

HOSPITAL GINECOOBSTÉTRICO UNIVERSITARIO  
"MARIANA GRAJALES"  
SANTA CLARA, VILLA CLARA

OTROS FACTORES DE RIESGO EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LAS  
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Por:

Dra. Maribel Navarro Ruiz

Especialista de II Grado en Neonatología. Hospital Ginecoobstétrico Universitario "Mariana Grajales". Santa Clara, Villa Clara. Instructora. ISCM-VC. e-mail: [lizijorge@capiro.vcl.sld.cu](mailto:lizijorge@capiro.vcl.sld.cu)

**Resumen**

**Introducción:** Las cardiopatías congénitas han constituido una de las primeras causas de mortalidad infantil en la provincia de Villa Clara durante más de 10 años, y han contribuido al aumento de las tasas de mortalidad infantil. **Objetivo:** Establecer nuevos factores de riesgo en el diagnóstico prenatal de estas enfermedades y precisar un orden de prioridad de sus posibles factores de riesgo, de acuerdo con un criterio estadístico uniforme. **Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles en el servicio de Neonatología del Hospital Provincial Docente Ginecoobstétrico "Mariana Grajales" durante el quinquenio 2001-2005, con todos los recién nacidos que padecían de cardiopatías congénitas, nacidos en nuestro Hospital o en otro de nuestra provincia. Se confeccionó un formulario con todos los posibles factores de riesgo (no solo los clásicos que aparecen en la literatura). Se seleccionó un grupo control. Se creó, además, una base de datos, y se procesó la información siguiendo los criterios de evaluación de los clasificadores clásicos de la teoría estadística y de la inteligencia artificial. **Resultados:** Los factores que más se asociaron a las cardiopatías fueron: el hábito de fumar, la edad de la madre en riesgo, el crecimiento intrauterino retardado, las enfermedades maternas y la anemia. **Conclusiones:** Se identificaron la anemia materna y las infecciones bacterianas como factores de riesgo en el primer trimestre del embarazo. Se establece un orden de prioridad de los posibles factores de riesgo para las cardiopatías congénitas.

**Descriptores DeCS:**

CARDIOPATIAS CONGENITAS  
DIAGNOSTICO PRENATAL  
FACTORES DE RIESGO

**Subject headings:**

HEART DEFECTS CONGENITAL  
PRENATAL DIAGNOSIS  
RISK FACTORS

**Introducción**

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<sup>1</sup>. Se calcula que un 50 % de estas muertes son causadas por cardiopatías congénitas<sup>2</sup>. Las cardiopatías son las más comunes de las anomalías congénitas, tienen una frecuencia de ocho por cada mil nacidos vivos 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<sup>3</sup>.

Las cardiopatías congénitas constituyen un problema médico importante<sup>4</sup>, en cuyas causas permanecen muchos aspectos que se desconocen, de manera que se ignora su patogenia en un 90 % de los casos<sup>5</sup>.

Se han descrito formas familiares; los factores genéticos que las determinan suelen ser multifactoriales y poligénicos; los factores ambientales, también múltiples, se desconocen en la mayoría de los casos<sup>6</sup>; no obstante, identificar situaciones de riesgo de cardiopatía mediante una correcta valoración de la historia clínica y de los antecedentes familiares y obstétricos no fueron, en un inicio, los elementos suficientes a tener en cuenta para el diagnóstico prenatal.

Las malformaciones congénitas del corazón son impredecibles, y en su mayoría no se repiten en una misma familia. El número de gestantes con estos riesgos es solo una pequeña parte del total de embarazadas, y aunque es muy importante la atención a este grupo, no puede ser la única vía para el pesquisaje. Con vistas a aumentar este grupo de embarazadas con riesgo de malformación cardiovascular, se decide ampliar los factores a tener en cuenta por la Red Cardiopediátrica Nacional, en julio de 2005, bajo la dirección del Programa de Atención Materno Infantil del Ministerio de Salud Pública; sin embargo, continúan naciendo niños con defectos congénitos del corazón, lo que nos motivó a realizar esta investigación para conocer mejor y ampliar los factores de riesgo, con el objetivo de hacer un diagnóstico prenatal adecuado que permita una intervención precoz.

## **Métodos**

Se realizó un estudio de tipo analítico con un diseño longitudinal de casos y controles en el servicio de Neonatología del Hospital Provincial Docente Ginecoobstétrico "Mariana Grajales" en el quinquenio 2001-2005. Se obtuvo la información a través del formulario con todos los posibles factores de riesgo (incluidos factores que no son los clásicos que aparecen en la literatura sobre el tema y que pudieran tener relación con la malformación cardiovascular). En el grupo de estudio, se incluyeron todos los recién nacidos con diagnóstico de cardiopatía congénita, a los que no se les realizó ecocardiograma Doppler durante la vida fetal; por tanto, solo se tuvieron en cuenta para el diagnóstico prenatal un grupo reducido de factores de riesgo, como: antecedentes genéticos de primer grado, algunos teratógenos cardiovasculares y alteraciones del ultrasonido obstétrico a las 22 semanas de la gestación.

Se seleccionó, además, un grupo control constituido por la misma cantidad de neonatos, específicamente el recién nacido del mismo sexo que nació inmediatamente después del que estaba afectado por una cardiopatía; para la elección del grupo control, nos basamos en los mismos criterios que tiene en cuenta el Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC).

Los datos obtenidos fueron vaciados finalmente en Microsoft Excel y luego procesados mediante el *SPSS de Windows (Statistical Package for the Social Science)*, con ayuda de una computadora Pentium IV y de especialistas del Centro de Estudios de Informática de la Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas. La versión 13 del *SPSS de Windows* tiene, entre sus módulos básicos, el de *Answer Trees*. Algunos de los algoritmos incluidos en dicho módulo aparecían originalmente como productos de software independientes, y ellos desempeñaron un cierto papel esencial en esta investigación.

Además, usamos la *V de Cramer*, que es una estandarización de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ):

Este estadígrafo proporciona un criterio de orden de importancia de los factores de riesgo.

## **Resultados**

En cuanto a la edad materna como posible factor de riesgo, en el grupo de casos se destacaron más madres con edad inferior a 18 años (12,8 %) o con edad superior a los 35 (36,6 %). La prueba de Chi cuadrado mostró que esta diferencia fue altamente significativa. La razón de productos cruzados (*Odds Ratio*) expresa 3,5 veces más riesgo. Al comparar los grupos desde el punto de



Tabla 2 Infecciones maternas durante el primer trimestre del embarazo por grupos.

Presencia de infecciones vs grupo					
			Grupos		Total
			Control	Estudio	
Presencia de infecciones	No	Cantidad	149	124	273
		Por ciento del grupo	90,9	75,6	83,2
	Sí	Cantidad	15	40	55
		Por ciento del grupo	9,1	24,4	16,8
TOTAL		Cantidad	164	164	328
		Por ciento del grupo	100,0	100,0	100,0

Chi cuadrado de Pearson = 13,653                      Sig. exacta de la prueba de Fisher = 0,000  
Odds Ratio para presencia de infecciones = 3,204    Intervalo de confianza 95 % = (1,691, 6.074)

Tabla 3 Anemia materna durante el primer trimestre del embarazo.

Anemia (primer trimestre) vs grupos					
			Grupos		Total
			Control	Estudio	
Anemia	No	Cantidad	164	138	302
		Por ciento del grupo	100,0	84,1	92,1
	Sí	Cantidad	0	26	26
		Por ciento del grupo	0	15,9	7,9
TOTAL		Cantidad	164	164	328
		Por ciento del grupo	100,0	100,0	100,0

Chi cuadrado de Pearson = 28,238                      Sig. exacta de la prueba de Fisher = 0,000

La existencia de una industria cerca del hogar resultó medianamente significativa. El estado nutricional materno y la hiperemesis gravídica (tabla 4) mostraron diferencias altamente significativas. El uso de anestésicos durante el primer trimestre no fue significativo. La utilización del kerosene para la cocina y los llamados “preparados caseros” (cocimientos) arrojaron diferencias significativas. La hidropesía fetal y la consanguinidad no fueron significativas. Como criterio comparativo de la fortaleza de cada factor de riesgo (previamente dicotomizados, siempre en la forma: 1 (presencia), 0 (ausencia), se utilizó la V de Cramer (tabla 5), y se encontró que el riesgo más marcado fue el hábito de fumar, con una V de Cramer de 0,405. Le siguieron en orden: la edad en riesgo de la madre, cuya V de Cramer fue 0,380; la presencia de CIUR (V de Cramer de 0,347), y enfermedades maternas crónicas (V = 0,344), seguida de la anemia (V = 0,293), y así sucesivamente, según el orden de importancia.

Tabla 4 Hiperemesis gravídica como factor de riesgo.

Hiperemesis gravídica vs grupo					
			Grupos		Total
			Control	Estudio	
Hiperemesis gravídica	No	Cantidad	161	149	310
		Por ciento del grupo	98,2	90,9	94,5
	Sí	Cantidad	3	15	18
		Por ciento del grupo	1,8	9,1	5,5
TOTAL		Cantidad	164	164	328
		Por ciento del grupo	100,0	100,0	100,0
Chi cuadrado de Pearson = 8,465			Sig. exacta de la prueba de Fisher = 0,006		
Odds Ratio para toxemia gravídica = 5,403			Intervalo de confianza 95 % = (1,533, 19,036)		

Tabla 5 Valores de la V de Cramer.

Factores de riesgo	Enunciado del riesgo	Orden de importancia	V de Cramer
F1	Edad de la madre en riesgo (< 18 o > 35)	2	0,380
F2	Edad paterna en riesgo (> 35)	25	0,094
F3	APF no de primer grado de cardiopatías congénitas	17	0,161
F4	APF de cromosomopatías	19	0,113
F5	Antecedentes familiares de anomalías extracardiacas	15	0,168
F7	Presencia de enfermedades maternas	4	0,344
F8	Presencia de infecciones maternas	10	0,204
F9	Hipertermia en primer trimestre del embarazo	29	0,037
F10	Anemia en primer trimestre del embarazo	5	0,293
F11	Uso de anticonceptivos	26	0,085
F12	Seguimiento por infertilidad	21	0,111
F13	Hábito de fumar	1	0,405
F14	Ingestión de bebidas alcohólicas	22	0,105
F15	Hábito de tomar café	11	0,190
F16	Uso de medicamentos durante el primer trimestre	7	0,233
F17	Gestación múltiple	16	0,162
F18	Alteraciones del líquido amniótico	6	0,267
F19	Feto grande para la edad	14	0,175

F20	CIUR	3	0,347
F21	Exposición a sustancias químicas en primer trimestre	24	0,096
F22	Interrupción fallida	28	0,055
F23	Antecedentes de abortos, óbito o amenaza de aborto	12	0,185
F25	Estado nutricional materno anormal	9	0,218
F27	Uso de anestesia durante el primer trimestre	30	0,015
F28	Cocina con kerosene	31	0,008
F29	Hiperemesis gravídica	18	0,161
F30	Alfa feto proteína alterada	13	0,181
F32	Exposición a radiaciones en primer trimestre	8	0,220
F33	Industria cerca del lugar de residencia	20	0,113
F34	Hidropesía fetal no inmunológica	27	0,078
F35	Consanguinidad parental	23	0,105

APF: Antecedentes patológicos familiares.

CIUR: Crecimiento intrauterino retardado.

### **Discusión**

Las cardiopatías congénitas tienen una alta incidencia. Su diagnóstico es y seguirá siendo muy complejo, y constituyen uno de los desafíos actuales en el diagnóstico prenatal<sup>7-10</sup>.

Las cardiopatías congénitas no se detectan 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 %. La génesis del 90 % restante es multifactorial, es decir, existe una predisposición hereditaria, causada por la afectación de varios genes, más un desencadenador ambiental, que al actuar sobre un individuo susceptible favorece la expresión del genoma dañado<sup>11-14</sup>.

Entre los factores genéticos encontrados están las cromosopatías numéricas y estructurales, así como los cambios monogénicos; entre los ambientales, se citan enfermedades maternas infecciosas (determinadas viropatías) y no infecciosas (diabetes mellitus, epilepsia, fenilcetonuria e hipertensión arterial); además, la exposición a agentes químicos de naturaleza diversa (anticonvulsivantes, ácido retinoico, litio, alcohol, solventes orgánicos), carencias nutricionales, hipertermia e hipoxia<sup>14</sup>; sin embargo, es muy difícil determinar con seguridad la relación causa-efecto entre los factores ambientales y las malformaciones.

La identificación de teratógenos cardíacos es complicada, debido a la variabilidad del riesgo (que depende del momento y dosis de la exposición), así como a la certeza de la exposición, a las limitaciones en el diseño del estudio y a la heterogeneidad etiológica de anomalías que tienen fenotipos similares<sup>13,15</sup>. Considerando que los factores de riesgo descritos hasta el momento no son suficientes para el diagnóstico prenatal, y que tal vez sea necesario tener en cuenta otros factores o circunstancias, para que, en conjunto, potencialicen la expresión del riesgo, incluimos en este estudio un grupo numeroso de otros posibles factores o situaciones que pueden tener relación con la aparición de una cardiopatía congénita y dentro de ellos, los que no han sido suficientemente considerados en la actualidad: la anemia materna y las infecciones bacterianas como factores de riesgo en el primer trimestre del embarazo; la anemia solo fue referida con posible asociación con las cardiopatías congénitas en un análisis que se realizó en el año 1984<sup>16</sup>; no encontramos otras referencias que la mencionen; tampoco aparecen publicados los antecedentes patológicos familiares de cardiopatías congénitas (no de primer grado), el peso elevado para la edad gestacional, la hiperemesis gravídica, el uso de preparados caseros durante

el primer trimestre, cocinar con kerosene e industrias cerca del lugar de residencia. Además, se ordenan según la importancia, los factores de riesgo de acuerdo con un criterio estadístico uniforme.

### **Summary**

**Introduction:** During more than 10 years congenital heart diseases have represented one of the main causes of infant mortality in Villa Clara province. Infant mortality rates have increased as result of this. **Objective:** To establish new risk factors in the prenatal diagnosis of these diseases and to precise a priority order of its possible risk factors according to a standard statistical criterion.

**Methods:** During the quinquennium 2001-2005, case-control studies were carried out at the Neonatology Service of the "Mariana Grajales" Gynecobstetric Teaching Provincial Hospital with all the newborns, born in this Hospital or in other from our Province, who suffered from congenital heart diseases. A formulary with all the possible risk factors was drew up not only with the ones that can be found in literature. Also a database was created and the information was processed following the evaluation criteria of the standard classifiers of the statistical theory and of the artificial intelligence. **Results:** The most frequent factors linked to congenital heart diseases were: smoking habit, mother age at risk, intrauterine retarded growth, maternal diseases, and anemia. **Conclusions:** Maternal anemia and bacterial infections were reported as risk factors during the first 3 months of pregnancy. A priority order of possible risk factors for congenital heart diseases was established.

### **Referencias bibliográficas**

1. Bibliomed sobre anomalías congénitas. Rev Cubana Med Gen Integr [serie en Internet]. 2004 [citado 6 Oct 2004];20(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252004000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252004000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. Hernández Ávalos A, Gonzalo Urcelay M. Cardiología fetal. Bol Esc Med [serie en Internet]. 1996 [citado 3 Ene 2004];25(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/Boletin/Artritis/CardiologiaFetal.html>
3. Moreno Granado F. Epidemiología de las cardiopatías congénitas [monografía en Internet]. España: SECPCC; 2009. Disponible en: [http://www.secardioped.org/protocolos/protocolos/Capitulo\\_2.pdf](http://www.secardioped.org/protocolos/protocolos/Capitulo_2.pdf)
4. Landzberg MJ, Unger Leider R. Pediatric cardiology and adult congenital heart disease. JACC. 2006;47(11suppl D):33-40.
5. Yates R. The influence of prenatal diagnosis on postnatal outcome in patients with structural congenital heart disease. Prenatal Diagnosis. 2004;24:1143-9.
6. Centro médico Teknon [sitio web en Internet]. Barcelona: Fundación Teknon; ©2005 [actualizado 5 Jun 2004; citado 23 Mar 2005]. Disponible en: <http://www.teknon.es/consultorio/rissech/cardcong.htm>
7. Word P. Evaluation of the National Congenital Anomaly System in England and Wales. Fetal and Neonatal Edition. 2005;90(5):354-1.
8. Bacha EA, Daves S, Hardin J. Single-ventricle palliation for high-risk neonates: the emergence of an alternative hybrid stage I strategy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;71:131-63.
9. M Word P. Evaluation of the national congenital anomaly system in England and Wales. Fetal and neonatal edition. Arch Dis Child. 2005;90:368-73.
10. Word P. Evaluation of the national congenital anomaly system in England and Wales. Fetal and neonatal edition. 2005;90(5):354-1.
11. Texas Heart Institute [website on the Internet]. Texas: THI; © 1996-2009 [updated 2009 Feb; cited 2007]. Available from: [http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Topics\\_Esp/Cond/congenit\\_sp.cfm](http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Topics_Esp/Cond/congenit_sp.cfm)
12. Charlotte A, Hobbs MD. Maternal homocysteine and congenital heart defects. JACC. 2006;47(3):683-91.

13. Hinton RB, Yutzey KE, Benson DW. Congenital heart disease: genetic causes and developmental insights. *Prog Pediatr Cardiol.* 2005;20:101-11.
14. 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.* 2005;81:147-53.
15. Botto LD, Correa A. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Prog Pediatr Cardiol.* 2003;18:111-21.
16. Prías Barros MC. Evaluación de factores de riesgo de las cardiopatías congénitas: análisis univariado. *Rev Cubana Adm Salud.* 1984;10(4):291-305.