cardiopatía. Las cardiopatías más comunes fueron Comunicación interatrial aislada (73%), seguido de Comunicación interatrial con Comunicación interventricular y Conducto arterioso presente (7,6%), continuando Comunicación interatrial e interventricular (3.8%), con la misma incidencia de Comunicación interatrial mas Persistencia de conducto arterioso (3.8%), Comunicación interventricular (3.8%), Persistencia de conducto arterioso (3.8%) y Coartación de aorta (3.8%). Por lo que concluye existe una alta prevalencia de cardiopatías en pacientes con malformaciones gastrointestinales. (45)

Corona y colaboradores, en 2015 realizó un estudio prospectivo en el Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", con el objetivo de determinar si existe una asociación entre Gastrosquisis y otras anomalías congénitas, mediante la búsqueda en todos los pacientes hospitalizados con este diagnóstico en un lapso de 6 años. Se obtuvo una muestra de 108 pacientes con Gastrosquisis, de estos 52 (48%) tenían una o más anomalías asociadas. La anomalía intestinal más frecuente asociada fue Atresia intestinal (20.4%), encontrando cardiopatías congénitas solo en 3 casos (2.8%), siendo 2 pacientes con Comunicación interventricular (1.9%) y uno con Comunicación interauricular (0.9%). Sin embargo en este estudio se excluyó a 7 pacientes (13%) con diagnóstico de Persistencia de Conducto arterioso. (46)

Takahashi y colaboradores, en 2013 presentó un estudio retrospectivo, realizado en Fukuoka, Japón donde buscó una asociación entre Hernia diafragmática y malformaciones cardiovasculares. Se identificó malformación cardíaca en 76

(12,3%) de 614 niños con hernia diafragmática congénita. La tasa de supervivencia global fue del 46,4%, y la supervivencia sin morbilidad fue del 23,2%. Los defectos cardiacos más comunes fueron la Comunicación interventricular (32%), Tetralogía de Fallot (15%) y Doble Vía de Salida de Ventrículo Derecho (10%). (41)

4. Planteamiento del problema

Las malformaciones son la segunda causa de muerte a nivel mundial, siendo las más frecuentes las cardiopatías congénitas, reportando una incidencia del 0.8%.

En México se presenta una incidencia del 1%, no existiendo estudios de ésta en Puebla, sin embargo en el Hospital de la Mujer de Puebla se presenta una incidencia de 2.6-3%, considerando que es un hospital de concentración y al mismo tiempo se ha observado una asociación entre cardiopatías congénitas y malformaciones extracardíacas.

El correcto diagnóstico prenatal en forma precoz, permite el seguimiento y la planificación de estrategias para el manejo posterior al nacimiento, con el fin de brindar una atención integral a estos recién nacidos y de esta manera disminuir la morbimortalidad infantil. Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la asociación de malformaciones extracardíacas con cardiopatías congénitas en neonatos en el Hospital de la Mujer Puebla durante un periodo de 10 años?

5. Justificación

Las cardiopatías son las malformaciones más comunes al nacimiento, esta se puede presentar asociada a malformaciones extracardíacas, siendo indispensable conocer la relación entre cardiopatías y malformaciones específicas, desglosada de acuerdo al tipo y severidad del defecto, para lograr un conocimiento exacto y directo de la realidad en nuestra población. Debido a esto se debe realizar una búsqueda intencionada de patologías posterior al nacimiento, en especial aquellos pacientes sin control prenatal y sin diagnóstico previo al nacimiento. Todo esto con el fin de dar un manejo oportuno y acertado, administrando los recursos necesarios y planificar su distribución de forma objetiva y no sólo intuitiva, orientando nuestro abordaje y así poder realizar pruebas adicionales y estudios específicos. (33, 53)

Existe escasez de estudios que evalúen la asociación entre las principales cardiopatías congénitas y las anomalías congénitas extracardíacas, siendo parte de la razón de esto la baja prevalencia de algunas anomalías congénitas, lo que hace muy difícil obtener una población de muestra suficiente para analizar tales asociaciones. (33)

Dependiendo de la gravedad del diagnóstico de la cardiopatía, la clínica puede variar desde el cierre espontáneo del defecto, como se ve en pacientes con Conductos arteriosos pequeños y defectos septales pequeños, hasta una necesidad a largo plazo de intervenciones médicas y quirúrgicas.

La presencia de las malformaciones congénitas no cardíacas también tiene un gran impacto en la historia natural y el curso clínico, porque los pacientes pueden necesitar atención médica o quirúrgica independientes de su patología cardíaca. Por esta razón, es importante conocer la prevalencia de este grupo de pacientes con malformaciones cardíacas y extracardíacas. (33, 53)

Si bien se cuenta con literatura acerca del tema, esta no es extensa, en el Hospital de la Mujer no se han hecho estudios previos para conocer esta información.

Aceptando en nuestra unidad todo tipo de pacientes de referencia, las cuales son rechazadas en otros hospitales por falta de insumos o personal calificado para su atención, hemos incrementamos significativamente la incidencia de estas patologías.

Tomando en cuenta que nuestra unidad constituye un gran afluente de pacientes con estas patologías, es necesario realizar un estudio de investigación para conocer estos datos y contar con estadística de nuestra población y además esta información podría servir para originar estudios futuros.

6. Objetivos

6.1 Objetivo General

- Determinar cuál es la asociación entre malformaciones extracardíacas y cardiopatías congénitas en neonatos en el Hospital de la Mujer Puebla durante un periodo de 10 años.

6.2 Objetivos Específicos

- Identificar el género más prevalente en pacientes con asociación de malformaciones extracardíacas y cardiopatías congénitas en el Hospital de la Mujer Puebla.
- Determinar la edad gestacional promedio en pacientes con asociación de malformaciones extracardíacas y cardiopatías congénitas en el Hospital de la Mujer Puebla.
- Determinar la asociación de las diferentes malformaciones extracardíacas agrupadas por sistemas, con las cardiopatías congénitas recién nacidos en el Hospital de la Mujer Puebla.

7. Hipótesis

7.1 Hipótesis nula

- No existe asociación entre malformaciones extracardíacas y cardiopatías congénitas en neonatos en el Hospital de la Mujer Puebla desde mayo del 2007 a julio del 2017

7.2 Hipótesis alterna

- Si existe asociación entre malformaciones extracardíacas y cardiopatías congénitas en neonatos en el Hospital de la Mujer Puebla desde mayo del 2007 a julio del 2017

8. Material y métodos

8.1 Métodos

Se desarrolló un estudio, el cual por el objetivo fue descriptivo, por la maniobra fue observacional, por la recolección de los datos fue ambilectivo, por la temporalidad fue transversal y por la conformación de los grupos homodémico, cuyo objetivo fue conocer cuál es la asociación de malformaciones extracardíacas con cardiopatías congénitas en un lapso de 10 años, realizando la recolección de datos desde mayo del 2007 a julio del 2017.

La investigación se llevó a cabo en pacientes de las áreas de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), terapia intermedia, alojamiento conjunto, crecimiento y desarrollo, consulta externa de cardiopediatría y tococirugía del Hospital de la Mujer Puebla.

En esta investigación se incluyeron a todos los recién nacidos con malformaciones congénitas, a los cuales se les realizó por lo menos un ecocardiograma, siendo excluidos aquellos en los que por algún motivo no se pudo realizar el estudio y los que presentaron alteraciones cardíacas funcionales sin alteración estructural.

Fueron eliminados todos los recién nacidos con cardiopatías congénitas que no presentaron malformaciones extracardíacas, así como todos los pacientes con diagnósticos de sospecha de Trisomía 13, Trisomía 18, Síndrome de Noonan, Síndrome de Turner y Síndrome de DiGeorge que no fueron confirmados por estudios genéticos, debido que nuestra población está conformada primordialmente por pacientes con estrato socioeconómico bajo y no cuentan con los medios para cubrir el estudio de cariotipo o FISH confirmatorio. El diagnóstico de Trisomía 21 se consideró clínico, de acuerdo a los criterios de

Hall, por lo cual se decidió incluir en nuestro estudio, aun aquellos pacientes sin cariotipo confirmatorio.

8.2 Material y procedimientos

A los recién nacidos con diagnóstico de malformación extracardiaca se les realizó por lo menos un estudio de ecocardiograma para confirmar o descartar la presencia de alguna cardiopatía congénita.

Los ecocardiogramas se realizaron en su totalidad por la cardióloga pediatra de nuestro hospital anotándose los datos en la bitácora de ecocardiogramas del Hospital de la Mujer y registrándose en la hoja de recolección para posteriormente procesar la información.

No se calculó el tamaño de la muestra, ya que se revisó la bitácora de los ecocardiogramas realizados, captando a los pacientes con diagnóstico de malformaciones congénitas que resultaron de la revisión del total del universo descrito, con los criterios de inclusión, sin incluir a los neonatos con criterios de exclusión y eliminación.

8.3 Análisis estadístico

Posterior a captar las variables, se realizó una base de datos y analizó la información mediante estadística descriptiva con medidas de desviación y tendencia central, (media, mediana, DE) y estadística inferencial: Prueba Chi cuadrada para la comparación de variables categóricas, que se expresaron en porcentaje, para las variables cuantitativas siempre y cuando presentaron una distribución normal de expresaron con media y desviación estándar y las de distribución anormal se expresaron con mediana y rangos intercuartílicos. Utilizamos prueba de Chi² de Pearson para contrastar variables categóricas. Mediante programa estadístico SPSS versión 21 y se realizaron tablas con resultados.

Realizando esta investigación por parte de Cardiólogo pediatra, Neonatólogo, Genetista y Maestro en ciencias e investigación, médico residente de neonatología, mediante el uso del cuestionario de recolección de datos, computadora, impresora y ecocardiograma por medio de ecocardiógrafo SONOACE X8 (Medison), con transductor P3-7AC en modos 2D, M, color y Doppler.

9. Aspectos Éticos

Este trabajo de investigación no requirió consentimiento informado porque no existe intervención médica, solo es observacional. Está diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos: Reglamento de la ley General de Salud

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud. Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: "Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes".

10. Resultados

En el Hospital de la Mujer de Puebla, durante el periodo comprendido de mayo del 2007 a julio del 2017 se realizó un estudio buscando la asociación entre cardiopatías y malformaciones extracardíacas. Se realizaron 4359 ecocardiogramas de primera vez en los últimos 10 años en nuestro hospital, de los cuales 673 correspondían a pacientes con malformaciones extracardíacas.

De la muestra de 673 pacientes, 156 (23.1%) se excluyeron por presentar corazón con anatomía normal. Fueron eliminados 36 (5.3%) pacientes por presentar probable Trisomía 13, Trisomía 18, Síndrome de Turner, Síndrome de Noonan o Síndrome Di George, sin contar con cariotipo o FISH confirmatorio. Continuando con un total de 481 (71.4%) pacientes que cumplían los criterios de inclusión sin presentar criterios de exclusión ni eliminación.

Se encontró mayor frecuencia del sexo masculino con 238 pacientes (49.4%), pacientes de término 278 (57%) y peso adecuado para edad gestacional 302 (62.7%). Ver tabla 1, 2 y 3

Tabla 1. Incidencia de sexo.

Género	n	%
Masculino	238	49.4
Femenino	236	49.0
Sexo indefinido	7	1.4

Tabla 2. Incidencia de semanas de gestación.

Semanas de Gestación	n	%
Término	278	57.7
Pretérmino tardío	113	23.4
Pretérmino	90	18.7

Tabla 3. Incidencia de peso para edad gestación.

Peso para edad gestacional	n	%
Peso adecuado	302	62.7
Peso bajo	158	32.8
Peso elevado	21	4.3

La malformación extracardiaca más común fue Trisomía 21, seguida por malformaciones gastrointestinales y del sistema nervioso central, en la tabla 4 se presenta la incidencia encontrada de las malformaciones extracardiacas.

Tabla 4. Incidencia de malformaciones extracardiacas por sistemas

Malformación	n	%
Trisomía 21	135	28.0
Gastrointestinales	108	22.4
SNC	74	15.3
Craneofaciales	44	9.3
Musculoesqueléticas	28	5.8
VACTERL	26	5.4
Pulmonares	23	4.7
Renales	18	3.7
Genitourinarias	13	2.7
Displasias óseas	8	1.6
Artrogriposis	3	0.6
Hiperplasia suprarrenal	1	0.2

La malformación gastrointestinal más común fue gastrosquisis con 34 pacientes (7.0%), seguida por atresia esofágica con 21 pacientes (4.3%). Ver tabla 5

Tabla 5. Incidencia de malformaciones gastrointestinales

Malformaciones Gastrointestinales	n	%
Gastrosquisis	34	7
Atresia esofágica	21	4.3
Malformación anorectal	20	4.1
Onfalocele	18	3.7
Atresia duodenal	15	3.1

En las malformaciones del sistema nervioso central, la fisura labiopalatina unilateral 28 (5.8%) fue la más común. Ver tabla 6

Tabla 6. Incidencia de malformaciones del sistema nervioso central

Malformación SNC	n	%
Fisura labiopalatina unilateral	28	5.8
Hidrocefalia	15	3.1
Fisura labiopalatina bilateral	13	2.7
Mielomeningocele	9	1.8
Holoprosencefalia	6	1.2
Agenesia de cuerpo caloso	3	0.6

Dentro de las malformaciones craneofaciales se encontró mayor incidencia de dismorfias faciales. Ver tabla 7

Tabla 7. Incidencia de malformaciones craneofaciales

Malformación Craneofaciales	n	%
Dismorfias faciales	22	4.5
Microtia-atresia	11	2.2
Apéndice preauricular	6	1.2
Quiste tiroglosos	3	0.6
Cataratas congénitas	2	0.4

Las malformaciones musculoesqueléticas más comunes fueron polidactilia y hemivertebras cada una con 10 pacientes (2%). Ver tabla 8.

Tabla 8. Incidencia de malformaciones musculoesqueléticas

Malformación Musculoesquelética	n	%
Polidactilia	10	2
Hemivertebras	10	2
Pie equinovaro	8	1.6

De las malformaciones pulmonares la hernia diafragmática fue la más común con 20 (4.1%) pacientes, seguida por 3 casos de malformaciones pulmonares (enfermedad adenomatoidea quística, secuestro pulmonar y enfisema lobar). Ver tabla 9

Tabla 9. Incidencia de malformaciones pulmonares

Malformación Pulmonar	n	%
Hernia diafragmática	20	4.1
Malformación pulmonar	3	0.6

En las anomalías renales hidronefrosis fue la más común (3.3%). Ver tabla 10

Tabla 10. Incidencia de malformaciones renales

Malformación Renal	n	%
Hidronefrosis	16	3.3
Agenesia renal	1	0.2
Riñón poliquístico	1	0.2

En las malformaciones genitourinarias genitales ambiguos fue la más común con 7 pacientes (1.4%). Ver tabla 11

Tabla 11. Incidencia de malformaciones genitourinarias

Malformación Genitourinarias	n	%
Genitales ambiguos	7	1.4
Hipospadias	3	0.6
Micropene	3	0.6

La cardiopatía congénita más frecuente encontrada fue la Persistencia de conducto arterioso en 182 pacientes (58.1%), seguida por Comunicación interatrial con 129 (44.8%) y Comunicación interventricular en 77 pacientes (23.7%). Se resume la incidencia de las cardiopatías congénitas en la tabla 12.

Tabla 12. Incidencia de cardiopatías congénitas en pacientes con malformaciones extracardiácas.

Cardiopatía congénita	n	%
Persistencia de conducto arterioso (PCA)	182	58.1
Comunicación interatrial (CIA)	129	44.8
Comunicación interventricular (CIV)	77	23.7
Conexión anómala de venas pulmonares	24	3.3
Doble vía de salida de ventrículo izquierdo	12	2
Atresia pulmonar	12	2
Canal AV	8	1.8
Hipoplasia de arco aórtico	6	1.1
Ventrículo izquierdo hipoplásico	7	1.1
Tetralogía de Fallot	6	1.1
Dextrocardia	4	0.9
Anomalía de Ebstein	3	0.7
Coartación de aorta	2	0.2
Ventrículo único	2	0.2
Hipoplasia de venas pulmonares	2	0.2
Displasia polivavular	2	0.2
Atresia mitral	1	0.2
Trono arterioso	1	0.2
Transposición de grandes vasos (TGV)	1	0.2

En nuestro estudio se encontró que existe asociación entre algunas malformaciones extracardíacas y cardiopatías congénitas. Las Tablas 13 a 21 muestran la asociación encontrada entre malformaciones extracardíacas agrupadas por sistemas y cardiopatías congénitas.

Tabla 13. Asociación de diversas malformaciones con cardiopatías congénitas.

Síndromes	Cardiopatía	n %	P
Trisomía 21	PCA	62(12.8%)	0.000
	CIA	35 (7.2%)	0.005
	CIV	23 (4.7%)	0.000
	Canal AV	7 (1.4%)	0.000
	Conexión anómala de VP	3 (0.6%)	0.61
	Displasia polivalvular	1 (0.2%)	0.019
	Anomalía de Ebstein	1 (0.2%)	0.75
	Hipoplasia de arco aórtico	1 (0.2%)	0.77
	Doble vía de salida de VI	1 (0.2%)	0.31
	Tetralogía de Fallot	1 (0.2%)	0.77
	Total	135(27.7%)	
VACTERL	CIA	10 (2%)	0.85
	PCA	5 (1%)	0.87
	CIV	3 (0.6%)	0.94
	Atresia pulmonar	2 (0.4%)	0.014
	Tetralogía de Fallot	2 (0.4%)	0.000
	Dextrocardia	1 (0.2%)	0.66
	Displasia polivalvular	1 (0.2%)	0.000
	Doble vía de salida de VI	1 (0.2%)	0.37
	Conexión anómala de VP	1 (0.2%)	0.05
	Total	26 (5.2%)	

Chi2 de Pearson, p=menor a 0.05.

Tabla 14. Asociación de diversas malformaciones con cardiopatías congénitas.

Síndromes	Cardiopatía	n %	P
Displasia ósea	CIA	3 (0.6%)	0.32
	PCA	2 (0.4%)	0.33
	CIV	1 (0.2%)	0.49
	Atresia pulmonar	1 (0.2%)	0.13
	Canal AV	1 (0.2%)	0.018
	Total	8 (1.6%)	
Artrogriposis	PCA	2 (0.4%)	0.16
	CIA	1 (0.2%)	0.23
	Total	3 (0.6%)	
Hiperplasia suprarrenal	CIV	1 (0.2%)	0.24

Chi2 de Pearson, p=menor a 0.05.

Tabla 15. Asociación de malformaciones pulmonares con cardiopatías congénitas.

Malformación	Cardiopatía	n %	P
Pulmonar			
Hernia diafragmática	PCA	8 (1.6%)	0.33
	CIA	4 (0.8%)	0.82
	Conexión anómala de VP	3 (0.6%)	0.018
	CIV	2 (0.4%)	0.050
	Ventrículo izq. Hipoplásico	2 (0.4%)	0.001
	Hipoplasia de arco aórtico	1 (0.2%)	0.17
	Total	20 (4.1%)	
Malformación pulmonar	PCA	2 (0.4%)	0.22
	CIA	1 (0.2%)	0.67
	Total	3 (0.6%)	

Chi2 de Pearson, p=menor a 0.05.

Tabla 16. Asociación de malformaciones musculoesqueléticas con cardiopatías congénitas.

Malformación	Cardiopatía	n %	p
Musculoesquelética			
Pie equinovaro	PCA	2 (0.4%)	0.23
	Atresia pulmonar	2 (0.4%)	0.000
	CIA	1 (0.2%)	0.59
	CIV	1 (0.2%)	0.98
	Hipoplasia de venas pulmonares	1 (0.2%)	0.000
	Ventrículo único	1 (0.2%)	0.000
	Total	8 (1.6%)	
Polidactilia	PCA	3 (0.6%)	0.93
	CIV	3 (0.6%)	0.05
	CIA	2 (0.4%)	0.38
	Atresia pulmonar	1 (0.2%)	0.006
	Doble vía de salida de VI	1 (0.2%)	0.069
	Total	10 (2%)	
Hemivertebras	CIV	3 (0.6%)	0.035
	PCA	2 (0.4%)	0.12
	Doble vía de salida de VI	2 (0.4%)	0.000
	Conexión anómala de VP	2 (0.4%)	0.002
	CIA	1 (0.2%)	0.26
	Total	10 (2%)	

Chi2 de Pearson, p=menor a 0.05.

Tabla 17. Asociación de malformación craneofacial con cardiopatías congénitas.

Malformación craneofacial	Cardiopatía	n %	p
Apéndice preauricular	PCA	2 (0.4%)	0.15
	CIV	1 (0.2%)	0.093
	CIA	1 (0.2%)	0.65
	TGV	1 (0.2%)	0.000
	Hipoplasia de arco aórtico	1 (0.2%)	0.000
	Total	6 (1.2%)	
Microtia atresia	PCA	3 (0.6%)	0.49
	CIV	3 (0.6%)	0.016
	CIA	2 (0.4%)	0.89
	Atresia pulmonar	1 (0.2%)	0.001
	Doble vía de salida de VI	1 (0.2%)	0.001
	Conexión anómala de VP	1 (0.2%)	0.049
	Total	11(2.2%)	
Catarata congénita	Anomalía de Ebstein	1 (0.2%)	0.000
	Hipoplasia de arco aórtico	1 (0.2%)	0.000
	Total	2 (0.4%)	
Dismorfias faciales	CIA	7 (1.4%)	0.12
	PCA	7 (1.4%)	0.71
	CIV	4 (0.8%)	0.74
	Coartación aortica	1 (0.2%)	0.000
	Dextrocardia	1 (0.2%)	0.88
	Doble vía de salida de VI	1 (0.2%)	0.39
	Conexión anómala de VP	1 (0.2%)	0.76
	Total	22(4.5%)	
Quiste tirogloso	CIA	2 (0.4%)	0.018
	PCA	1 (0.2%)	0.13
	Total	3 (0.6%)	

Chi2 de Pearson, p=menor a 0.05.

Tabla 18. Asociación de malformación del SNC con cardiopatías congénitas.

Malformación del SNC	Cardiopatía	n %	P
Hidrocefalia	PCA	4 (0.8%)	0.15
	CIA	4 (0.8%)	0.64
	CIV	2 (0.4%)	0.90
	Atresia pulmonar	2 (0.4%)	0.005
	Ventrículo único	1 (0.2%)	0.000
	Hipoplasia de venas pulmonares	1 (0.2%)	0.000
	Conexión anómala de VP	1 (0.2%)	0.58
	Total	15(3.1%)	
Fisura labiopalatina unilateral	CIA	10 (2%)	0.08
	PCA	8 (1.6%)	0.93
	CIV	5 (1%)	0.48
	Doble vía de salida de VI	2 (0.4%)	0.039
	Tetralogía de Fallot	1 (0.2%)	0.18
	Dextrocardia	1 (0.2%)	0.10
	Conexión anómala de VP	1 (0.2%)	0.91
	Total	28(5.8%)	
Fisura labiopalatina bilateral	CIA	7(1.4%)	0.050
	PCA	4 (0.8%)	0.63
	CIV	2 (0.4%)	0.66
	Total	13(2.7%)	
Holoprosencefalia	CIA	2 (0.4%)	0.012
	Conexión anómala de VP	2 (0.4%)	0.000
	PCA	2 (0.4%)	0.56
	Total	6(1.2%)	
Agenesia cuerpo calloso	PCA	1 (0.2%)	0.41
	CIV	1 (0.2%)	0.73
	CIA	1 (0.2%)	0.67
	Total	3 (0.6%)	
Mielomeningocele	PCA	6 (1.2%)	0.34
	CIA	2 (0.4%)	0.18
	CIV	1 (0.2%)	0.36
	Total	9 (1.8%)	

Chi2 de Pearson, p=menor a 0.05.

Tabla 19. Asociación de malformaciones gastrointestinales con cardiopatías congénitas.

Malformación Gastrointestinal	Cardiopatía	n (%)	P
Atresia esofágica	PCA	10 (2%)	0.005
	CIA	3 (0.6%)	0.33
	CIV	2 (0.4%)	0.16
	Ventrículo izquierdo hipoplásico	2 (0.4%)	0.000
	Atresia mitral	1 (0.2%)	0.000
	Atresia pulmonar	1 (0.2%)	0.30
	Tetralogía de Fallot	1 (0.2%)	0.82
	Conexión anómala Total	1 (0.2%)	0.001
	Total	21(4.3%)	
Malformación anorectal	PCA	6 (1.2%)	0.61
	Conexión anómala de VP	4 (0.8%)	0.000
	CIV	3 (0.6%)	0.56
	CIA	3 (0.6%)	0.16
	Ventrículo izquierdo hipoplásico	2 (0.4%)	0.000
	Anomalía de Ebstein	1 (0.2%)	0.011
	Tetralogía de Fallot	1 (0.2%)	0.073
	Total	20(4.1%)	
Onfalocele	PCA	7 (1.4%)	0.69
	CIA	7 (1.4%)	0.54
	CIV	2 (0.4%)	0.25
	Doble vía de salida de VI	1 (0.2%)	0.24
	Conexión anómala de VP	1 (0.2%)	0.001
	Total	18(3.7%)	
Gastrosquisis	PCA	15(3.1%)	0.000
	CIA	10 (2%)	0.000
	CIV	7 (1.4%)	0.009
	Dextrocardia	1 (0.2%)	0.53
	Doble vía de salida de VI	1 (0.2%)	0.78
	Total	34 (7%)	
Atresia duodenal	PCA	6 (1.2%)	0.99
	CIA	5 (1%)	0.62
	CIV	3 (0.6%)	0.69
	Hipoplasia de arco aórtico	1 (0.2%)	0.16
	Total	15(3.1%)	

Chi2 de Pearson, p=menor a 0.05.

Tabla 20. Asociación de malformaciones genitourinarias con cardiopatías congénitas.

Malformación Genitourinaria	Cardiopatía	n %	P
Micropene	CIA	1(0.2%)	0.050
	Tronco arterioso común	1 (0.2%)	0.000
	Conexión anómala de VP	1 (0.2%)	0.000
	Total	3(0.6%)	
Genitales ambiguos	PCA	2 (0.4%)	0.87
	Coartación aortica	1 (0.2%)	0.000
	Ventrículo izquierdo Hipoplásico	1 (0.2%)	0.000
	Conexión anómala de VP	1 (0.2%)	0.075
	CIA	1 (0.2%)	0.27
	CIV	1 (0.2%)	0.66
	Total	7(1.4%)	
Hipospadias	PCA	2 (0.4%)	0.84
	CIA	1(0.2%)	0.67
	Total	3(0.6%)	

Chi2 de Pearson, p=menor a 0.05.

Tabla 21. Asociación de malformaciones renales con cardiopatías congénitas.

Malformación Renal	Cardiopatía	n %	P
Hidronefrosis	PCA	7 (1.4%)	0.32
	CIV	3 (0.6%)	0.07
	CIA	2 (0.4%)	0.79
	Atresia pulmonar	1 (0.2%)	0.23
	Hipoplasia de arco aórtico	1 (0.2%)	0.13
	Conexión anómala de VP	1 (0.2%)	0.36
	Doble vía de salida de VI	1 (0.2%)	0.23
	Total	16(3.3%)	
Agenesia renal	PCA	1 (0.2%)	0.50
Riñón poliquístico	Atresia pulmonar	1 (0.2%)	0.004

Chi2 de Pearson, p=menor a 0.05.

11. Discusión

En este estudio se observó poca diferencia de la incidencia de cardiopatías congénitas de acuerdo al sexo, siendo masculinos el 49.4%, la edad gestacional más frecuente fue pacientes a término con peso adecuado para edad gestacional; resultados similares a los obtenidos por Peres y colaboradores donde reportaron poca diferencia significativa de acuerdo al sexo y la edad gestacional más común fue a término con peso adecuado para edad gestacional, esto probablemente se deba a que ambos estudios fueron realizados con población latinoamericana y coincide con lo esperado a nivel mundial.

La malformación extracardíaca más común fue Trisomía 21, la cual se asoció con mayor frecuencia a Persistencia de conducto arterioso, seguida por Comunicación interventricular, Comunicación interatrial, Canal AV y Displasia valvular. Resultados similares a los obtenidos por Zavaleta y colaboradores, sin embargo estos resultados contrastan con lo esperado a nivel internacional, pues en países anglosajones, se describe al Canal AV como la cardiopatía más común en pacientes con Trisomía 21. El encontrar resultados similares a los de Zavaleta y colaboradores, probablemente sea por trabajar ambos con una población con características muy similares y en ciudades con una altitud muy semejante, como lo fue Puebla y la Ciudad de México, lo que puede ocasionar mayor frecuencia de Persistencia de conducto arterioso en estos pacientes.

De igual forma se encontró asociación entre VACTERL y cardiopatía congénita en nuestros pacientes, como fue Atresia pulmonar, Tetralogía de Fallot, Displasia valvular y Conexión anómala, estos resultados coinciden con los obtenidos por Gokhroo y colaboradores, donde se reportó asociación en el 100% de los casos de pacientes con VACTERL y cardiopatías congénitas, en ambos estudios la cardiopatía con mayor frecuencia fue la Comunicación interatrial, sin embargo nosotros no encontramos una asociación estadísticamente significativa ($p= 0.85$)

entre VACTERL y Comunicación interatrial, esto se deba probablemente a que nuestro estudio incluyó más pacientes y encontramos mayor número de cardiopatías que aquel estudio.

Además se observó asociación entre algunas malformaciones gastrointestinales y cardiopatía congénita, siendo la más común gastrosquisis asociada a Persistencia de conducto arterioso, Comunicación interatrial y Comunicación interventricular; la atresia esofágica se asoció a Ventrículo izquierdo hipoplásico, Atresia mitral y a Persistencia de conducto arterioso. También se asoció la Malformación Anorectal con Conexión anómala de venas pulmonares, Ventrículo izquierdo hipoplásico y Anomalía de Ebstein. Onfalocele solo se asoció a Conexión anómala de venas pulmonares. No se encontró asociación entre atresia intestinal y cardiopatías congénitas.

Al igual que el estudio realizado por Gokhroo y colaboradores, encontramos asociación entre malformaciones gastrointestinales y cardiopatías, como atresia esofágica, malformación anorectal y onfalocele, llamando la atención la asociación encontrada entre gastrosquisis y cardiopatías congénitas, lo que contrasta a lo reportado mundialmente; sin embargo otros estudios semejan nuestros resultados, como el de Corona quien también encontró asociación con Persistencia de conducto arterioso, Comunicación interventricular e interatrial con gastrosquisis, esto probablemente se deba a que ambos estudios se realizaron en una población mexicana con características muy similares.

En las malformaciones del sistema nervioso central pudimos encontrar asociación entre fisura labiopalatina unilateral y bilateral con Comunicación Interatrial; fisura labiopalatina unilateral con Doble Vía de Salida de Ventrículo; Hidrocefalia con Atresia pulmonar, Hipoplasia de venas pulmonares y Ventrículo único; Holoprosencefalia con Comunicación interatrial y Conexión anómala total de venas pulmonares. Sin encontrar asociación entre Mielomeningocele o agenesia de cuerpo calloso y cardiopatías congénitas.

Al igual que el estudio realizado por Fakhim y colaboradores, la cardiopatía más común asociada a fisura labiopalatina fue Comunicación interatrial, sin embargo en su estudio la malformación craneofacial más comúnmente asociada a cardiopatía fue la fisura palatina bilateral; nosotros encontramos mayor incidencia de cardiopatías en fisura palatina unilateral; esto se puede explicar debido a que la mayoría de sus pacientes con afección bilateral tuvieron un origen sindrómico como el Síndrome Di George, siendo excluidos de nuestro estudio por falta de cariotipo o FISH confirmatorio, lo cual limita nuestra muestra y pudo modificar los resultados obtenidos.

Así mismo el estudio realizado por Moeini y colaboradores, donde no se encontró asociación entre mielomeningocele y cardiopatías, en este estudio se obtuvo resultados muy semejantes, esto probablemente se deba a que en ambos estudios la mayoría de los pacientes incluidos presentaron mielomeningocele aislado, sin otras malformaciones extracardíacas agregadas.

En las malformaciones musculoesqueléticas pudimos observar asociación de hemivertebbras con Comunicación interventricular, Conexión anómala de venas pulmonares y Doble vía de salida de ventrículo izquierdo; polidactilia con Comunicación interventricular y Atresia pulmonar; pie equino varo con Atresia pulmonar, Ventrículo único e Hipoplasia de venas pulmonares. En contraste al estudio realizado por Egbe y colaboradores quienes reportaron que no existe asociación entre alteraciones musculoesqueléticas y cardiopatías, nosotros sí la encontramos; esto probablemente se deba a que su población estudiada fue mayor a la nuestra, e incluyeron a pacientes cuyo diagnóstico se realizó mediante autopsias, mientras que nuestra población incluyó únicamente recién nacidos vivos con diagnóstico exclusivo mediante ecocardiografía.

En las malformaciones genitourinarias se encontró asociación de micropene con Comunicación interventricular, Conexión anómala de venas pulmonares y Tronco

arterioso; genitales ambiguos con Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico y Coartación aortica. Resultados similares a los reportados por el estudio realizado por Egbe y colaboradores, sin embargo Egbe encontró que las hipospadias fueron la malformación genitourinaria más común.

De las malformaciones renales se encontró asociación entre riñón poliquístico con Atresia pulmonar. El estudio realizado por Miller y colaboradores reportó resultados similares, sin embargo además aquel estudio además encontró asociación entre hidronefrosis y cardiopatía congénita, lo que difiere a nuestros resultados; esto se puede deber a la muestra grande recabada durante un periodo prolongado de tiempo, incluyendo una muestra mayor con alteraciones renales.

De las malformaciones craneofaciales se encontró asociación entre dismorfias faciales y Coartación aortica; Cataratas congénitas con Anomalía de Ebstein e Hipoplasia de venas pulmonares; apéndice preauricular con Transposición de grandes vasos, microtia atresia con Comunicación interventricular, Atresia pulmonar, Doble vía de ventricular izquierdo y Conexión anómala de venas pulmonares. Quiste tirogloso no se asoció a ninguna cardiopatía. Al igual que el estudio realizado por Karande y colaboradores, ambos encontramos asociación entre cardiopatías congénitas y dismorfias craneofaciales, esto lo podemos atribuir a que ambos trabajamos con una muestra similar y población similar.

Dentro de las malformaciones pulmonares se encontró asociación entre Hernia diafragmática con Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico y Comunicación interventricular. Al igual que el estudio que realizó Takahashi y colaboradores, encontramos que existe asociación de Hernia diafragmática y cardiopatías, sin embargo aquel estudio reportó que la cardiopatía más comúnmente observada fue Comunicación interatrial, Anomalías conotruncuales y Tetralogía de Fallot, en nuestro estudio se encontró una incidencia diferente.

12. Conclusión

En este estudio se encontró que el género más común fue masculino con poca diferencia al femenino, siendo más común pacientes a término con peso adecuado para edad gestacional, además se encontró que existe asociación entre algunas malformaciones extracardíacas y cardiopatías congénitas. Las malformaciones gastrointestinales que si presentaron asociación a cardiopatías congénitas fueron atresia esofágica, malformación anorectal, gastrosquisis y onfalocele; de las malformaciones del sistema nervioso central se pudo asociar fisura labiopalatina, holoprosencefalia e hidrocefalia; del mismo modo en Trisomía 21, asociación VACTERL, de las malformaciones renales en riñón poliquístico; en las malformaciones genitourinarias como micropene y genitales ambiguos; de las anomalías musculoesqueléticas se presentó en pie equino varo, hemivertebras y polidactilia, en las malformaciones craneofaciales se encontró asociación en microtia atresia, apéndice preauricular y cataratas congénitas.

No se encontró una asociación entre cardiopatías y malformaciones gastrointestinales como atresia intestinal, genitourinarias como hipospadias, de las dismorfias renales no se asociación cardiopatía con agenesia renal ni hidronefrosis, en las malformaciones craneofaciales no se encontró asociación con quiste tirogloso, del sistema nervioso central no se encontró asociación en mielomeningocele ni agenesia de cuerpo caloso; en artrogriposis ni hiperplasia suprarrenal no se pudo encontrar asociación.

Debido a esto se sugiere la realización de ecocardiograma en todos los pacientes con malformaciones extracardíacas para realizar una búsqueda de cardiopatías congénitas.

12.1 Fortalezas del estudio

Este estudio tiene la fortaleza de que se realizó con una base de datos hospitalaria confiable, además de ser un estudio cuya muestra recopilada fue durante un largo periodo.

12.2 Debilidades del estudio

Una limitante del estudio fue no contar con cariotipo o FISH confirmatorio, de los probables síndromes genéticos, por trabajar con pacientes de estrato socioeconómico bajo quienes no cuentan con el recurso para realizarlo. La gran debilidad fue no buscar factores ginecoobstétricos en las asociaciones encontradas, siendo motivo para realizar otros estudios con el fin de profundizar el conocimiento en estas patologías que tienen gran impacto sobre la morbimortalidad de nuestros recién nacidos.

13. Bibliografía

1. Silva K, Rocha L, Figueiredo A. Newborns with congenital heart diseases: epidemiological data from a single reference center in Brazil. *Journal of Prenatal Medicine*. 2014; 8: 11-16
2. Pei L, Kang Y, Zhao Y. Prevalence and risk factors of congenital heart defects among live births: a population-based cross-sectional survey in Shaanxi province, Northwestern China. *BMC Pediatrics*. 2017. 17: 1-8. DOI 10.1186/s12887-017-0784-1
3. Sun P, Ding G, Zhang M. Prevalence of Congenital Heart Disease among Infants from 2012 to 2014 in Langfang, China. *Chinese Medical Journal*. 2017; 130: 1069-1073.
4. Genomics Consortium. The Congenital Heart Disease Genetic Network Study: Rationale, Design, and Early Results. *Circ Res*. 2013; 112: 698–706. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.300297.
5. Linde, D. y cols. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. A Systematic Review and Meta-Analysis. 2011, *J Am Coll Cardiol*. 58; 21; 2241–7
6. Fahed A y cols. Genetics of Congenital Heart Disease The Glass Half Empty. *Circulation Research*. 2011; 108: 1252–1269
7. Costain G, Silversides C y Bassett A. The importance of copy number variation in congenital heart disease. *NPJ Genom Med*. 2017. 11; 1-25. Doi:10.1038/npjgenmed.2016.31.
8. Colaco S, Karande T, Bobhate P y cols. Neonates with critical congenital heart defects: Impact of fetal diagnosis on immediate and short-term outcomes. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2017. 10; 126- 130
9. Calderón J, Cervantes J, Curi J, y cols. Problemática de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización. *Arch Cardiol Mex*. 2010; 80: 133-140

10. Trevisan P. y cols. Chromosomal Abnormalities in Patients with Congenital Heart Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101: 495-501.
11. Brade, T. y cols. Embryonic Heart Progenitors and Cardiogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3: 1-18
12. Cardoso R, Fabiano R, Ricardo P y cols. Congenital heart defects and extracardiac malformations. *Rev Paul Pediatr* 2013. 31: 243-51.
13. Sainz, J. y cols. Prenatal screening of congenital heart defects in population at low risk of congenital defects. A reality today. *An Pediatr (Barc).* 2015. 82: 27-34
14. Azamian M y cols. Cytogenomic Aberrations in Congenital Cardiovascular Malformations. *Mol Syndromol* 2016; 7: 51–61. DOI: 10.1159/000445788
15. Gaur S, Kataria S, Raichandani L. Study of incidence of congenital anomalies in new borns in Western Rajasthan *International Journal of Applied Research* 2015; 8: 772-774
16. Digilio M, y Marino B. what is New in Genetics of Congenital Heart Defects? *Frontiers in Pediatrics.* 2016. 4: 1-6. Doi: 10.3389/fped.2016.00120
17. Hussain S, Asghar I, Sabir M. Prevalence and pattern of congenital malformations among neonates in the neonatal unit of a teaching hospital. *JPMA.* 2014. 64: 629-630
18. Quesada T. y cols. Congenital heart disease until the neonatal stage. Clinical and epidemiological aspects. *Acta Méd del Centro.* 2014. 8: 149-162.
19. Mendieta G., Incidencia de las cardiopatías congénitas y los factores asociados a la letalidad en niños nacidos en dos hospitales del Estado de México. *Gaceta Médica de México.* 2013. 149: 617-623
20. Alum J y cols. Major congenital defects in live births. *Rev. Arch Med Cam.* 2015; 19: 389-391.
21. Gomez P. y cols. Congenital heart defects and chromosomal anomalies in fetal life: should a chromosomal study always be offered? *Diagn penat,* 2013; 24: 15 – 22. DOI: 10.1016/j.diapre.2012.06.011

22. Homsy J, Zaidi S, Shen Y y cols. De novo mutations in Congenital Heart Disease with Neurodevelopmental and Other Birth Defects. *Science*. 2015; 350: 1262–1266. doi:10.1126/science.aac9396
23. Bonilla P y cols. Caracterización clínico epidemiológica de las cardiopatías congénitas en niños. *Acta Pediátrica Hon*, 2015. 6: 415-420
24. Karande S y cols. Extracardiac Birth Defects in Children with Congenital Heart Defects. *Indian Pediatrics*. 2014. 51; 389-391
25. Wilsdon A, Sifrim A, Hitz M. Recent advances in congenital heart disease genomics. *Faculty Rev*: Last updated. 2017. 6; 1-7. doi: 10.12688/f1000research.10113.1
26. Ramos. V. y cols. Neural Crest Cells and their Relation to Congenital Heart Disease: Systematic Review of the Literature. *Int. J. Morphol*. 2016. 34: 489-494,
27. Molina O y cols. Utilidad de la ecocardiografía en la etapa neonatal *Acta Médica del Centro*. 2017. 11; 35-43
28. Herrera, Julio y cols. Prevalencia de malformaciones congénitas en hijos de madres mayores de 34 años y adolescentes. *Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Rev Chil Obstet Ginecol* 2013. 78: 298 – 303
29. Canals A. Factores de riesgo de ocurrencia y gravedad de malformaciones congénitas. *Rev Med Chile* 2014. 142: 1431-1439
30. Chung I, Rajakumar G. Genetics of Congenital Heart Defects: The NKX2-5 Gene, a Key Player. *Genes*. 2016, 7; 5-12. Doi:10.3390/genes7020006
31. Adeboye M, y cols. A Prospective Study of Spectrum, Risk Factors and Immediate Outcome of Congenital Anomalies. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2017. 6; 380-384. DOI: 10.4103/amhsr.amhsr_108_13
32. Yang, H y cols. Screening Prenatal De Cardiopatías Congénitas En Primer Y Segundo Trimestre De Embarazo. *Rev. Hosp. Mat. Inf.* 2016. 01; 38-48.
33. Egbe A, y cols. Prevalence of congenital anomalies in newborns with congenital heart disease diagnosis. *Ann Pediatr Cardiol*. 2014; 7: 86–91

34. Zavaleta N y cols. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down en una población residente en la Ciudad de México. *An Med (Mex)* 2015; 60: 171-176
35. Montes M., y cols. Cardiopatías congénitas más frecuentes en niños con síndrome de Down. *Rev Colomb Cardiol.* 2017; 24: 66-70.
36. Cuéllar S, Yokoyama E, Castillo V. R, Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex.* 2016; 37: 289-296.
37. Moeini y cols. Congenital cardiac anomalies in myelomeningocele patients. *Act Med Academ.* 2014; 43:160-164 DOI: 10.5644/ama2006-124.115
38. Matulevicienė A, Preiksaitienė E, Linkevicienė L y cols. Heterogeneity of Oral Clefts in Relation to Associated Congenital Anomalies. *Medicina.* 2013. 49; 61-66
39. Fakhim S, Shahidi N, Lotfi A. Prevalence of Associated Anomalies in Cleft Lip and/or Palate Patients. *Journal of Otorhinolaryngology,* 2016, 28; 135-139.
40. Kardon G y cols. Congenital diaphragmatic hernias: from genes to mechanisms to therapies. *Disease Models & Mechanisms.* 2017. 10; 955-970. Doi:10.1242/dmm.028365
41. Takahashi A, Sago H, Kanamori Y y cols. Prognostic factors of congenital diaphragmatic hernia accompanied by cardiovascular malformation. *Ped Internat.* 2013. 55, 492–497. doi: 10.1111/ped.12104
42. Ruano R. Javadian P. Kailin J y cols. Congenital heart anomaly in newborns with congenital diaphragmatic hernia: a single-center experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 683–688. DOI: 10.1002/uog.14648
43. Wynn J, Chung W. Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014. 19: 324–330. doi:10.1016/j.siny.2014.09.003.
44. Longona M, Russell M, High. Prevalence and penetrance of ZFPM2 mutations and deletions causing congenital diaphragmatic hernia. *Clin Genet.* 2015; 87: 362–367. doi:10.1111/cge.12395.

45. Gokhroo R, Gupta S, Arora G y cols. Prevalence of congenital heart disease in patients undergoing surgery for major gastrointestinal malformations. *Heart Asia*. 2015. 7: 29–31. doi:10.1136/heartasia-2014-010561
46. Corona J y cols. Associated Congenital Anomalies in Infants with Isolated Gastroschisis: A Single-Institutional Experience. *Am J Med Genet Part A*. 2015. 170: 316–321. DOI 10.1002/ajmg.a.37433
47. Farqani A, Panduranga P, Al-Maskari S, y cols. VACTERL association with double-chambered left ventricle. *Ann Pediatr Cardiol*. 2013; 6: 200–201
48. Peres K, Alves L, Figueiredo A y cols. Newborns with congenital heart diseases: epidemiological data from a single reference center in Brazil. *Journal of Prenatal Medicine*. 2014; 8: 11-16
49. Dilber D, Malčić I. Spectrum of congenital heart defects in Croatia. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 543-50.
50. Miller A. y cols. Congenital heart defects and major structural non cardiac anomalies, Atlanta, Georgia, 1968 to 2005. *J Pediatr*. 2011. 159: 70-78.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.12.051. Epub 2011 Feb 17.
51. Bagatin B, Veleza E, Lira S y cols. Down syndrome: Prevalence and distribution of congenital heart disease in Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2015; 133:521-4. DOI: 10.1590/1516-3180.2015.00710108
52. Baker, K y cols. Critical Congenital Heart Disease Utility of Routine Screening for Chromosomal and Other Extracardiac Malformations. *Congenit Heart Dis*. 2012.7: 145–150
53. Egbe A, Uppu S, Lee S. Prevalence of Associated Extracardiac Malformations in the Congenital Heart Disease Population. *Pediatr Cardiol* 2014. 35:1239–1245. DOI 10.1007/s00246-014-0922-6

14. Anexos

14.1 Procedimiento de recopilación de datos

Nombre: _____ Edad gestacional: _____ Peso: _____ Sexo: _____

Fecha de ecocardiograma: _____

Reporte de ecocardiograma _____

	SI	NO
Cardiopatía única		
Reporte de ecocardiograma		

Malformación extracardiaca	Si	No	Cual
Malformación del SNC			
Malformación Gastrointestinal			
Malformación Renal			
Malformación genitourinaria			
Malformación musculoesquelética			
Malformaciones craneofaciales			
Malformación pulmonar			
Síndrome, asociación o secuencia			