

# Memorias X Congreso Internacional Médicas UIS 2016 “Cardiología Clínica y Cirugía Cardiovascular”

## Tamizaje, caracterización y factores de riesgo asociados a cardiopatías congénitas

Julián Ramírez-Cheyne\*

\*Médico. Magister. Profesor Universidad del Valle. Cali. Valle del Cauca. Colombia.

Correspondencia: Dr. Julián Ramírez-Cheyne. Correo electrónico: juracheyne@gmail.com

### TAMIZAJE DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las Cardiopatías Congénitas (CC) son las anomalías congénitas más frecuentes y tienen gran impacto en la mortalidad infantil y prenatal (*March of Dimes Birth Defects Foundation*, 2006). El 25% de los casos de recién nacidos vivos con CC son críticos y la Pulsioximetría (PO) es una alternativa efectiva para su reconocimiento temprano. Desde finales de los noventa, empezó a considerarse la PO como alternativa para la detección temprana de circulaciones dependientes del ductus en Recién Nacidos (RN), sin embargo los estudios iniciales tenían tamaños de muestra insuficientes para establecer su sensibilidad. A finales de la primera década del siglo XXI empezaron a publicarse estudios que constituyen la evidencia para la introducción de la pulsioximetría como prueba de tamización para Cardiopatías Congénitas Críticas (CCC), tales como:

- Estudio noruego publicado en 2008: 50 008 RN, sensibilidad (S) 77,1%, especificidad (E) 99,4%.
- Estudio sueco publicado en 2009: 39 821 RN, S 62,07%, E 99,8%.
- Estudio alemán publicado en 2010: 41 442 RN, S 77,8%, E 99,9%.

Estos estudios llevaron a las autoridades en salud de los Estados Unidos a abordar el tema y a través de un encuentro que incluyó padres, personal de cuidado primario, agremiaciones académicas y expertos internacionales, se reunió la evidencia existente hasta ese momento. Se definieron puntos de corte de la saturación de oxígeno y se generó un algoritmo para tamización de CCC con PO para RN aparentemente sanos, todo lo cual fue publicado en 2011.

Posteriormente, en el año 2012, se publicó un meta-análisis que consideró 13 estudios y 229 421 RN, estimando una sensibilidad de 76,5%, una especificidad de 99,9%, una tasa de falsos positivos de 0,14% y recomendando la PO como método de tamizaje para CCC.

Finalmente, en 2014 se publicó un estudio chino en el cual se tamizaron 122 738 RN aparentemente sanos según el algoritmo previamente establecido en Estados Unidos. Este estudio encontró una sensibilidad de 83,6%, una especificidad de 99,7%, una tasa de falsos positivos de 0,3% y se constituyó como el primero realizado en un país de mediano-bajo ingreso, mostrando la utilidad de la PO en este tipo de países.

La evidencia muestra que la PO es una herramienta útil para detectar tempranamente CCC, el cual es uno de los criterios necesarios para considerar que una enfermedad sea tamizada. De hecho, desde 1968, Wilson y Jungner establecieron los criterios para tamización de enfermedades y las CCC los cumplen uno a uno:

- Criterio 1. La condición buscada debe ser un problema de salud importante.

Las CC tienen una incidencia de 9/1000 NV, causan 10% de las muertes infantiles, 40% de las muertes por anomalías congénitas y 30% de las muertes prenatales. En particular, la incidencia de compromiso fisiológico severo por una CCC no reconocida es 1/15 000 NV.

- Criterio 2. Debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes con enfermedad reconocida. Está bien establecido y es aceptado que el manejo de las CCC es cirugía temprana o terapia intervencionista con catéter.

- Criterio 3. Instalaciones para diagnóstico y tratamiento deben estar disponibles.

Existen varios centros de referencia para el manejo alrededor del país. El establecimiento de redes de atención que implican el uso de telemedicina para el diagnóstico es una opción en zonas distantes de dichos centros.

- Criterio 4. Debe existir una etapa de latencia o sintomática temprana reconocible.

El 50% de los niños con CCC no presentan ningún hallazgo al examen físico durante las primeras horas de vida, pero pueden ser detectados por valores anormales de la saturación de oxígeno.

- Criterio 5. Debe existir una prueba o examen adecuado.

La PO es una herramienta útil para detectar tempranamente CCC.

- Criterio 6. La prueba debe ser aceptable para la población.

La PO es un procedimiento rutinario, no invasivo, fácilmente aceptado por los padres y por el personal de salud.

- Criterio 7. La historia natural de la condición, desde su periodo latente hasta la enfermedad declarada, debe ser bien conocida.

La fisiopatología e historia natural de las CCC es bien conocida.

- Criterio 8. Debe existir una política consenso acerca de a quién tratar como paciente.

La definición de CCC está claramente establecida.

- Criterio 9. El costo del hallazgo de los casos debe estar económicamente equilibrado en relación al gasto total de la asistencia médica.

La costoefectividad de la tamización de CCC con PO ha sido demostrada en Estados Unidos y Europa, y se ha sugerido una costo-efectividad aún mayor en regiones con tasas elevadas de diagnóstico tardío como en los países de bajos ingresos.

- Criterio 10. La búsqueda de los casos debe ser un proceso continuo y no un proyecto "de vez en cuando".

Existen varias localidades en el mundo donde se ha implementado como un mandato este método de tamización. Este es un aspecto que depende más de la voluntad política de las autoridades estatales.

## CARACTERIZACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS CARDIOPATÍAS

### CONGÉNITAS

Las CC tienen una etiología muy heterogénea. Los estudios de caracterización etiológica de esta anomalía congénita muestran que 25% se deben a cromosopatías submicroscópicas o variaciones de número de copia (detectables con técnicas de citogenética molecular como Hibridación *In Situ* con Fluorescencia o Hibridación Genómica Comparativa), 10% se deben a cromosopatías microscópicas (detectables con citogenética convencional), 5% se deben a alteraciones monogénicas y 2% a teratogénesis. El resto se consideran multifactoriales; es decir, que 42% de las CC son de causa conocida y la mayoría, 58%, son de causa desconocida.

Estos datos explican por qué las pruebas más usadas en el diagnóstico de CC son pruebas de tipo citogenético, pero además muestran la importancia de investigar sobre factores ambientales relacionados con su ocurrencia.

## FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS A CARDIOPATÍA

### CONGÉNITA

Se han realizado múltiples trabajos indagando factores ambientales asociados a la ocurrencia de CC, específicamente exposiciones maternas durante el embarazo. Entre los más estudiados están los siguientes:

- El consumo materno prenatal de ácido fólico reduce la severidad de cardiopatías. En modelos animales se ha encontrado que el folato previene cardiopatías por exposiciones teratogénicas en las primeras tres semanas, incluido de aquellas inducidas por alcohol. Al parecer la dosis para que el folato prevenga cardiopatías es ligeramente mayor que la requerida para prevención de

defectos del tubo neural, dado a su posible mecanismo anti-teratogénico antioxidante.

- La exposición materna a ácido retinoico/vitamina A en concentraciones elevadas causan defectos cardiacos del tracto de salida y de tipo septal. En modelos animales se ha visto que dietas maternas sin vitamina A producen defectos del tracto de salida y del arco aórtico, ventrículo único y cardia bífica; y que dietas maternas con exceso de vitamina A producen defectos del tracto de salida y defectos sépales. Posibles mecanismos teratogénicos son: alteración de la especificación de cardiomiocitos y de la migración de las células de la cresta neural.
- Tabaquismo materno tanto el activo como pasivo se han asociado significativamente a CC. Un posible mecanismo teratogénico involucrado es la inducción de estrés oxidativo.
- Consumo materno de alcohol se ha asociado a CC. De hecho la exposición prenatal a alcohol produce una entidad específica conocida como síndrome de alcohol fetal que incluye CC. Posibles mecanismos teratogénicos del alcohol son apoptosis y alteración de la migración de células de la cresta neural craneal y del mesodermo precordial anterior; disrupción de varias vías de señalización como *shh*, *fgf8*, *foxa2*, *goosecoid*; disrupción de la expansión de la línea media; e inducción de estrés oxidativo.
- Consumo materno de drogas ilícitas tanto el consumo de cocaína como el de marihuana han sido asociados a CC.

En estudios locales en Cali, Valle del Cauca, llevados a cabo por nuestro grupo de investigación (datos no publicados aún) se han encontrado otros factores de riesgo asociados a CC, entre los cuales cabe destacar el consumo materno de agua sin tratar durante el embarazo, lo que nos hace sospechar de la presencia de contaminantes en el agua que potencialmente puedan causar CC.

Además, se han encontrado altas tasas de exposición pasiva a cigarrillo durante el embarazo, consumo de alcohol durante el embarazo y uso inadecuado de la suplementación con ácido fólico, determinándose que uno de los posibles mecanismos teratogénicos para el cigarrillo y el alcohol es la inducción de estrés oxidativo, y los mecanismos anti-teratogénicos propuestos para el ácido fólico es su efecto antioxidante. Sin embargo, la teratogénesis por cigarrillo y alcohol en nuestro medio puede estar siendo reforzada por el consumo inadecuado de ácido fólico.

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las CC son la anomalía congénita más común y tienen gran impacto en salud pública por lo que desde el punto de vista clínico es necesario conocer acerca de ellas. Dada su gran heterogeneidad etiológica y el alto componente ambiental en su ocurrencia se deben tratar de establecer, a través de estudios de casos y controles, factores de riesgo locales que permitan plantear estrategias preventivas específicas y efectivas.

Es importante educar a la comunidad sobre los riesgos de la exposición a agentes teratogénicos durante el embarazo y los potenciales beneficios del consumo adecuado de ácido fólico. Las CCC cumplen con los criterios para ser incluidas en los programas de tamización neonatal, por lo que en nuestro medio debería considerarse esta posibilidad.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kemper AR, Mahle WT, Martin GR, Cooley WC, Kumar P, Morrow WR, et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1259-67.
2. Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, Khan KS, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *Lancet [Internet]*. Elsevier Ltd; 2012 Jun 30 [cited 2014 Dec 5];379(9835):2459-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22554860>
3. Zhao QM, Ma XJ, Ge XL, Liu F, Yan WL, Wu L, et al. Pulse oximetry with clinical assessment to screen for congenital heart disease in neonates in China: A prospective study. *Lancet [Internet]*. Elsevier Ltd; 2014;384(9945):747-54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60198-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60198-7)