



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**EVALUACION DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL EN FETOS CON
CARDIOPATÍA FETAL AISLADA, MEDIANTE EL EMPLEO DE POWER
DOPPLER EN TRES DIMENSIONES CON CORRELACIÓN ESPACIO-TIEMPO**

Doctorando

Ma. Nazareth campo campo

Director

Profesor Lluís Cabero i Ruora

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA Y
MEDICINA PREVENTIVA

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA

2016

Barcelona, Noviembre de 2016

Departamento de Doctorado

Anexo Ejemplar de Tesis Doctoral

Evaluación del flujo sanguíneo cerebral en fetos con cardiopatía fetal aislada, mediante el empleo de Power Doppler en tres dimensiones con correlación espacio-tiempo

Doctorando

Ma. Nazareth campo campo

Director

Profesor Lluís Cabero i Ruora

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA Y
MEDICINA PREVENTIVA

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA

2016

**EVALUACION DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL EN FETOS CON
CARDIOPATÍA FETAL AISLADA, MEDIANTE EL EMPLEO DE POWER
DOPPLER EN TRES DIMENSIONES CON CORRELACIÓN ESPACIO-
TIEMPO**

**CEREBRAL BLOOD FLOW EVALUATION IN FETUSES WITH ISOLATED
FETAL CARDIOPATHY THROUGH THREE DIMENSIONAL POWER
DOPPLER WITH SPACE – TIME CORRELATION.**

Doctorando

Ma. Nazareth campo campo

Director

Profesor Lluís Cabero i Ruora

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA Y
MEDICINA PREVENTIVA

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA

2016

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido el esfuerzo de un importante grupo de personas que de una manera incondicional me han acompañado en el diario de todo este período. Principalmente, gracias a las pacientes que sintiendo la incertidumbre del resultado al final de su gestación, sus condiciones para las que hay que estar preparadas, siempre estuvieron atentas a cada evaluación necesaria programada por el grupo investigador. De una manera muy especial quiero manifestar palabras de admiración y gratitud a mi Director de tesis, Profesor Lluís Cabero Roura, por su confianza, que a pesar de la distancia de los continentes nos permite lograr este esfuerzo académico a través de la Universidad Autónoma de Barcelona, resaltar su visión en que estos resultados ahondarían en impactar en futuras conductas de seguimiento desde el momento de nacer en este grupo de cardiopatías congénitas.

Al Dr Juan Carlos Bello, mi manifestación sincera de gratitud por su incondicional acompañamiento científico y dedicación para todas mis inquietudes académicas. A mi grupo de trabajo en Medellín-Colombia (Ana Arango, Jorge Hernán Gutiérrez, Raul García, José Enrique Sanin, Juan Alejandro Londoño), gracias por su continua compañía. Al servicio integral de medicina materno Fetal, Neonatología, Cardiología y Neurología infantil de la Clínica Universitaria Bolivariana, por su “sí” constante en cada una de nuestras pacientes.

A mi familia, mi madre Gemma y hermano Felipe, por el siempre entusiasmo, optimismo y confianza, a pesar de las dificultades generadas por estar en un país en desarrollo se logró realizar este trabajo obteniendo los mejores resultados.

A Dios gracias por toda la oportunidad que me ha dado, de permitirme este importante escalón en mi vida profesional y personal.

CONTENIDO

| | |
|---|----|
| RESUMEN | 7 |
| ABSTRACT | 9 |
| INTRODUCCIÓN | 11 |
| MARCO TEÓRICO | 14 |
| DEFINICION | 14 |
| PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS CARDIOPATIAS CONGÉNITAS | 16 |
| CLASIFICACION DE LAS CARDIPATÍAS CONGÉNITAS | 17 |
| ANOMALIAS QUE ALTERAN EL CORTE DE LAS CUATRO CÁMARAS . | 19 |
| MALFORMACIONES QUE PRODUCEN CORAZÓN DERECHO HIPOPLÁSICO) | 23 |
| ANOMALIAS QUE PRODUCEN DISPLASIA DE VÁLVULA TRICUSPÍDEA | 25 |
| ANOMALIAS QUE ALTERAN EL CORTE DE LOS GRANDES VASOS | 27 |
| EFFECTOS DE LAS CARDIOPATIAS CONGÉNITAS (CC) EN EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) | 31 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 44 |
| OBJETIVOS | 44 |
| Objetivo Principal | 44 |
| Objetivos Secundarios | 44 |
| METODOLOGÍA | 45 |
| Tipo de estudio | 45 |
| Tamaño de la muestra | 45 |
| Criterios de inclusión: | 46 |
| Criterios de Exclusión: | 46 |
| PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS EN EL ESTUDIO | 46 |
| Valoración Inicial | 46 |
| Fases de la Investigación | 47 |
| Esquema de las Determinaciones | 47 |
| MANEJO Y ANALISIS DE LOS DATOS | 50 |
| Duración del estudio | 50 |
| Análisis de los datos | 50 |
| Técnicas de recolección | 51 |
| Crítica del dato y control de sesgos | 52 |
| Normativa ética y confidencialidad | 53 |
| RESULTADOS | 54 |

| | |
|---|-----------|
| La validez interna de la herramienta | 54 |
| Población de estudio | 54 |
| ANALISIS | 64 |
| CONCLUSIÓN | 66 |
| REFERENCIAS | 67 |

RESUMEN

Las cardiopatías congénitas (CC) permanecen como una importante causa de morbimortalidad infantil, es conocido que existe relación entre su diagnóstico y alteración del neurodesarrollo, los factores directamente implicados en este proceso aun no están identificados, reconocerlos genera un impacto positivo que permitiría una adecuada asesoría genética y establecer mayor oportunidad desde el período neonatal.

Objetivo: Evaluar el flujo sanguíneo cerebral en una cohorte de fetos con CC y fetos sanos en gestantes con características semejantes, Identificando los patrones circulatorios que determinen un pronóstico neonatal adverso, en los fetos con CC aislada.

Metodología estudio prospectivo de cohorte de gestantes ingresadas al programa de anomalías cardíacas congénitas (CC) y gestantes con fetos sanos, de la Unidad de Medicina Fetal, Clínica Universitaria Bolivariana (Medellín – Colombia), durante el periodo 2010 – 2014. Mediante la medición del flujo sanguíneo cerebral a través de la herramienta 3D Power Doppler (3DPwD).

Resultados: Se analizaron 108 pacientes, 52 casos - 56 controles. La validez interna de la herramienta se realizó en fetos normales. El coeficiente de correlación intraclase, fue de 0.89 95% (IC 0.7574 - 0.9474). Pearson ρ 0.8867 y factor de corrección de sesgos C_b (Precisión) 0.9980.

Las características maternas basales fueron similares en ambos grupos, en las características perinatales, hubo diferencia estadísticamente significativa, la edad gestacional al nacer, una media de 37.6 (SD 1,1) en CC vs 38,6 (SD 1.2) en sanos, (p 0.001). El peso al nacer 2816.6 gr (SD 443.9) vs 3106.8 (SD 281.3) respectivamente, (p 0.001), la vía del parto fue cesárea, 63.5 % vs 12,5 % de

los sanos ($p < 0.001$). A los ambos grupos se les realizó dos evaluaciones de los índices de flujos sanguíneo cerebral, 24-26 y 34-36 semanas: índice de vascularización (VI), índice de flujo (FI) y el índice de vascularización - flujo (VFI). Las variables tuvieron una distribución normal, se encontró una diferencia estadísticamente significativa al evaluar el IVF en el segundo y tercer trimestre entre los recién nacidos con CC y sanos, un valor IVF Medio 36.06 (DS 6.92) vs 32.14 (DS 6.49) respectivamente, ($p < 0.003$) y al final IVF 41.62 (DS 6.6) vs 38.74 (DS 4.49), ($p < 0.032$). El IF del segundo trimestre, 12.26 (DS 6.499) vs 9.38 (DS 4.4) respectivamente, ($p < 0.009$). El Doppler pulsado, el apgar, el tono, el color y los reflejos mostraron diferencia entre los grupos.

Conclusion Los fetos con CC presentan procesos en útero que llevan a mayor riesgo de cambios hemodinámicos desfavorables y alteraciones en el neurodesarrollo. Identificar estos factores de riesgo en la vida prenatal permitiría mecanismos estratégicos que lleven a una adaptación neonatal en mejores condiciones y plantear un seguimiento estricto que incluya el screening neurológico desde muy temprana edad.

Palabras Claves Cardiopatía congénita, injuria cerebral, neurodesarrollo, ultrasonido 3D Power Doppler

ABSTRACT

Congenital Cardiopathies (CC) remain as an important morbimortality cause in children, the relation between their diagnosis and an alteration of the neurodevelopment is known. Directly implicated factors in this process are still not identified, recognizing them generates a positive impact which would allow an adequate genetic assessment and to establish a more significant opportunity since the neonatal period.

Objective: Evaluating Cerebral blood flow in a Cohort of fetuses with CC and healthy fetuses from pregnant women with similar characteristics, identifying circulatory patterns which determine an adverse neonatal prognosis in fetuses with isolated CC.

Methodology: Cohort prospective study of pregnant women admitted to the Congenital Cardiac Anomalies program (CC) and pregnant women with healthy fetuses from the Fetal Medicine Unit, Clínica Universitaria Bolivariana (Medellín – Colombia) during the period 2010 – 2014 by measuring Cerebral blood flow through 3D Power Doppler (3DPwD) tool.

Results: 108 patients were analyzed, 52 cases – 56 controls. The internal validity of the tool was carried out in normal fetuses. The intra class correlation coefficient was 0.89 95% (IC 0.7574 - 0.9474). Pearson ρ 0.8867 and a bias correction Factor C_b (Precision) 0.9980.

Baseline maternal characteristics were similar in both groups; regarding perinatal characteristics, there was a statistically significant difference, gestational age at birth, median of 37.6 (SD 1,1) in CC vs 38,6 (SD 1.2) in healthy, (p 0.001). weight at birth 2816.6 grs (SD 443.9) vs 3106.8 grs (SD 281.3), respectively, (p 0.001),

the delivery route was cesarean, 63.5 % vs 12,5 % of the healthy (p 0.001). Both groups underwent two Cerebral blood flow index evaluations, 24-26 and 34-36 weeks: vascularization index (VI), flow index (FI) and vascularization – flow index (VFI). Variables had a normal distribution, a statistically significant difference was found when evaluating the VFI in the second and third trimester among newborns with CC and the healthy, a mean VFI value of 36.06 (DS 6.92) vs 32.14 (DS 6.49), respectively, (p 0.003) and in the end VFI 41.62 (DS 6.6) vs 38.74 (DS 4.49), (p 0.032). The FI of the second trimester, 12.26 (DS 6.499) vs 9.38 (DS 4.4) respectively, (p 0.009). Pulsed Doppler, the apgar, tone, color and reflexes showed difference between the groups.

Conclusion: Fetuses with CC present in uterus processes which lead to a higher risk of hemodynamic unpromising changes and neurodevelopment alterations. Identifying these risk factors in the prenatal life will allow strategic mechanisms leading to a neonatal adaptation in better conditions and to set out a strict follow up which includes neurologic screening from an early age.

Key words Congenital heart disease, brain injury, neurodevelopment, three-dimensional power Doppler ultrasound

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas (CC) permanecen como una importante causa de morbimortalidad infantil, su incidencia es de 6-8 por 1000 nacidos vivos. En las últimas décadas la supervivencia en estos niños ha mejorado. Su precisión diagnóstica es determinante en establecer el momento del parto, la urgencia de manejo al nacimiento, su pronóstico y seguimiento (1,2). Todos estos adelantos ha llevado a un enfoque de riesgo en esta población, mayor detección de anomalías del sistema nervioso e integridad del neurodesarrollo (coordinación motora, dificultades del lenguaje, desarrollo intelectual) y habilidades académicas (3–6). Algunos factores son considerados influyentes en resultados postnatales, como el tipo cardiopatía, la edad de la cirugía, tipo de cirugía, complicaciones quirúrgicas y requerimientos posteriores al manejo neonatal (7–10).

El desarrollo cerebral y cardíaco fetal son algo simultáneo en el feto humano, guiado por comportamiento genético y continuado por un desarrollo morfológico, siendo altamente dependiente del aporte nutrientes y oxígeno por parte del corazón, este a su vez recibe control e inervación del sistema nervioso autónomo. Así la disrupción en la organogénesis de uno influye en el desarrollo del otro. El desarrollo del cerebro se da en un tiempo más prolongado, el crecimiento y la actividad son dependientes de la formación y el perfeccionamiento de las conexiones en el tercer trimestre, todo íntimamente relacionado con la actividad metabólica. La enfermedad cardíaca congénita lleva a alteraciones del flujo sanguíneo fetal que se traducen en el sistema nervioso central (SNC) en cambios del crecimiento y el desarrollo cerebral. (3)

Los hallazgos del déficit neurológico en los pacientes con CC, son semejantes a los encontrados en los recién nacidos pretérmino: alteraciones en el desarrollo motor (motricidad fina y gruesa) y habilidades cognitivas (memoria, atención, lenguaje) (4,6), presentan una injuria cerebral focal, que sugiere vulnerabilidad cerebral impactando en retraso del desarrollo (7). Esta injuria no es manifiesta, se determina por cambio en los flujos sanguíneos cerebrovasculares, isquemias focales y cambios en la sustancia blanca y/o gris, lo que se ha determinado como un retraso de aproximadamente un mes en el neurodesarrollo del recién nacido a término con CC (4,11). Estas alteraciones en el desarrollo cerebral ocurre principalmente los que tienen enfermedad congénita preoperatoria hipóxica (12–17), aunque existe controversia en el verdadero impacto en la diferencia en la supervivencia al comparar los grupos con estricta valoración prenatal y los no diagnosticados en el momento prenatal. (15,18)

La identificación de estos fetos permitiría una vigilancia más estricta y establecer posibles medidas de intervención (19,20). La comprensión y posible cuantificación de estos mecanismos tendrá relevancia en la práctica clínica actual, con el objeto de proponer acciones preventivas y de ser posible terapéuticas en estas patologías durante el período previo, durante y posterior a la intervención, identificando momentos críticos y los factores de riesgo (21).

Con este propósito, se realizó una aproximación matemática mediante una herramienta informática que puede hacer posible determinar este momento

crítico de cambios importantes en el flujo sanguíneo al sistema nervioso central utilizando el 3DPwD.

MARCO TEÓRICO

DEFINICION

La cardiopatía congénita (CC) se define como toda malformación estructural que altera la morfogénesis del corazón y del sistema vascular intratorácico. Constituye la malformación congénita severa mas frecuente. Afecta a 0.8- 1 % de los recién nacidos (22). Existe reportes de una incidencia es de 6-8 por 1000 nacidos vivos. Es responsable de una alta morbimortalidad neonatal (20-30%) e infantil (50%), según se haya realizado un diagnóstico antenatal o postnatal. Si este se realiza de manera antenatal, la mortalidad se acerca al 25- 35% y de estos hasta el 60% en el primer año de vida, si el diagnóstico no se realiza en la vida fetal, estos recién nacidos se dejan a su evolución espontánea, presentando una mortalidad mayor del 50% en el primer año. Su frecuencia en los niños que sobreviven al año de vida esta reportada en 5/1000, sin diferencia por grupos étnicos. Cuando se relaciona las CC con la pérdidas temprana de la gestación, la frecuencia es aún mayor 20-25/1000 casos. (22)

Es importante tener en cuenta la necesidad de realizar la ecografía prenatal de tamizaje para CC, por su prevalencia, su impacto en el diagnóstico y en las acciones preventivas, vigilantes y terapéuticas que se pueden realizar con su diagnóstico. Asi como existe tamizaje para condiciones como los son el síndrome de Down y los defectos del tubo neural, condiciones que por su misma gravedad médica y trascendencia en la salud pública, las CC son 4 veces mas frecuentes que el síndrome de Down (trisomia 21) y 8 veces mas frecuentes que los defectos

del tubo neural (23), resaltando que mas del 90% de las paciente con CC se presentan en gestaciones de bajo riesgo , sin antecedentes conocidos.

La asociación de las CC con otras entidades es frecuente: si es aislada se debe considerar hasta un 15-25% de anomalia cromosómica y en un 25-40% se asocia a una malformación extracardíaca.

Es ampliamente conocido que el diagnóstico prenatal de las CC mejora el pronóstico, con predominio en algunas de ellas, como son las ductus arterioso dependientes. Existe multiples clasificaciones, en el area de cardiología pediátrica se utilizan los grupos: anomalias septales, conotruncales, de corazón derecho, izquierdo y arritmias. En el área prenatal, centrados en el ultrasonido como la herramienta guía, se dividen en las anomalías de los tractos de entrada (válvulas auriculo ventriculares AV), observadas en el corte de las cuatro cámaras, anomalías de los tractos de salida (grandes arterias) y trastornos del ritmo.

El estudio anatómico cardíaco esta incluido en la ecografía de detalle anatómico, semana 20-24, en la cual se realiza una valoración básica del corazón, la cual consiste en un examen sistemático, definido por Yagel y avalado en las guías internacionales: (24,25)

- Valoración situs solitus visceral: se refiere a la relación de las cámaras cardíacas y de las venas intratorácicas con los organos intrabdominales, su relación normal corresponde, a la derecha: aurícula derecha, lobulo hepático mayor, vena cava inferior, pulmon trilobulado, y a la izquierda: aurícula izquierda, estómago, aorta descendente y pulmon bilobulado.

- Corte de las cuatro cámaras
- Salida de la aorta del ventrículo izquierdo o corte de las cinco cámaras
- Salida de la arteria pulmonar del ventrículo derecho
- Corte de los 3 vasos y tráquea o de la "V". Además se debe Identificar el drenaje venoso pulmonar a la aurícula izquierda y el sistémico a la aurícula derecha.

Además de la ultrasonografía, existen múltiples herramientas que permiten una valoración anatómica cardíaca fetal. En recientes publicaciones la precisión diagnóstica a través de la ecocardiografía fetal, al correlacionarla con el diagnóstico postnatal, es del 82%, con un 9.9% de discrepancia no significativa porque no genera cambio en el manejo postnatal inmediato y un 8.1% donde no existe similitud en el diagnóstico. La no concordancia diagnóstica se dió usualmente en los casos donde se observa un corte normal de las cuatro cámaras cardíacas vs cuando el corte de cuatro cámaras fue anormal (5.5 vs 1.9%), de igual manera fue identificable con mayor frecuencia la alteración de la salida de las grandes arterias, canal auriculo ventricular y el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico. (26–31)

PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS CARDIOPATIAS CONGÉNITAS

Existe un protocolo de búsqueda activa de malformaciones fetales en la población general y población de riesgo, entre estas las cardiopatías

congénitas son de gran importancia por su frecuencia e impacto en la morbimortalidad perinatal, neonatal e infantil. (23)

Este protocolo debe incluir:

- La ecografía de tamizaje genético 11-14 semanas donde se realiza la valoración anatómica precoz, identificación y medición del índice de pulsatilidad del ductus venoso y valoración de la translucencia nucal (TN)
- A las 20-22 semanas estudio anatómico detallado del feto, donde en el corazón se debe valorar : situs sólitus, cuatro cámaras, tractos de salida, corte de los tres vasos tráquea.
- Ecocardiografía fetal en pacientes de alto riesgo, además de las dos valoraciones mencionadas se debe realizar una ecocardiografía en la semana 32-34
- Ecocardiografía neonatal en las pacientes de alto riesgo

CLASIFICACION DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS (23)

Al realizar la valoración ecográfica fetal se deben tener claros los objetivos de las condiciones que se deben descartar, como se mencionó anteriormente: Anomalías de los tractos de entrada (válvulas auriculo ventriculares AV), observadas en el corte de las cuatro cámaras, anomalías de los tractos de salida (grandes arterias) y trastornos del ritmo. Las malformaciones cardíacas reportadas según su frecuencia, se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia de Malformaciones Cardiacas.

| DEFINICION | FRECUENCIA (%) |
|---|-----------------------|
| Comunicación interventricular (CIV) | 23-31 |
| SCIH | 17 |
| Ductus Arterioso persistente (DAP) | 16 |
| Trasposición de las grandes arterias (TGA) | 11 |
| Comunicación Interauricular (CIA) | 9 |
| Coartación Aorta (CoA) | 9 |
| Tetrallogía de Fallot (TF) | 9 |
| Truncus Arterioso común (TAC) | 5 |
| Estenosis Pulmonar (EP) | <4 |
| Estenosis Aortica (EAo) | <1 |
| Otras Malformaciones | 13 |

Las cardiopatías mas estudiadas implicadas con cambios en el neurodesarrollo infantil son la TGA y el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH), TF y doble salida de ventrículo derecho (DSVD) por ser un grupo de pacientes en quienes se realiza la corrección quirúrgica inicial en el periodo neonatal.

Se realiza un revision de la clasificacion de las cardiopatias según textos guias generales, empleados de manera universal en departamentos de Medicina Materno Fetal (23)

ANOMALIAS QUE ALTERAN EL CORTE DE LAS CUATRO CÁMARAS

Canal Atrio Ventricular común (CAV)

Se caracteriza por un defecto de la fusión de los cojinetes subendocárdicos, se observa como un defecto de la cruz cardíaca o tabique atrio ventricular (AV), donde se separa la aurícula derecha del ventrículo izquierdo, debido a la diferente inserción en el septo interventricular (IV) de la mitral y la tricúspide. Es el 15-20% de la CC mas frecuentemente diagnosticada prenatalmente, y al nacer es el 4-5 % de todas las CC y 1/1500 recién nacidos.

Con frecuencia se asocia a otras anomalias, 50% con trisomía 21 y 18. Solo un 30% son aislados, 15-20% a bloqueo AV y/o otras cardiopatías. Se distinguen dos tipos, canal completo y canal parcial. Su diagnóstico ecográficamente en manos expertas es identificado, se evidencia una sola válvula, por la visualización de una inserción lineal de las válvulas mitral y tricuspídea. Se visualiza una comunicación interventricular (CIV) membranosa y la comunicación inter auricular ostium primo (CIA OP). Es considerada una CC compleja y de manejo quirúrgico en el primer año de vida (3-6 meses). Su supervivencia a 15 años es de 60%.

Comunicación Interventricular (CIV)

Es la cardiopatía más frecuente al nacimiento. Representa un 30% del total de las CC. Afecta 1/250-300 recién nacidos. Es un marcador de anomalía cromosómica, especialmente la perimembranosa. Muchas veces no se diagnostica prenatalmente y por ello representa solo el 5-7% de las CC antenatales. Es un defecto del tabique interventricular, comunica el ventrículo derecho e izquierdo. Existen cuatro tipos:

- Perimembranosa (infracristal) son el 70-80%.
- Muscular 15-20%.
- De Entrada: ubicada entre las válvulas AV (<5%).
- De Salida: en el nivel de la válvula semilunar (infundibular o supracristal <5%).

Su cierre espontáneo se da en el 50% de los casos, en las de menor tamaño (<5mm); si es necesario intervenirlas, la supervivencia a 15 años es mayor 90%.

Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH)

SCIH se refiere a varias entidades que llevan al no desarrollo del ventrículo izquierdo y de la Aorta. Su prevalencia prenatal es del 17%, y al nacer 3% dada su mal pronóstico y alta frecuencia de mortalidad en útero o interrupción de la gestación. Es más frecuente en varones, ocurre en el 2-4% y existe formas relacionados con la herencia autosómica dominante. Su diagnóstico prenatal se da al no poder observar adecuadamente el corte de cuatro cámaras.

Atresia / Estenosis Mitral

La forma clásica cursa con atresia Mitral e Hipoplasia / Atresia de la válvula Aórtica y Aorta descendente.

Su definición clásica se asocia a cromosomopatías en el 4-5% y cuando se relaciona con defectos septales AV con Coartación de Aorta.

Es una CC evolutiva en útero y puede manifestarse tardíamente en la gestación.

Las condiciones que pueden evolucionar a SCIH son: Estenosis crítica de la Aorta con ventrículo izquierdo globuloso y fibroelastosis endomiocárdica, que evoluciona a hipoplasia del ventrículo izquierdo, Atresia Mitral con ventrículo derecho de doble salida y CIV , Canal AV asimétrico, Coartación de Aorta e interrupción del arco aórtico.

Estenosis Crítica / Atresia Aórtica

Es una lesión congénita de la válvula Aórtica y puede evolucionar a SCIH. Su localización puede ser supraválvular, válvular, subaórtica (en casos de miocardiopatía hipertrófica MCH). Es el 3% de las CC y recurre hasta 15% si la madre tiene el antecedente. Se puede asociar a cromosomopatía con mayor frecuencia que a malformaciones extracardíacas. Según su severidad y compromiso del VI, al nacer es considerada una CC ductus dependiente. Su diagnóstico oportuno con una función ventricular adecuada, permite la posibilidad de realizar terapia fetal (Valvuloplastia Aórtica Fetal – FAV) en

centros con experiencia y después en el período postnatal llevar a cirugía neonatal biventricular. Recientes estudios describen los criterios clínicos del feto para ser llevado a cirugía, los beneficios de realizarla y si tiene indicación de hacerla; con posible impacto en la disminución de las alteraciones o riesgos que tienen los pacientes, por ser una CC evolutiva y terminan con un SCIH, dilatación ventricular izquierda con fibroelastosis endomiocardia y disfunción miocárdica.

Existen reportes de mayores alteraciones en el volumen cerebral, anormalidades del metabolismo y retraso en el neurodesarrollo (32,33). La meta de la FAV es modificar la fisiología del corazón izquierdo, promoviendo a obtener resultados postnatales con circulación cardíaca biventriculares, impactando en la supervivencia de estos pacientes. (34)

Coartación de la Aorta

Es un estrechamiento de la Aorta, por lo general a la altura del istmo Aórtico (mas frecuente entre la subclavia izquierda y ductus arterioso). Es el 7% de las CC. Es la quinta CC entre los Neonatos, con una prevalencia de 1/1600 neonatos, de predominio en varones. Puede asociarse a cromosopatías (50% de la monosomía X) y síndromes genéticos.

Se clasifica en:

- Preductal: Se sospecha prenatalmente y es mas común en niños. Se asocia a anomalías intracardíacas.

- Posductal: frecuente en niños mayores y adultos. Usualmente no se diagnóstica prenatalmente. Habitualmente es aislada.

Su evolución puede ser grave y llevar a un manejo postnatal como el SCIH, siendo una patología ductus dependiente

MALFORMACIONES QUE PRODUCEN CORAZÓN DERECHO HIPOPLÁSICO (23)

Atresia tricuspidea

Se define como la no conexión entre la aurícula y ventrículo derecho debido a que la válvula tricúspide puede estar ausente reemplazada por tejido fibroso. Es el 2-3% de las CC y 1/4000 neonatos. Con frecuencia se asocia a CIV perimembranosa y su presencia o no condiciona el crecimiento del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar, permitiendo un diagnóstico y seguimiento estricto prenatal. (23) Algunas series reportan hasta el 20% de anomalías extracardíacas asociadas y algunos casos a microdelección del brazo largo del cromosoma 22 y trisomía 21. Recurre 1% si un hijo anterior está afectado y 3% si dos hijos previos están afectados. (23)

Su evolución y seguimiento dependen de la conexión ventrículo arterial y el grado de obstrucción de la pulmonar. El tratamiento quirúrgico usualmente requiere de múltiples intervenciones, con una mortalidad del 10% y en presencia de hipoplasia del ventrículo derecho requerirá intervención univentricular Tipo Fontan, con una

mortalidad del 50% a 15 años, pueden requerir trasplante y tener secuelas neurológicas.

Estenosis / Atresia Arteria Pulmonar

La atresia de la pulmonar con septo interventricular íntegro se conoce con síndrome de corazón derecho hipoplásico, por obstrucción al tracto de salida del VD. Corresponde 5-10% de las CC. 1/1.500 neonatos

Se definen dos formas, dependiendo de la competencia de la válvula tricúspide

- Tricúspide competente (Atresia pulmonar Tipo I) con ventrículo derecho hipoplásico. (75% de los casos) Se asocia frecuentemente a fístulas entre el ventrículo derecho y arterias coronarias
- Tricúspide incompetente (Atresia pulmonar Tipo II) con ventrículo derecho normal o dilatado (25% de los casos). Puede estar asociada a Anomalía de Ebstein o Displasia Tricúspidea.

Por lo general no se asocia a malformación extracardíacas, existen algunos reportes de asociación a Trisomía 18 . Cuando se asocia a la presencia de CIV hace parte del complejo de Fallot - TF, Doble salida del ventriculo derecho – DSVD, trasposición de las grandes arterias – TGA y síndrome de heterotaxia.

Su pronóstico lo define el desarrollo del ventrículo derecho, su asociación con otras cardiopatías y la presencia de fístulas coronarias en la tipo I.

Es una cardiopatía evolutiva en vida fetal. Existen algunos casos reportados de Terapia fetal con buenos resultados. Es un área en investigación. (23)

ANOMALIAS QUE PRODUCEN DISPLASIA DE VÁLVULA TRICUSPÍDEA

Anomalia de Ebstein

Es menos del 1% de las CC. Se define como la inserción anómala (apical), de la válvula septal y posterior de la válvula tricúspide en el ventrículo derecho y el ventrículo queda incorporado en la aurícula derecha (atrialización del ventrículo derecho). A medida que evoluciona la patología, la válvula puede tornarse displásica e incompetente, generando junto con el grado de desplazamiento de las valvas, los parámetros del pronóstico. Además si se desarrolla insuficiencia cardíaca, hidrops fetal y arritmias fetales

Su diagnóstico ecográfico se caracteriza por hallazgos en el plano de las cuatro cámaras, desplazamiento apical de la válvula tricúspide (>15mm), válvula engrosada, nodular, hiperecogénica e insuficiente. Aumento de la aurícula derecha, atrialización del ventrículo derecho, cardiomegalia y estenosis o atresia de la válvula pulmonar.

Con frecuencia es una anomalía aislada, algunas series refieren un 19% de malformaciones asociadas. En un tercio de los casos se asocia a otra CC, la más frecuente estenosis o atresia pulmonar, CIV, CIA. Existen pocos casos reportados de aneuploidia, trisomía 21 y 18, síndromes genéticos como Marfán y Cornelia De Lange y su relación con la exposición al Litio durante la gestación.

Su diagnóstico en vida fetal tiene un pronóstico malo, con una mortalidad intrauterina del 35%. Su tratamiento quirúrgico es complejo, se reporta una mortalidad del 30%.

Displasia de la Tricúspide

Corresponde a una válvula tricúspide normalmente insertada, pero con una malformación que afecta las valvas y las cuerdas tendinosas. Presenta insuficiencia sistólica en la unión aurículo ventricular, a diferencia de la anomalía de Ebstein donde la regurgitación se origina en el ventrículo derecho por la inserción desplazada de la válvula Tricúspide. Conduce a cardiomegalia y falla cardíaca. Al igual que la anomalía de Ebstein puede llevar a una estenosis o atresia de la pulmonar funcional.

Se asocia a cromosomopatía, principalmente trisomía 18 y 21.

Su pronóstico es malo con una mortalidad global del 30%.

Ventrículo Único de Doble Entrada

Se define con la existencia de dos aurículas y un solo ventrículo funcional que está en relación con dos válvulas aurículo ventriculares. Puede existir un ventrículo rudimentario no funcionante. Representa el 2-3% de las CC.

Se clasifica según la anatomía ventricular (izquierdo, derecho o indeterminado), la presencia o no de una cámara accesorio derecha o izquierda y de la disposición de las grandes arterias (normalmente relacionadas aorta anterior y derecha, aorta anterior y a la izquierda). El más frecuente es cuando el ventrículo único tiene morfología izquierda, aunque este ubicado a la izquierda o derecha,

cámara rudimentaria de apariencia derecha, y la aorta es anterior y a la izquierda de la pulmonar (en paralelo).

Su diagnóstico se sospecha al identificar el plano de las cuatro cámaras, identificando dos aurículas y un ventrículo. Se asocia a otras anomalías intracardíacas (atresias o estenosis valvulares, coartación de la aorta). Se excluyen las CC que presentan atresia mitral o tricuspídea.

La asociación a malformaciones extracardíacas (Heterotaxia), si están presentes condicionan el pronóstico. Su asociación con anomalía cromosómica es muy rara.

ANOMALIAS QUE ALTERAN EL CORTE DE LOS GRANDES VASOS

Tetralogía de Fallot

Corresponde al 10% de las CC. Es la cardiopatía conotruncal más frecuente. Es 3-5% de las CC diagnosticadas prenatalmente, afecta a 1/1000 recién nacidos. Consiste en una comunicación interventricular (CIV) perimembranosa, mal alineamiento de la Aorta con desplazamiento anterior u cabalgamiento en el septo interventricular, estenosis de la pulmonar e hipertrofia del ventrículo derecho. En la valoración ecocardiográfica se encuentra un corte de cuatro cámaras anormal, al explorar las grandes arterias se evidencia una dominancia de la aorta sobre la pulmonar en el corte de tres vasos, además de una desviación del eje cardíaco más de 60°, CIV perimembranosa, puede asociarse a atresia de la pulmonar o ausencia de la válvula pulmonar.

Se asocia en un 30% con alteración cromosómica (trisomía 21,18,y13), 10% con la microdelección 22q11 y estos casos se asocia en un 80% con síndromes (Di George, Shprintzen velocardiofacial) y su pronóstico depende de compromiso de la pulmonar, considerando que su condición es evolutiva en la vida prenatal.

En un 25-40 % se asocia a anomalías extracardíacas, en especial onfalocele, renales, sistema nervioso central y musculoesquelético.

Su pronóstico cuando se diagnóstica prenatalmente es malo, con una supervivencia global del 20-30%, en algunas series la mortalidad quirúrgica es del 5-10% y está directamente relacionado con el grado de compromiso de la arteria pulmonar.

Trasposición Completa de las grandes Arterias (TGA)

Corresponde al 10% de las CC. Se define con la discordancia ventrículo arterial, la aorta sale del ventrículo derecho y la pulmonar del ventrículo izquierdo.

En un 50% es aislada, en un 30% asociado a una CIV. La valoración ecográfica se observa un corte de cuatro cámaras normal, desviación del eje cardíaco a la izquierda, salida en paralelo de las grandes arterias, sin cruzarse, aorta con troncos supraaórticos que salen del ventrículo derecho y pulmonar del izquierdo.

Su diagnóstico prenatal impacta sustancialmente en el pronóstico neonatal, es una CC ductus dependiente, generando una pauta para el manejo postnatal inmediato.

La asociación con anomalías extracardíacas es <5%, y su riesgo de recurrencia es del 2-5%. Los pacientes que son llevados a cirugía tienen una supervivencia global del 90%.

Doble Salida del Ventrículo Derecho

Es el 2-3 % de todas las CC. Definido por la salida de las dos grandes arterias (aorta y pulmonar) del ventrículo derecho, en más del 50% la presencia de CIV perimembranosa y cabalgamiento de la aorta, la posición entre las arterias, puede cambiar desde situación tipo transposición (más frecuente), saliendo en paralelo donde la aorta es anterior, hasta situación tipo Fallot (menos frecuente) con ambas cruzadas.

Se puede asociar a otras cardiopatías como afección de la válvula pulmonar (estenosis o atresia), coartación de aorta. En el 10-15% se asocia a cromosomopatía (trisomía 18, 21, 13) y microdelección 22q11. En un 30-40% se asocia a malformación extracardíaca, principalmente digestivas, sistema nervioso central y musculoesqueléticas.

La recurrencia es del 2% si hay un hijo previo afecto.

Truncus Arterioso Común

Es el 1-2 % de las CC. Definido por evidencia de un solo vaso de salida del corazón, con una sola válvula semilunar que acabalga la CIV perimembranosa que es obligatoria, da lugar a la circulación coronaria, pulmonar y sistémica.

Altera el eje cardíaco y el corte de los tres vasos, en el 50% el corte de las cuatro cámaras puede ser normal. La válvula con frecuencia es insuficiente, generando un riesgo alto de insuficiencia cardíaca e hidrops fetal.

Se asocia en 10-15% a anomalías cromosómicas (trisomias y microdelección del 22q11), coartación de la aorta e interrupción del arco aórtico y malformaciones extracardíacas.

Su corrección quirúrgica es difícil, es una CC ducutus dependiente y la supervivencia a largo plazo es alrededor del 50%.

Su riesgo de recurrencia si existe un hijo previo afecto es del 2%.

EFECTOS DE LAS CARDIOPATIAS CONGÉNITAS (CC) EN EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Secuencia normal del desarrollo del SNC

Desde muy temprano en la vida fetal el desarrollo del SNC, cortical y subcortical, empieza como una estructura lisa, seguida por el inicio de la sulcación hacia las 20 semanas de gestación, continua con la gradual aparición del repliegue primario profundo y luego los secundarios o superficiales. La matrix germinal, sitio de origen y migración de las neuronas corticales y células gliales, empiezan su aumento entre las 10-28 semanas. A las 20 semanas inicia involución gradual del suministro sanguíneo a la matrix germinal así como la detención de la proliferación glial, formando bandas de células gliales migratorias, las que continúan en el período postnatal al igual que la mielinización de los hemisferios que se identifica desde las 35 semanas en las radiaciones ópticas en la capsula interna posterior y que progresa hasta los dos años de edad. (35)

Toda esta secuencia puede ser medida por el score de maduración total TMS, descrito por Childs AM (36), que es un sistema de puntuación semicuantitativo desarrollado y validado en infantes sanos nacidos antes del término y ha sido aplicado en múltiples estudios en poblaciones con riesgo de anomalía del neurodesarrollo como lo son las CC como complemento a las neuroimágenes convencionales. (35,37)

Efectos de la CC en el SNC

La intervención en cirugía fetal cardíaca empezó a finales del siglo XX, la continua investigación, los avances en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, los criterios de selección de los pacientes para llevarlos a cirugía, progresos en la técnica y manejo quirúrgico de las CC, a logrado importantes avances en la supervivencia de este grupo de pacientes. Por ello es importante realizar el énfasis en el diagnóstico oportuno prenatal, definir si es posible la intervención fetal, generando disminución de la morbilidad y mortalidad perinatal e infantil. (32)

Con la mejoría en la supervivencia de estos pacientes se ha permitido mayor diagnóstico de condiciones asociadas, como son las alteraciones del neurodesarrollo, en la coordinación motora, dificultades del lenguaje, desarrollo intelectual y habilidades académicas. (3–6,19).

Donofrio et al en su revisión refiere que las anomalías del SNC en fetos con CC se relaciona con una anomalía en el desarrollo (38) y Miller et al. fue el primero en evidenciar y cuantificar con RMI, técnicas de resonancia magnética con espectroscopia (MRS) e imagen de tensor de difusión, que el desarrollo del cerebro fue retrasado in útero en fetos con CC (11), demostrando alteraciones bioquímicas que muestran los cambios en el metabolismo, como lo es la disminución de la relación entre la N acetil Aspartato / Colina y un aumento de la relación lactato / Colina en fetos con CC. Múltiples estudios definen el desarrollo cerebral anormal por un score donde se valora la maduración cerebral, la mielinización, la surcación cortical, la involución de bandas de células gliales migratorias y la presencia de matrix germinal, el volumen cerebral menor al p 10, medidas metabólicas (20,33), Spectroscopia frontal anormal, definido por:

relación inositol (Ino) /Cholina (Cho) > p90 ó N acetilaspártato (NAA) / Cholina (Cho) < p10 ó Cholina (Cho) / Creatinina (Cr) < p10 (39).

Algunos factores son considerados influyentes en los resultados postnatales, múltiples esfuerzos se realizan para identificar estos momentos y modificarlos de ser posible (40–42), estos factores incluyen: el tipo cardiopatía, la edad en el momento del nacimiento y de la cirugía, tipo de cirugía, manejo de las variables intraoperatorias como la duración de la circulación extracorpórea, el uso y duración del paro circulatorio con hipotermia, el nivel del hematocrito control del estado ácido básico y la vigilancia estricta de los requerimientos postquirúrgicos (7,8). En múltiples estudios se ha demostrado en neuroimágenes convencionales, alteración en el desarrollo cortical en el periodo previo a la intervención quirúrgica, signos de injuria cerebral hasta en el 59% de los recién nacidos a término con CC. (43) Por todo esto es importante determinar el verdadero momento del riesgo, ya sea prenatal, no quirúrgico o quirúrgico de este grupo de pacientes.(19)

Como mencionamos, el desarrollo cerebral y cardíaco fetal son algo simultáneo en el feto humano, influenciado por la genética y el proceso de morfogénesis. El desarrollo del SNC requiere de un ambiente en útero adecuado de aporte de nutrientes , oxígeno (metabólico) entre la placenta y el feto. Requiere de un funcionamiento en equilibrio del sistema nervioso (sistema nervioso autónomo) y sistema cardiovascular, lo que está influenciado por un desarrollo normal tanto anatómico como de la función miocárdica. El que exista una noxa en el proceso de formación de uno influye en el otro, por ello se requiere de un equilibrio en su

proceso formativo. El cerebro requiere de mayor período para su crecimiento y funcionamiento, proceso que está alterado en la enfermedad cardíaca congénita, generando cambios en el flujo sanguíneo, produciendo cambios en el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central, además de anomalías electrofisiológicas y del comportamiento. (3,43)

Todos estos hallazgos del déficit neurológico, son semejantes a los encontrados en los recién nacidos pretérmino: alteraciones en el desarrollo motor, habilidad y cognitivas (memoria, atención, lenguaje) (4,6). Los neonatos pretérmino, sin cardiopatía, la leucomalacia periventricular es la lesión neurológica identificada con mayor frecuencia, ubicada en la materia blanca, en la zona vascular adyacente a los ventrículos laterales, generado por la vulnerabilidad dada por la inmadurez cerebral y la existencia de células precursoras oligodendrocitos sensibles a la hipoxia e isquemia. La densidad máxima de estas células está entre las 23-32 semanas y en menor cantidad entre las 34-36 semanas de gestación (44,45), época de la prevalencia de la prematuridad, hallazgos similares a los encontrados en recién nacidos a término con CC, aún antes de su intervención quirúrgica. Estos fetos presentan una injuria cerebral focal, alteración de la maduración de la materia blanca, esto ha sido sustentado por pruebas de inmadurez bioquímica, como lo es reducción de N acetil aspartato y aumento del lactato. Esta vulnerabilidad cerebral que lleva a retraso en el neurodesarrollo, motricidad fina, motricidad gruesa y desarrollo cognitivo (7,37,46), es clínicamente silente e incluye reveladoras alteraciones en las neuroimagen (resonancia nuclear magnética – RIM, ultrasonido, tomografía axial computarizada- TAC) y cambio en los flujos sanguíneos cerebrovasculares,

manifestado por isquemias focales y cambios en la sustancia blanca, sugiriendo un retraso de aproximadamente un mes en el neurodesarrollo del recién nacido a término con cardiopatía congénita (4,11,37,47). Aunque la causa usualmente es multifactorial, existe conocimiento que la alteración del patrón del flujo sanguíneo fetal y la disminución del oxígeno antes y durante el parto juegan un papel importante en la fisiopatología de la vulnerabilidad del SNC en esta población. La comprensión y posible cuantificación de factores de riesgo y momentos críticos de estos mecanismos, tendrá relevancia en la práctica clínica actual, con el objeto de cuantificar los riesgos quirúrgicos y no quirúrgicos, para proponer acciones preventivas y de ser posible terapéuticas en estas patologías durante el período previo, durante y posterior a la intervención (21,47).

La hipoxia es la principal desencadenante de las alteraciones en el desarrollo cerebral (17,48). Algunos resultados favorables se han descrito en fetos con diagnóstico de SCIH, en consideración al tratamiento neonatal inmediato, (12–15) aunque existe controversia en el verdadero impacto en la diferencia en la supervivencia al comparar los grupos con estricta valoración prenatal y los no diagnosticados en el momento prenatal. (15,18)

Ortinou et al. realizaron un estudio donde valoraron el crecimiento cerebral a los tres meses de vida de los niños con CC y encontraron un menor progreso en el tamaño frontal, parietal, tronco encefálico, excepto en el cerebelo, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (49,50). Licht et al. En su estudio encontró que los bebés con CC, SCIH y TGA, nacidos a término, tenían un desarrollo, madurez y tamaño cerebral menor al esperado previo a la

intervención quirúrgica; estas condiciones llevan a mayor susceptibilidad a la leucomalacia periventricular en el momento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio. (37) De igual manera Khalil et al. realizó recientemente una revisión sistemática donde encuentra que los infantes con cardiopatía congénita tienen incremento del riesgo de retraso en el neurodesarrollo, sin tener claridad en la identificación del momento del inicio de la noxa, encontró que en aproximadamente un 43% de las lesiones cerebrales estaban previo a la cirugía, y que dependió del tipo de cardiopatía, por ejemplo en los que tenían diagnóstico de TGA se encontraron en un 34% y un 49% en pacientes con SCIH. (19)

La explicación a las injurias que puede tener el neonato en el momento del parto se dan por un desequilibrio de nutrientes, oxígeno en el momento del parto, no necesariamente por efecto de la CC sino como consecuencia de la inestabilidad hemodinámica fetal antes de nacer por no protección por parte de la circulación fetal, o en el momento de nacer, como lo es el cierre del ductus arterioso en las CC ductus dependiente. Estos momentos de hipoxemia tendría importancia identificarlos para tratar de mejorar estos efectos.

Las CC se asocian con fetos pequeños para la edad gestacional, disminución de la circunferencia cefálica, aunque un tamaño cefálico pequeño no es sinónimo de retraso del neurodesarrollo, se debe correlacionar con signos sugestivos de lesiones cerebrales, se ha demostrado que una alta proporción de los fetos con CC tienen circunferencias cefálicas en percentiles bajos e incremento de la perfusión cerebral alrededor en el segundo trimestre como manifestación a la hipoxia y produciendo un retraso del neurodesarrollo en periodo postnatal.

(51,52). Los cambios en la biometría cerebral y la vasodilatación pueden ser considerados marcadores tempranos de anomalías en el neurodesarrollo, pero el verdadero momento de su aparición e intervención aún no está dilucidado (51,53–55), mas aún que estos cambios en la alteración del neurodesarrollo se han encontrado también en fetos con CC que no tiene importantes cambios en la perfusión cerebral in útero, dejando a otros factores no claramente identificados, como influyentes y no solo consecuencia de la CC (51,56,57). Un ejemplo es el estudio de Masoller et al. (51) realizado en fetos con CC con estudio cariotipo normal y una cohorte de fetos normales, se centró en tres grupos, realizando una búsqueda de signos tempranos de hipoxia, biometrías y valoración de la perfusión a través de Doppler pulsado y Power Doppler. Un primer grupo donde existe **un flujo placentario bajo**, asociado a obstrucción del flujo del ventrículo izquierdo, con flujo reverso en el istmo aórtico y perfusión cerebral retrograda a partir del ductus arterioso, y en la trasposición de las grandes arterias con el flujo sanguíneo originado del ventrículo derecho. Un segundo grupo donde existe un **flujo placentario y sistémico intermedio** desencadenado por shunt intracardíacos, como defectos del septo interventricular, defectos conotruncales. Un tercer grupo donde se evidencia un **alto contenido de sangre en la placenta**, obteniendo perfusión cerebral desde el ventrículo izquierdo, observado en las cardiopatías congénitas derechas.

En sus hallazgos hubo diferencias en la biometría como en la perfusión de los fetos con CC vs los controles, iniciando su manifestación desde el segundo trimestre independiente del tipo de cardiopatía, encontrando percentiles cefálicos menores al percentil 5 en los fetos con CC, un 50% en el diámetro biparietal y 25% en la circunferencia cefálica. Al igual que otros autores que manifiestan

aumento de la prevalencia de microcefalia, 12 vs 14% en neonatos con CC vs controles, antes de ir a cirugía. (11,54,55,58).

El Doppler del SNC y la biometría cefálica son predictores independientes de neurodesarrollo anormal en fetos con CC, y pueden ser utilizados como aspectos de asesoramiento e intervención al identificar los momentos críticos del diagnóstico. (52)

Las características manifiestas de retraso en el neurodesarrollo en neonatos y niños con CC incluye convulsiones, hipotonía, hipertonia, asimetría motora, succión débil, dificultad para alimentación, anormalidad en la evaluación de nervios craneales, letargia, inquietud, agitación y características de autismo, (10,48,57,59), siendo más frecuentes en el grupo de cardiopatías cianósicas, coartación de aorta, SCIH, con saturación de O₂ menor de 85% (59–61). Según Van Houten et al, describió atrofia cerebral y ecodensidad lineal en la materia gris en un 71% en recién nacidos con coartación de aorta y CIV, siendo aún mayor en los pacientes que requieren cirugía abierta en el primer año de vida, por la severidad de su diagnóstico. (57,62,63)

Estudios anatómicos patológicos han reportado que hasta un 45% de los bebés con SCIH tienen lesiones de hipoxia-isquemia y/o hemorragia intracraneana y la mitad de ellos no fueron llevados a cirugía. (64,65) Se han encontrado otras lesiones cerebrales por ultrasonido como atrofia, formación anormal del manto cortical, ventriculomegalia, aumento espacio subaracnoideo, aumento de la ecogenicidad de la materia gris, especialmente en los ganglios basales y tálamos, además de

parenquima ecodenso, infartos, lecucomalacia periventricular y cierre incompleto del opérculo. (66–69)

Es necesario por todo lo referido la importancia de detectar los fetos y recién nacido con riesgo de tener retraso en el neurodesarrollo, para protocolizar la atención que requieren . Son factores de riesgo para ello: edad gestacional al nacimiento, apgar a los cinco minutos, CC, tipo de cardiopatía, principalmente los defectos cianozantes. (37,43,59,70). Actualmente no es rutina el screening para anomalía neurológica y retraso del neurodesarrollo en fetos con CC, la evidencia hasta ahora muestra la necesidad de su temprana valoración para establecer seguimiento por el grupo médico y asesorar a su familia de lo importante de su intervención. Los hallazgos antenatales de injuria cerebral debe influenciar en establecer el continuo seguimiento en el periodo neonatal e infantil, en esta época participa el servicio de neurociología, mediante la aplicación de la escala de Bayles (BSID-III), que evalúa el neurodesarrollo desde los 4-6 meses de vida, en cinco áreas: cognitivo, lenguaje, motor, emocional–social y de adaptación del comportamiento. Cada área tiene un promedio de puntaje normal de 100 +/- 15. Se calcula el promedio de las 5 áreas. El resultado es anormal si el score final es menor de 85 (1DS) (71,72).

En cada uno de estos pacientes debe existir un asesoramiento continuo a la familia por un grupo médico interdisciplinario que debe constar de pediatra, cirugía cardiovascular, neuropediatría, neurociología, fisioterapeuta, realizar la cirugía cuando esta indicada ya sea en el periodo prenatal o postnatal inmediato, con todas las pautas preventivas establecidas. (73,74)

Con este propósito, se realizó una aproximación matemática mediante una herramienta informática que puede hacer posible determinar este momento crítico de cambios importantes en el flujo sanguíneo al sistema nervioso central.

Aproximación matemática (75-79)

El flujo sanguíneo es la cantidad de sangre que atraviesa la sección de un punto dado de la circulación en un período determinado. Se expresa en mililitros por minuto. El análisis de los factores que determinan el flujo sanguíneo es relativamente complejo por ser pulsátil, que discurre por un circuito cerrado de tubos distensibles con múltiples ramificaciones y de calibre variable. Además el fluido circulante, la sangre, es un fluido pseudoplástico con propiedades no lineales.

Flujo, presión y resistencia

Si se simplifica el árbol circulatorio a un tubo de paredes lisas y rígidas, de longitud L y de radio R , el flujo dependerá, entre otras cosas, de algunas propiedades de la sangre. Si la sangre se comportase como un fluido ideal, sin viscosidad, se podría utilizar el teorema de Bernouilli y considerar que en cualquier punto del fluido situado a una altura h , con velocidad v y con presión absoluta p se cumplirá:

$$p/\rho g + v^2/2g + h = \text{constante} = \text{carga del fluido}$$

dónde ρ es la densidad del fluido y g es la aceleración de la gravedad.

Esta es la aproximación que usualmente se emplea en los cálculos de flujo sanguíneo fetal y cuya inexactitud resulta notoria.

La sangre es considerada como un fluido newtoniano. Estos fluidos presentan una resistencia, que se opone al movimiento en su seno de alguna de sus partes y que se denomina viscosidad, cuyo valor es constante, independiente de la velocidad y propio de cada fluido. El fluido se desplaza como capas concéntricas que se deslizan unas sobre otras lo que se denomina régimen laminar. Así la velocidad de las partículas por el tubo crece de las paredes al centro del tubo ya que las capas que se desplazan son frenadas una por otras debido a la viscosidad. El perfil de la velocidad de las capas de fluido es de forma parabólica con una capa en contacto con la pared cuya velocidad es nula y se denomina capa límite y una velocidad máxima en el eje del tubo.

Con estos parámetros iniciamos el desarrollo de una herramienta informática de cálculo de flujo basada en señal Power-Doppler tridimensional con correlación espacio tiempo, quien evalúa la amplitud de los signos en el vaso sanguíneo, el número de células en movimiento. Se usa principalmente en situaciones de baja velocidad del flujo sanguíneo, permitiendo la detección de mínimas alteraciones., Sin embargo es necesario considerar que el Power Doppler no evalúa el efecto aliasing, es más sensible y el mapa de color es independiente del ángulo de insonación como lo es el Doppler color. Permite evaluar vasos pequeños y flujos bajos, vasos de baja resistencia (75–78). Las mediciones (índices) que se realizan se definen: índice de volumen o vascularización (IV), índice de flujo (IF) e índice de flujo volumen o vascularización (VFI). Existen múltiples estudios donde se ha evaluado la circulación cerebral en fetos sanos y con cardiopatía congénita. Al realizar la medición en fetos normales se encontró correlación, con

diferencia estadísticamente significativa al evaluar el IF-ACM, VFI-ACM e IF-ACP. (79)

Tras la validación clínica de dicha herramienta se planteó un estudio prospectivo que nos permitiese lograr respuesta a nuestra pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El mayor riesgo de alteración del neurodesarrollo en los fetos con cardiopatía congénita es debido a alteraciones en la perfusión cerebral fetal?

OBJETIVOS

Objetivo Principal

Evaluar una herramienta para cuantificación del flujo sanguíneo cerebral en fetos con defectos cardíacos congénitos, estableciendo comparación con una cohorte de fetos sanos y características gestacionales semejantes.

Objetivos Secundarios

1. Identificar las posibles alteraciones de flujo cerebral en pacientes con cardiopatía congénita aislada.
2. Describir los posibles cambios de la vascularización cerebral en fetos con cardiopatía congénita aislada y compararlos con una cohorte fetos normales.
3. Identificar los patrones circulatorios que determinen un pronóstico neonatal adverso, en fetos con cardiopatía congénita aislada.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Estudio prospectivo con diseño de cohorte tomando como población las pacientes ingresadas al programa de anomalías fetales de cardíacas congénitas y pacientes con fetos sanos que fueron evaluados en la Unidad de Medicina Fetal y servicio de Ecografía Obstétrica de la Clínica Universitaria Bolivariana (Medellín – Colombia). A quienes se les evaluó el flujo sanguíneo cerebral a través de la herramienta 3DPWd, comparando entre los grupos la valoración hemodinámica fetal y neonatal temprana, con el fin de analizar los resultados en el neurodesarrollo de ambos grupos. Durante el periodo 2010 – 2016.

Tamaño de la muestra

Según la estimación de alteraciones leves a moderadas del neurodesarrollo del 55 % en la población expuesta (fetos con cardiopatía congénita severa) y del 10% en la población no expuesta (fetos con evaluación cardiológica normal) (4,6), con una proporción de enfermos /no enfermos de 1.5, considerando una tasa de pérdidas del seguimiento del 10%, se estimó un cálculo del tamaño muestral de 21 pacientes entre los expuestos y 32 entre los no expuestos. Este cálculo fue superado a 52 expuestos, fetos con cardiopatía congénita y 56 fetos sanos o no expuestos. Garantizando una precisión del 95% y una potencia del estudio del 90%. Cálculo realizado con el software Epidat 3.1 de la Organización Panamericana de la Salud.(80)

Criterios de inclusión:

- Paciente gestante, con diagnóstico de cardiopatía congénita (CC) fetal aislada y continua la gestación después de la semana 22.
- Grupo no expuesto gestantes con fetos sanos con características semejantes

Criterios de Exclusión:

- Síndrome genético fetal asociado
- Anomalía extracardíaca asociada
- Gestaciones Múltiples
- Patología materna pregestacional y obstétrica
- Doppler de arterias uterinas alterado
- Consumo de alcohol o estupefaciente.

PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS EN EL ESTUDIO

Valoración Inicial

Todas las gestantes participantes se ingresaron en el servicio en el momento de su acceso al mismo y aceptaron formar parte del estudio mediante la firma del consentimiento informado preparado a tal efecto, se realizó un protocolo de seguimiento a las gestantes con diagnóstico de CC, estableciendo el diagnóstico prenatal específico y determinando el plan de seguimiento con Doppler de la

circulación cerebral fetal con periodicidad necesaria según la condición de la paciente.

Las gestantes consideradas no expuestas se citaron los momentos precisos según la edad a la que corresponde la valoración fetal.

Fases de la Investigación

Esquema de las Determinaciones

Se realizaron los siguientes procesos:

a. Aplicación Informática En Un Entorno De Simulación Matemática (MATLAB)

Que permite analizar los meta archivos de imagen provenientes del equipo de ultrasonido de señal Power Doppler tridimensional compilada con correlación Espacio-Tiempo.(81)

b. Evaluar La Precisión Del Modelo En Otros Modelos Validados

(82–84):

- **Modelo Animal**

Se determinó el flujo sanguíneo fetal en condiciones reales, modelo animal (ovino), comparándola mediante el algoritmo con la metodología referente o estandar de oro en medición de flujo.(85,86).

- **Escala De Valores**

Se desarrolló una escala de valores proveniente de las determinaciones obtenidas y se agregó a las facultades de la herramienta informática.

- **Modelo Fetos Normales:**

Se realizó dos valoraciones, en los periodos de la gestación comprendidos entre las 24 a 26 y 32 a 34 semanas.

Se utilizó el Doppler pulsado para la realización de las mediciones de la arteria umbilical, cerebral media y Ductus venoso.

Se obtuvo un volumen vascular de la cabeza fetal con Power Doppler estandarizado 3D correlación espacio tiempo, con los siguientes parámetros: ganancia de -3 y Frecuencia de Repetición de Pulso (PRF) en 0,6 KHz, Filtro medio de pared en 120 Hz y Volumen de barrido de 35° y luego se realizó el análisis a través del software de VOCAL, obteniendo las mediciones de: Índice de volumen (IV), Índice de flujo (IF), Índice de volumen flujo (VFI)

- **Modelo de Fetos con Cardiopatía Congénita:**

Se realizó valoraciones en los mismos periodos gestacionales, con la medición del Doppler pulsado y los parámetros determinados a través del Power Doppler. Se evaluó la función cardíaca, dependiendo de la

patología de base: Istmo Aórtico, Ductus venoso (DV), flujo a través
válvulas auriculo ventriculares y Ductus Arterioso (DA).

- **Valoracion neonatal**

En el periodo neonatal temprano se determina:

- Edad gestacional del parto
- Via del parto
- Apgar a los cinco y diez minutos
- Valoración temprana neurologico y motor : tono, color y reflejos

MANEJO Y ANALISIS DE LOS DATOS

Duración del estudio

Estudio realizado durante el periodo enero de 2011 a enero de 2016

Análisis de los datos

La información se consignó en la base de datos en excel, donde se incluyó los resultados del embarazo, parto y neonatales inmediatos, así como las ecografías que se realicen a cada paciente a lo largo del seguimiento. El análisis se realizó con el programa estadístico IBM SPSS versión 21 y Epidat 3.1

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas mediante medias y desviación estándar o medianas y rangos intercuartílicos según la distribución normal de las variables, valorada por la prueba Shapiro-Wilks. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y relativas.

Se compararon las características de las gestantes como raza (negra - no negra), categorías del índice de masa corporal (bajo peso, normal, sobrepeso, obesidad) y paridad (primigestante, secundigestante y multigestante) según la presencia o no de cardiopatía fetal aplicando la prueba de chi cuadrado.

Se compararon las variables cuantitativas como edad de la gestante, edad gestacional, índice de pulsatilidad, índice de flujo, índice de volumen flujo a la semana 24-26 y 32-34 entre los fetos con cardiopatía y sanos mediante la prueba t-student independiente o la prueba de Mann-Whitney según la distribución normal de la variable. En las variables cuantitativas se estableció las diferencias

de medias en las variables que tienen distribución normal y sus intervalos de confianza (IC) de 95%, así como las diferencias de medianas con intervalos de confianza de Stuart Kendall si las variables no distribuyen normal. Se realizó un análisis estratificado de la valoración del Power Doppler 3D según categorías del índice de masa corporal.

Se estableció la asociación entre cardiopatía fetal congénita aislada y alteración del neurodesarrollo mediante la estimación del riesgo relativo (RR) y su IC 95%. Para tal efecto se consideró como desenlace la presencia de trastorno del neurodesarrollo si existe alteración motora y/o cognitiva en el período neonatal, evaluado por neonatólogo ó neuropediatra en el momento de la atención.

Todas las pruebas de hipótesis tendrán un nivel de significación de $p < 0.05$.

Técnicas de recolección

Se realizó una encuesta por parte del especialista, en su primera consulta y a través de los seguimientos de la gestación y en el período neonatal.

Se realizó la prueba de validez interna, se realizó con el 10% de las pacientes, para la evaluación de la técnica entre el grupo de evaluadores del estudio, mediante la medición de desacuerdo entre observadores e intra observador con el test de Bland y Altman. Se calculó el coeficiente de correlación intraclase con mediciones múltiples entre observadores. Las valoraciones del sistema nervioso central de los fetos expuestos y no expuestos a cardiopatía se realizó con el esquema de la realización del Power Doppler 3D - con correlación espacio tiempo en dos momentos de la gestación: 24-26 y 32-34 semanas con la

utilización de los software de STIC – VOCAL. Se continuó con la valoración neonatal

Si durante el seguimiento estructurado, la paciente ingresada en el grupo de estudio durante el análisis de los resultados se encontraron anormalidades, se procedió a realizar los exámenes pertinentes con previa solicitud de autorización a su entidad de salud

Crítica del dato y control de sesgos

Los sesgos se controlaron mediante la determinación de los criterios de exclusión. Que son los potenciales confusores, en condiciones que pueden presentar alteración del flujo cerebral.

El control de potenciales confusores se realizó mediante un análisis estratificado según raza (negra no negra) e índice de masa corporal (bajo peso, normal, sobrepeso, obesidad) condiciones que pueden ser asociadas con mayor incidencia de patologías maternas y/o fetales que generan alteración del Doppler fetoplacentario.

Normativa ética y confidencialidad

El estudio cursa bajo las normas de la Universities Federation for Animal Welfare en la fase 2 y al protocolo de Helsinki (2000) para estudios en humanos en la fase 3.

La información obtenida en estos estudios es de carácter estrictamente confidencial y de uso exclusivo del grupo de investigación en medicina fetal.(63)

Las consideraciones éticas se basan en la resolución 8430 de 1993 de la República de Colombia expedida por el Ministerio de Salud y como se indica en el título II, capítulo 1, artículo 11 y por la cual se instituyen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio se califica como un estudio riesgo mínimo, ya que solamente se realizó una descripción observacional y medición de parámetros necesarios en estas pacientes, siempre con el beneficio hacia el paciente.

Los investigadores se comprometieron a salvaguardar el buen nombre de la Universidad Pontificia Bolivariana (UPB) y sus estudiantes, al igual que el de la Clínica Universitaria Bolivariana (CUB) y sus pacientes, en ninguna de las publicaciones, ponencias o algún otro tipo de divulgación de la información obtenida a través de esta Investigación se hará referencia a la UPB sus estudiantes o a la CUB.

RESULTADOS

La validez interna de la herramienta

Se realizó en fetos normales. Se realizó calculando el coeficiente de correlación intraclase para mediciones múltiples entre dos observadores. El desacuerdo entre observadores fue cercano a cero (7.3) con unos intervalos de confianza del 95% de -116.2 a 101.6. (Rango de desacuerdo del 69%).

El coeficiente de correlación intraclase fue de 0.89 95% (Intervalo de confianza 0.7574 - 0.9474). Pearson ρ (precisión) 0.8867 factor de corrección de sesgos Cb (Precisión) 0.9980. La herramienta es precisa principalmente en magnitudes más bajas.

Población de estudio

Un total de 108 maternas fueron evaluadas, 52 con diagnóstico de fetos con cardiopatía congénita y 56 sin cardiopatía congénita. Las características maternas basales fueron similares en ambos grupos. La edad materna media fue de 28 años (SD 6.5), con relación a la raza en la muestra solo hubo 5 (9,7%) pacientes de raza negra en el grupo de expuestos contra 47 (90,3%) mestiza y 3 (5,35)% pacientes de raza negra vs 53 (94,64%) mestizas en el grupo de madres con fetos sanos, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa. Las características demográficas de las maternas y los resultados perinatales se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Características de la población estudio y resultados perinatales

| Característica | Fetos con CC (n=52) | Fetos sin CC (n=56) | Valor p |
|---|------------------------|------------------------|---------|
| Edad materna - Media(SD) | 28,9 (6,5) | 28,3 (6,8) | 0,670* |
| IMC Materno n (%) | | | 0,746 |
| Normal | 12 (23,1) | 12 (21,4) | |
| Sobrepeso | 25 (48,1) | 24 (42,9) | |
| Obesidad | 15 (28,8) | 20 (35,7) | |
| Edad gestacional al nacimiento Media(SD) | 37,7 (1,1) | 38,5 (1,2) | 0,001* |
| Peso Neonatal (gr) Media(SD) | 2.816,6 (443,9) | 3.106,8 (281,3) | 0,001* |
| Talla neonatal (cms) Media(SD) | 47,9 (3,1) | 50,1 (1,6) | 0,001* |
| Género Media(SD) | | | 0,565 |
| Femenino | 24 (46,2) | 26 (46,4) | |
| Masculino | 28 (53,8) | 30 (53,6) | |
| Antecedentes Ginecobstétricos Media(SD) | | | 0,992 |
| Primigestante | 20 (38,5) | 21 (37,5) | |
| Secundigestante | 18 (34,6) | 20 (35,7) | |
| Multigestante | 14 (26,9) | 15 (26,8) | |
| Abortos previos- Media(SD) | | | 0,138 |
| Si | 16 (30,8) | 25 (44,6) | |
| No | 36 (69,2) | 31 (55,4) | |
| Partos previos. Media(SD) | | | 0,726 |
| Si | 16 (30,8) | 19 (33,9) | |
| No | 36 (69,2) | 37 (66,1) | |
| Cesáreas previas- Media(SD) | | | 0,349 |
| Si | 11 (21,2) | 8 (14,3) | |

| | | | |
|---|-----------|-----------|-------|
| No | 41 (78,8) | 48 (85,7) | |
| Hijos Vivos - Media(SD) | | | 0,721 |
| Si | 25 (48,1) | 25 (44,6) | |
| No | 27 (51,9) | 31 (55,4) | |
| Via del parto - Media(SD) | | | 0,001 |
| CESAREA | 33 (63,5) | 7 (12,5) | |
| PVE | 10 (19,2) | 38 (67,9) | |
| PVI | 9 (17,3) | 11 (19,6) | |
| Valor p de la prueba chi cuadrado y * Prueba t de Student | | | |

La distribución del grupo estudio, fetos con cardiopatía, se describe en la tabla 3. La cardiopatía más frecuente en la población fue el Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH) y fue con la que hubo mayor concordancia diagnóstica prenatal y postnatal (100%). La patología prenatal que menor concordancia diagnóstica fue la Coartación de Aorta (40%). En general se tuvo una concordancia diagnóstica del 88%, comparado con la precisión diagnóstica reportada actualmente a través de la ecocardiografía fetal, del 82%. (26-30)

Tabla 3. Tipo de Cardiopatía y concordancia diagnóstica postnatal

| DIAGNOSTICO DE CARDIOPATIA CONGENITA (CC) | Prenatal | Postnatal | Concordancia |
|--|-----------|-----------|--------------|
| | CC | CC | |
| | n (%) | n (%) | % |
| ANOMALIA EBSTEIN | 3 (5,8) | 3 (5,8) | 100 |
| ARCO AORTICO DERECHO | 1 (1,9) | 1 (1,9) | 100 |
| ATRESIA AORTICA | 1 (1,9) | 1 (1,9) | 100 |
| ATRESIA PULMONAR | 2 (3,8) | 2 (3,8) | 100 |
| ATRESIA TRICUSPIDEA | 2 (3,8) | 2 (3,8) | 100 |
| ATRESIA TRICUSPIDEA TGA | 1 (1,9) | 0 | - |
| COA | 5 (9,6) | 2 (3,8) | 40 |
| DOBLE LESION PULMONAR | 1 (1,9) | 0 | - |
| DSVD | 5 (9,6) | 4 (7,7) | 80 |
| ESTENOSIS PULMONAR | 1 (1,9) | 1 (1,9) | 100 |
| SCIH | 17 (32,7) | 18 (34,6) | 100 |
| TAC | 1 (1,9) | 1 (1,9) | 100 |
| TETRALOGIA FALLOT | 3 (5,8) | 3 (5,8) | 100 |
| TGA | 7 (13,4) | 6 (9,6) | 85 |
| VENTRICULO DERECHO COMPACTADO | 1 (1,9) | 1 (1,9) | 100 |
| VENTRICULO IZQUIERDO NO COMPACTADO | 1 (1,9) | 1 (1,9) | 100 |
| HIPOPLASIA DEL ARCO AORTICO | 0 | 1 (1,9) | - |
| HIPOPLASIA DEL ARCO AORTICO + COA | 0 | 1 (1,9) | - |
| HIPOPLASIA VENTRICULO DERECHO- SCDH | 0 | 1 (1,9) | - |
| VENTRICULO UNICO DOBLE SALIDA | 0 | 1 (1,9) | - |
| DILATACION VD | 0 | 1 (1,9) | - |
| TGA + COA | 0 | 1 (1,9) | - |
| TOTAL | 52 | 52 | 88% |

A ambos grupos se les realizaron dos evaluaciones de flujos a través del 3D Power Doppler (3DPD), utilizando el programa VOCAL, que permite calcular valores en escala de grises y escala color en el volumen obtenido (región de interés, ROI), este volumen es almacenado e interpretado por el análisis de los voxels, que son la unidades más pequeñas de volumen. La escala de color permite evaluar tres medidas de flujo, los cuales se realizaron en dos momentos del embarazo, entre las 24-26 y 34-36 semanas, con el fin de cuantificar la vascularización del flujo sanguíneo cerebral. Las variables cuantitativas evaluadas fueron: índice de vascularización (VI), el cual mide el número de voxels con color en todo el sitio de interés, representa el número de vasos en el tejido expresados en porcentaje, índice de flujo (FI) mide la media del color en la voxel que tiene color, determinado por el sitio de interés, representando la intensidad media del flujo sanguíneo, por último el índice de vascularización - flujo (VFI), identifica la media del color en todos los voxel, representa la vascularización y el flujo.

Todas las variables tuvieron una distribución normal, se encontró una diferencia estadísticamente significativa al evaluar el IVF en el segundo trimestre entre los fetos con CC y aquellos sin CC, encontrando una valor de IVF Medio 36.06 (DS 6.92) vs 32.14 (DS 6.49) respectivamente, p 0.003, igual hubo significancia estadística en el tercer trimestre, el IVF medio 41.62 (DS 6.6) vs 38.74 (DS 4.49) respectivamente, con un valor p 0.032 y en el IF del segundo trimestre, se obtuvo una media 12.26 (DS 6.499) vs 9.38 (DS 4.4) en los sanos, Valor p de 0.009. Hallazgos que pueden expresar los cambios hemodinámicos en útero de los fetos con cardiopatía, como es vasodilatación cerebral. Con el resto de medidas no se obtuvo significancia estadística. Ver Tabla 4.

Tabla 4. Índices vasculares del 3D PWD en la población estudio

| Medición 3DPwD | Fetos CC | | Fetos sanos | | Valor p |
|-------------------|----------|------------------------|-------------|------------------------|---------|
| | Media | Desviación estándar | Media | Desviación estándar | |
| IV1 | 31,62 | 13,23 | 27,19 | 13,57 | 0,089 |
| IV2 | 43,44 | 12,40 | 42,83 | 11,48 | 0,792 |
| IVF1 | 36,06 | 6,92 | 32,14 | 6,49 | 0,003 |
| IVF2 | 41,62 | 6,60 | 38,74 | 7,11 | 0,032 |
| IF1 | 12,26 | 6,49 | 9,38 | 4,49 | 0,009 |
| IF2 | 17,46 | 6,40 | 16,55 | 4,47 | 0,401 |

Prueba t de Student

Gráfico 1. Índices vasculares del 3D PWD en la población estudio

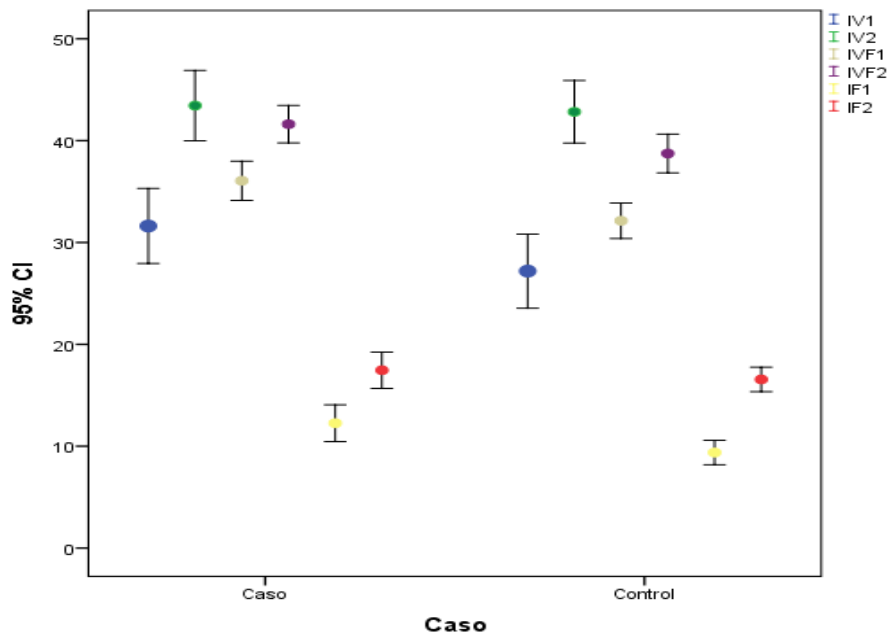


Grafico 2. Evaluacion del índice de vascularización (IV) por el 3D PWD en con Cardipatia Congénita

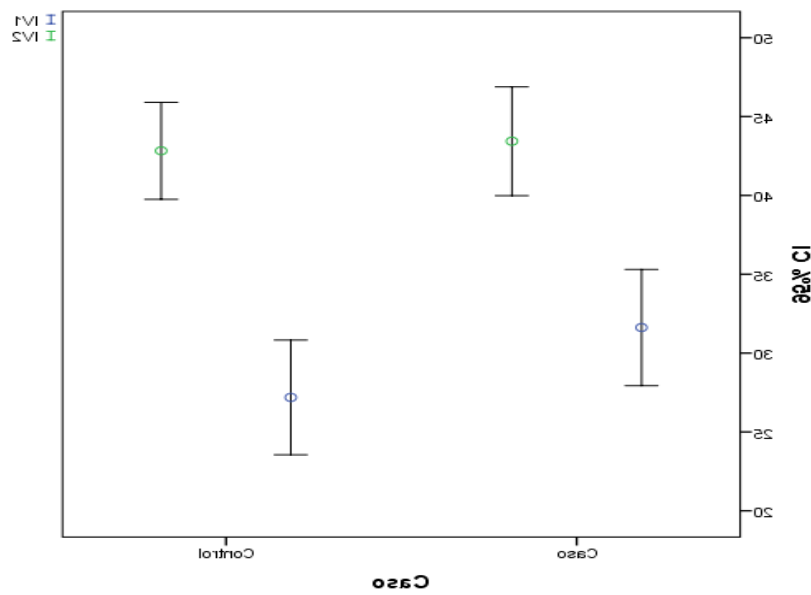


Grafico 3. Evaluacion del índice de vascularización - flujo (IVF) por el 3D PWD en la poblacion de estudio

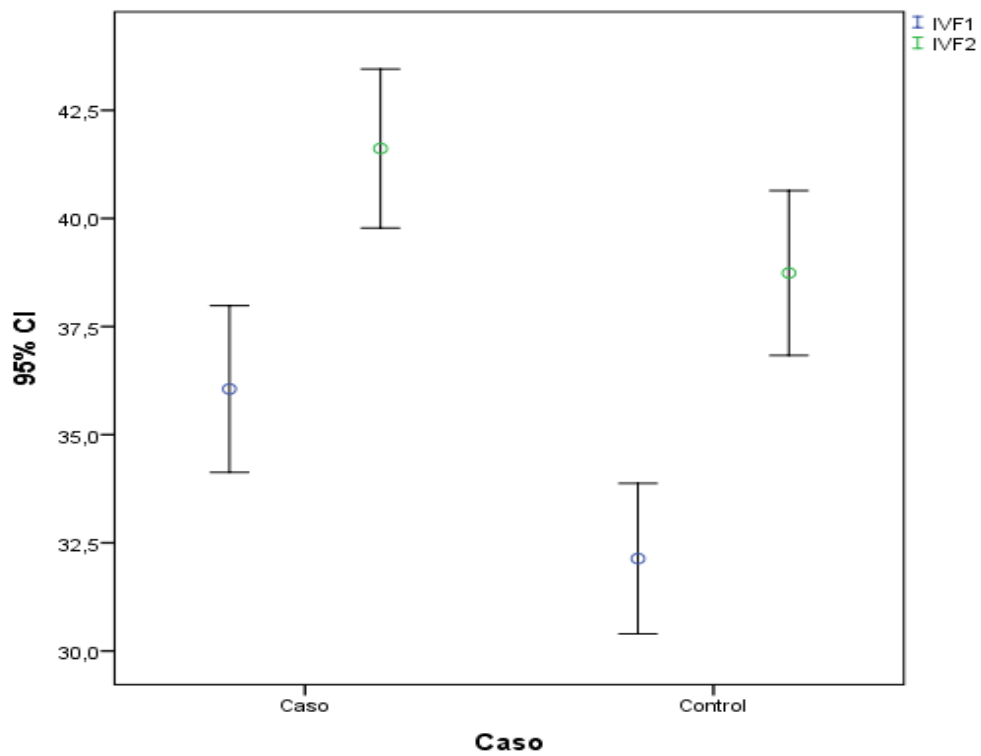
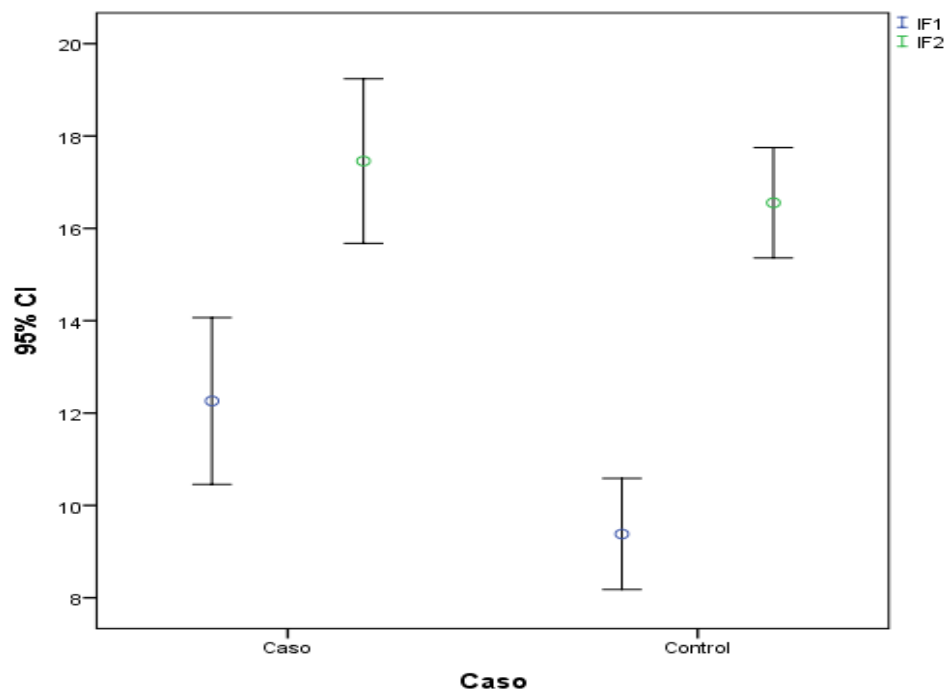


Grafico 4. Evaluacion del índice de flujo (IF) por el 3D PWD en la poblacion de estudio



El estudio genético (Cariotipo) se realizó en el 76% de los fetos con CC, los cuales fueron normales, no se realizó en los fetos sin CC, siendo estos 56 neonatos (100%) fenotípicamente normales.

Las variables que permiten una correlación con el estado hemodinámico en fetos sanos vs cardiopatas, son el Doppler y la Monitoria continua fetal durante el trabajo de parto, se encontró un Doppler alterado en el 57% del grupo estudio contra un feto del grupo sin CC, representado principalmente por una vasodilatación cerebral en el tercer trimestre. Siendo estadísticamente significativa. $P < 0.0001$, OR 32.32 (IC 4,5- 228.5).

Después de una valoración integral del estado fetal, se requirió de una coordinación por servicio de neonatología, cardiología y neurología pediátricas para el momento del nacimiento. Las variables analizadas en este momento corresponden a la edad gestacional del parto, la cual tuvo una media de 37,6 sem (DS 1,1) en el grupo con CC vs 38,5 (DS 1,1) del grupo sin CC y La vía del parto fue más frecuente la cesárea 63% en el grupo con CC vs 12,5% del grupo sin CC, obteniendo diferencia estadística, $p < 0.001$. El peso al nacer fue más bajo en los neonatos con cardiopatía, Peso 2816 gr (DS 443.9) vs 3106 gr (DS 281.3) del grupo fetos sanos, de igual manera la Talla 47.9cm (DS 3,1) vs 50,1cm (DS 1.6), $p < 0.001$, siendo ambos estadísticamente significativas. Ver tabla 2.

Se continua con la atención inmediata por equipo multidisciplinario, la estabilización neonatal, la atención involucra una evaluación Neurológica (primeras 24 horas de vida), se realizó de manera integral medición del apgar a los 5 y 10 minutos, valoración del color, tono, estado motor y reflejos.

Con El apgar se obtuvo una mediana de 8 (p25: 7- P75: 8) en los neonatos con cardiopatía vs 9 (p25 8- P75 10) en los sanos. Encontrando mejores valores IQ en los fetos sanos, parámetro que es fundamental para la intervención inmediata al nacimiento.

La evaluación del tono y el color estuvo alterada en el 34.6% de los neonatos con CC vs ninguno sano y los reflejos estuvieron alterados en el 46% de los neonatos con CC vs 1.8% de los sanos, encontrando diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.001$. Tabla 5-6. Estas medidas orientan a que existen procesos en útero que llevan a mayor riesgo de cambios hemodinámicos desfavorables

en fetos con cardiopatía que permiten una adaptación neonatal que requiere de mejores mecanismos estratégicos, compensatorios y de seguimiento en estos recién nacidos.

Tabla 5. Resultado del apgar de la población de estudio

| APGAR | FETO CC | | FETOS SANOS | | Valor P |
|--------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| | Mediana (P25 - P75) | Mediana (P25 - P75) | Mediana (P25 - P75) | Mediana (P25 - P75) | |
| APGAR 5MIN | 8 (7 - 8) | 9 (8 - 10) | 9 (8 - 10) | 10 (10 - 10) | 0,001 |
| APGAR 10MIN | 9 (8 - 10) | 10 (10 - 10) | 10 (10 - 10) | 10 (10 - 10) | 0,001 |

Tabla 6. Resultados Fetales hemodinámicos y Neonatales Neurológicos en la población de estudio

| | | | | | | Valor | RR (IC) |
|--|----------|----|------|-------|-------|-------|------------------|
| | | CC | | SANOS | | p | |
| | | N | % | N | % | | |
| Doppler Fetal | Anormal | 30 | 57,7 | 1 | 1,8 | 0,001 | 32,3 (4,5-228,5) |
| | Normal | 22 | 42,3 | 55 | 98,2 | | |
| Estudio Genetico | No | 12 | 23,1 | 56 | 100,0 | 0,001 | NA |
| Evaluacion Neurologica (tono color) | Si | 40 | 76,9 | 0 | 0,0 | 0,001 | NA |
| | No | 18 | 34,6 | 0 | 0,0 | | |
| | reactivo | 34 | 65,4 | 56 | 100,0 | | |

| | | | | | | | |
|-----------------|-----------|----|------|----|------|-------|-----------------|
| Reflejos | Alterados | 24 | 46,2 | 1 | 1,8 | 0,001 | 25,8 (36-184,3) |
| | Normales | 28 | 53,8 | 55 | 98,2 | | |

ANALISIS

Este estudio ha encontrado que la evaluación hemodinámica fetal en condiciones patológicas, como lo es la cardiopatía congénita, esta alterada de manera frecuente. El estudio de la circulación fetal y útero-placentaria, en lo fisiológico y patológico se realiza a través del Doppler color bidimensional y Power Doppler que permiten valorar el flujo y la vascularización. El flujo sanguíneo se define como la cantidad de sangre a través del vaso por unidad de tiempo, y la perfusión es la cantidad de flujo en un volumen de tejido por unidad de tiempo. El Power Doppler no se calcula por unidad de tiempo, su cuantificación es diferente, su valor representa el Power Doppler contenido en el volumen tridimensional, como se describió previamente con los índices de IV, IF, VIF.

Existen múltiples publicaciones donde se ha estudiado la correlación del análisis de los índices vasculares de flujos en las arterias cerebral media, anterior y posterior, utilizando la valoración 3D PWD y la edad gestacional. A través del 3DPWD se valora la amplitud de los signos de retorno de células sanguíneas en movimiento, siendo más sensible en la valoración de flujos sanguíneos de baja velocidad a diferencias de Doppler color, condición que es de gran importancia en los vasos de baja resistencia. De esta manera puede ser posible cuantificar la vascularización de estructuras específicas. En este estudio se encontró unos índices de flujo alterados con relación a lo reportado en la literatura de lo

encontrado en fetos sanos, en estos fetos, los índices IF, VFI en la arteria cerebral media tienen una correlación lineal con la edad gestacional, estos valores en la población de neonatos con cardiopatía, se encontró una diferencia estadísticamente significativa al evaluar el IVF en el segundo y tercer trimestre, y con el IF en el segundo trimestre entre los fetos con CC y sanos, mostrando unos valores más elevados en los primeros, interpretado como aumento del flujo y la vascularización, explicando la distribución de flujo al cerebro en ciertos casos, estos hallazgos pueden expresar los cambios hemodinámicos en útero de los fetos con cardiopatía. Con el resto de medidas no se obtuvo significancia estadística, coincidente con otras publicaciones. (87–93)

Los resultados perinatales de estudios relacionados, han encontrado que los fetos con cardiopatía algunas concordancias en sus resultados, como bajo peso al nacer, circunferencia cefálica y diámetro biparietal en percentiles menores al 10 y cambios metabólicos, como lo es el aumento de la relación Ino/Cho en el lóbulo frontal y ganglios basales y disminución de la relación NAA/Cho y Cho/Cr (94–98). La disminución de la biometría fetal, volumen del cerebro, se hace más predominante en el tercer trimestre y se considera un factor predictor de déficit neurológico en el periodo postnatal hasta la adolescencia (99). La alteración del desarrollo cortical es observada en fetos y neonatos con CC antes de ser llevado a cirugía, hallazgos semejantes a bebés con restricción del crecimiento intrauterino que manifiestan alteraciones del neurodesarrollo en la vida postnatal. (94,100). Todos estos hallazgos pueden estar influenciados por múltiples factores además de la cardiopatía congénita, factores que pudieran ser identificados oportunamente y ser controlados en estudios posteriores, que incluyan mayor número de pacientes, que puedan ser intervenidos en los

diferentes periodos: prenatal, postnatal, prequirúrgico y postquirúrgico. En este estudio y publicaciones previas, se ha encontrado que según el tipo de cardiopatía, como por ejemplo, las de origen izquierdo, como el SHIH, presentan disminución de la perfusión cerebral con mayor manifestación en estudios Doppler, mayor riesgo de lesiones cerebrales y alteración de las biometrías cefálica, que son consideradas manifestaciones de injuria cerebral. (101–104). Recientes publicaciones han demostrado que el diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas, permite establecer una valoración integral de las gestantes por grupo multidisciplinario, la búsqueda activa de predictores de riesgo de complicaciones hemodinámicas y alteraciones del neurodesarrollo, permiten intervenir y establecer una adecuada consejería a la familia y facilitar así las acciones de manera oportuna en el periodo postnatal, buscando mejorar el neurodesarrollo, además de los cuidados que llevan en si los niños con diagnóstico de cardiopatía congénita independiente de la severidad de la misma (94,104).

CONCLUSIÓN

Existe evidencia que los fetos con cardiopatía tienen alteraciones del neurodesarrollo, pero su identificación en la vida prenatal permite mejores resultados del desarrollo del sistema nervioso central. Este estudio permite identificar factores antenatales que generan un mayor riesgo, permitiendo intervenir en el momento inmediato al nacimiento, en la consejería postnatal a la familia e incluir en el seguimiento de estos niños el screenig neurológico desde muy temprana edad.

REFERENCIAS

1. Hunter LE, Simpson JM. Prenatal screening for structural congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(6):323-34.
2. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(21):2183-242.
3. McQuillen PS, Goff DA, Licht DJ. Effects of congenital heart disease on brain development. *Prog Pediatr Cardiol.* 2010;29(2):79-85.
4. McQuillen PS, Miller SP. Congenital heart disease and brain development. *Ann N Acad Sci.* 2010;1184:68-86.
5. Limperopoulos C. Disorders of the fetal circulation and the fetal brain. *Clin Perinatol.* 2009;36(3):561-77.
6. Gardiner HM. Progression of fetal heart disease and rationale for fetal intracardiac interventions. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(6):578-85.
7. Sananes R, Manlhiot C, Kelly E, Hornberger LK, Williams WG, MacGregor D, et al. Neurodevelopmental outcomes after open heart operations before 3 months of age. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(5):1577-83.
8. Hövels-Gürich HH, Bauer SB, Schnitker R, Willmes-von Hinckeldey K, Messmer BJ, Seghaye M-C, et al. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12(5):378-86.
9. O'Hare B, Bissonnette B, Bohn D, Cox P, Williams W. Persistent low cerebral blood flow velocity following profound hypothermic circulatory arrest in infants. *Can J Anaesth J Can Anesth.* 1995;42(11):964-71.
10. Newburger JW, Jonas RA, Wernovsky G, Wypij D, Hickey PR, Kuban KC, et al. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *N Engl J Med.* 1993;329(15):1057-64.
11. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1928-38.
12. Rychik J, Szwaast A, Natarajan S, Quartermain M, Donaghue DD, Combs J, et al. Perinatal and early surgical outcome for the fetus with hypoplastic left heart syndrome: a 5-year single institutional experience. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(4):465-70.

13. Rasiyah SV, Ewer AK, Miller P, Wright JG, Barron DJ, Brawn WJ, et al. Antenatal perspective of hypoplastic left heart syndrome: 5 years on. *Arch Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(3):F192-197.
14. Vlahos AP, Lock JE, McElhinney DB, van der Velde ME. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy. *Circulation.* 2004;109(19):2326-30.
15. Kipps AK, Feuille C, Azakie A, Hoffman JI, Tabbutt S, Brook MM, et al. Prenatal Diagnosis of hypoplastic left heart syndrome in current era. *Am J Cardiol [Internet].* 28 de mayo de 2011 [citado 13 de junio de 2011]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21624547>
16. Watanabe K, Matsui M, Matsuzawa J, Tanaka C, Noguchi K, Yoshimura N, et al. Impaired neuroanatomic development in infants with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):146-53.
17. Ibuki K, Watanabe K, Yoshimura N, Kakimoto T, Matsui M, Yoshida T, et al. The improvement of hypoxia correlates with neuroanatomic and developmental outcomes: Comparison of midterm outcomes in infants with transposition of the great arteries or single-ventricle physiology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(5):1077-85.
18. Gaynor JW, Gerdes M, Nord AS, Bernbaum J, Zackai E, Wernovsky G, et al. Is cardiac diagnosis a predictor of neurodevelopmental outcome after cardiac surgery in infancy? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(6):1230-7.
19. Khalil A, Suff N, Thilaganathan B, Hurrell A, Cooper D, Carvalho JS. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(1):14-24.
20. Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, Newburger JW, Brown DW, Robertson RL Jr, et al. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation.* 2010;121(1):26-33.
21. Kaltman JR, Di H, Tian Z, Rychik J. Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):32-6.
22. Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, et al. Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(6):1452-8.
23. E Gratacos, R Gomez, K Nicolaidis, R Romero, L Cabero. *Medicina fetal.* Madrid: Médica Panamericana; 900 p.
24. Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(5):367-9.

25. Allan L, Benacerraf B, Copel JA, Carvalho JS, Chaoui R, Eik-Nes SH, et al. Isolated major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(5):370-9.
26. van Velzen CL, Clur SA, Rijlaarsdam ME, Pajkrt E, Bax CJ, Hruda J, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart defects; accuracy and discrepancies in a multi-center cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(5):616-22.
27. Berghella V, Pagotto L, Kaufman M, Huhta JC, Wapner RJ. Accuracy of prenatal diagnosis of congenital heart defects. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16(6):407-12.
28. Bakiler AR, Ozer EA, Kanik A, Kanit H, Aktas FN. Accuracy of prenatal diagnosis of congenital heart disease with fetal echocardiography. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(4):241-4.
29. Meyer-Wittkopf M, Cooper S, Sholler G. Correlation between fetal cardiac diagnosis by obstetric and pediatric cardiologist sonographers and comparison with postnatal findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(5):392-7.
30. Clur SA, Van Brussel PM, Ottenkamp J, Bilardo CM. Prenatal diagnosis of cardiac defects: accuracy and benefit. *Prenat Diagn.* 2012;32(5):450-5.
31. van Velzen C, Clur S, Rijlaarsdam M, Bax C, Pajkrt E, Heymans M, et al. Prenatal detection of congenital heart disease-results of a national screening programme. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(3):400-7.
32. Marantz P, Grinenco S. Fetal intervention for critical aortic stenosis: advances, research and postnatal follow-up. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(1):89-94.
33. Clouchoux C, du Plessis AJ, Bouyssi-Kobar M, Tworetzky W, McElhinney DB, Brown DW, et al. Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 2013;23(12):2932-43.
34. McElhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, Brown DW, Benson CB, Silva V, et al. Predictors of Technical Success and Postnatal Biventricular Outcome After In Utero Aortic Valvuloplasty for Aortic Stenosis With Evolving Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Circulation.* 2009;120(15):1482-90.
35. Volpe J. *Neurology of the Newborn.* 4. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
36. Childs AM, Ramenghi LA, Cornette L, Tanner SF, Arthur RJ, Martinez D, et al. Cerebral maturation in premature infants: quantitative assessment using MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(8):1577-82.
37. Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, Wernovsky G, Montenegro LM, Nicolson SC, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(3):529-536-537.
38. Donofrio MT, Duplessis AJ, Limperopoulos C. Impact of congenital heart disease on fetal brain development and injury. *Curr Opin Pediatr [Internet].* 2011 [citado 4 de septiembre de 2011]; 23(5):502-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21881507>

39. Sanz-Cortes M, Simoes RV, Bargallo N, Masoller N, Figueras F, Gratacos E. Proton magnetic resonance spectroscopy assessment of fetal brain metabolism in late-onset «small for gestational age» versus «intrauterine growth restriction» fetuses. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(2):108-16.
40. Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, et al. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: The Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(5):1385-96.
41. Bellinger DC, Wypij D, du Plessis AJ, Rappaport LA, Riviello J, Jonas RA, et al. Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(2):374-83.
42. de Ferranti S, Gauvreau K, Hickey PR, Jonas RA, Wypij D, du Plessis A, et al. Intraoperative hyperglycemia during infant cardiac surgery is not associated with adverse neurodevelopmental outcomes at 1, 4, and 8 years. *Anesthesiology.* 2004;100(6):1345-52.
43. Owen M, Shevell M, Majnemer A, Limperopoulos C. Abnormal brain structure and function in newborns with complex congenital heart defects before open heart surgery: a review of the evidence. *J Child Neurol.* 2011;26(6):743-55.
44. Abstracts of the 10th International Child Neurology Congress, June 11-16, 2006, Montreal, Canada. *Neuropediatrics.* 2006;37 Suppl 1:S1-183.
45. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2001;21(4):1302-12.
46. Licht DJ, Wang J, Silvestre DW, Nicolson SC, Montenegro LM, Wernovsky G, et al. Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(6):841-9.
47. Bartlett JM, Wypij D, Bellinger DC, Rappaport LA, Heffner LJ, Jonas RA, et al. Effect of prenatal diagnosis on outcomes in D-transposition of the great arteries. *Pediatrics.* 2004;113(4):e335-340.
48. Watanabe K, Matsui M, Matsuzawa J, Tanaka C, Noguchi K, Yoshimura N, et al. Impaired neuroanatomic development in infants with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):146-53.
49. Ortinau C, Inder T, Lambeth J, Wallendorf M, Finucane K, Beca J. Congenital Heart Disease affects cerebral size but not brain growth. *Pediatr Cardiol.* 2012; 33(7):1138-46.
50. Ortinau C, Beca J, Lambeth J, Ferdman B, Alexopoulos D, Shimony JS, et al. Regional alterations in cerebral growth exist preoperatively in infants with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(6):1264-70.

51. Masoller N, Martínez JM, Gómez O, Bennasar M, Crispi F, Sanz-Cortés M, et al. Evidence of second-trimester changes in head biometry and brain perfusion in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(2):182-7.
52. Masoller N, Sanz-Cortés M, Crispi F, Gómez O, Bennasar M, Egaña-Ugrinovic G, et al. Fetal brain Doppler and biometry at mid-gestation for the early prediction of abnormal brain development at birth in congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 47(1):65-73.
53. Williams IA, Tarullo AR, Grieve PG, Wilpers A, Vignola EF, Myers MM, et al. Fetal cerebrovascular resistance and neonatal EEG predict 18-month neurodevelopmental outcome in infants with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(3):304-9.
54. Hinton RB, Andelfinger G, Sekar P, Hinton AC, Gendron RL, Michelfelder EC, et al. Prenatal head growth and white matter injury in hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Res.* 2008;64(4):364-9.
55. Berg C, Gembruch O, Gembruch U, Geipel A. Doppler indices of the middle cerebral artery in fetuses with cardiac defects theoretically associated with impaired cerebral oxygen delivery in utero: is there a brain-sparing effect? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(6):666-72.
56. Donofrio MT, Bremer YA, Schieken RM, Gennings C, Morton LD, Eidem BW, et al. Autoregulation of Cerebral Blood Flow in Fetuses with Congenital Heart Disease: The Brain Sparing Effect. *Pediatr Cardiol.* 2003;24:436-43.
57. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell MI, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. A New Look at Outcomes of Infants With Congenital Heart Disease. *Pediatr Neurol.* 2009;40(3):197-204.
58. Shillingford AJ, Ittenbach RF, Marino BS, Rychik J, Clancy RR, Spray TL, et al. Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young.* 2007;17(2):189-95.
59. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics.* 1999;103(2):402-8.
60. Chock VY, Reddy VM, Bernstein D, Madan A. Neurologic events in neonates treated surgically for congenital heart disease. *J Perinatol.* 2006;26(4):237-42.
61. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr.* 2000;137(5):638-45.
62. van Houten JP, Rothman A, Bejar R. High incidence of cranial ultrasound abnormalities in full-term infants with congenital heart disease. *Am J Perinatol.* 1996;13(1):47-53.

63. Abdul Aziz KA, Meduoye A. Is pH-stat or alpha-stat the best technique to follow in patients undergoing deep hypothermic circulatory arrest? *Interact Cardio Vasc Thorac Surg.* 2010;10(2):271-82.
64. Glauser TA, Rorke LB, Weinberg PM, Clancy RR. Acquired neuropathologic lesions associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics.* 1990;85(6):991-1000.
65. Glauser TA, Rorke LB, Weinberg PM, Clancy RR. Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics.* 1990;85(6):984-90.
66. Petit CJ, Rome JJ, Wernovsky G, Mason SE, Shera DM, Nicolson SC, et al. Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation.* 2009;119(5):709-16.
67. Preoperative cranial ultrasound findings in infants with major congenital heart disease. *Acta Paediatr.* 2005;94(11):1597-603.
68. Block AJ, McQuillen PS, Chau V, Glass H, Poskitt KJ, Barkovich AJ, et al. Clinically silent preoperative brain injuries do not worsen with surgery in neonates with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(3):550-7.
69. Andropoulos DB, Hunter JV, Nelson DP, Stayer SA, Stark AR, McKenzie ED, et al. Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(3):543-56.
70. McQuillen PS, Hamrick SEG, Perez MJ, Barkovich AJ, Glidden DV, Karl TR, et al. Balloon Atrial Septostomy Is Associated With Preoperative Stroke in Neonates With Transposition of the Great Arteries. *Circulation.* 2006;113(2):280-5.
71. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development. 3. ed. San Antonio, TX: PsychCorp;2006.
72. Anderson PJ, De Luca CR, Hutchinson E, Roberts G, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Group. Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(4):352-6.
73. Tworetzky W, McElhinney DB, Marx GR, Benson CB, Brusseau R, Morash D, et al. In utero valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes. *Pediatrics.* 2009;124(3):e510-518.
74. Marshall AC, Levine J, Morash D, Silva V, Lock JE, Benson CB, et al. Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1023-8.
75. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology.* 1994;190(3):853-6.

76. Rubin JM, Adler RS, Fowlkes JB, Spratt S, Pallister JE, Chen JF, et al. Fractional moving blood volume: estimation with power Doppler US. *Radiology*. 1995;197(1):183-90.
77. Nardoza LMM, Araújo Júnior E, Simioni C, Torloni MR, Moron AF. Evolution of 3-D power Doppler indices of fetal brain in normal pregnancy. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(4):545-9.
78. Yu C-H, Chang C-H, Ko H-C, Chen W-C, Chang F-M. Assessment of placental fractional moving blood volume using quantitative three-dimensional power doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(1):19-23.
79. Milani HJF, de Sá Barreto EQ, Araujo Júnior E, Haratz KK, Rolo LC, Nardoza LMM, et al. Assessment of cerebral circulation in normal fetuses by three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Eur J Radiol*. 2012;81(3):514-21.
80. Machin D, Campbell M, Fayers P, Pinol A. *Sample size tables for clinical studies*. 2. ed. New Jersey: Blackwell; 1997.
81. Barbu D, Mert I, Kruger M, Bahado-Singh RO. Evidence of fetal central nervous system injury in isolated congenital heart defects: microcephaly at birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):43.e1-7.
82. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, et al. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(4):551-9.
83. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, et al. Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(4):540-50.
84. Schulten-Wijman MJNC, Struijk PC, Brezinka C, De Jong N, Steegers EAP. Evaluation of volume vascularization index and flow index: a phantom study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(4):560-4.
85. Acharya G, Erkinaro T, Mäkikallio K, Lappalainen T, Rasanen J. Relationships among Doppler-derived umbilical artery absolute velocities, cardiac function, and placental volume blood flow and resistance in fetal sheep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(4):H1266-1272.
86. Bello J, Peiro J, Oliveros P, Soldado F, Carreras E, Cabero L. *Fetal cardiac output: measurement by four dimensional power Doppler and artificial neural networks. Results from a sheep model*. London: ISUOG; 2010.
87. Milani HJF, de Sá Barreto EQ, Araujo Júnior E, Haratz KK, Rolo LC, Nardoza LMM, et al. Assessment of cerebral circulation in normal fetuses by three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Eur J Radiol*. 2012;81(3):514-21.

88. Merce LT, Barco MJ, Bau S, Kupesic S, Kurjak A. Assessment of placental vascularization by three-dimensional power Doppler «vascular biopsy» in normal pregnancies. *Croat Med J.* 2005;46(5):765-71.
89. Nardoza LMM, Araújo Júnior E, Simioni C, Torloni MR, Moron AF. Evolution of 3-D power Doppler indices of fetal brain in normal pregnancy. *Ultrasound Med Biol.* 2009;35(4):545-9.
90. Bartha JL, Moya EM, Hervías-Vivancos B. Three-dimensional power Doppler analysis of cerebral circulation in normal and growth-restricted fetuses. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(9):1609-18.
91. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, et al. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(4):551-9.
92. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, et al. Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(4):540-50.
93. Schulten-Wijman MJNC, Struijk PC, Brezinka C, De Jong N, Steegers E a. P. Evaluation of volume vascularization index and flow index: a phantom study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(4):560-4.
94. Masoller N, Sanz-Cortés M, Crispí F, Gómez O, Bennasar M, Egaña-Ugrinovic G, et al. Mid-gestation brain Doppler and head biometry in fetuses with congenital heart disease predict abnormal brain development at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):65-73.
95. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1928-38.
96. Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, Newburger JW, Brown DW, Robertson RL Jr, et al. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation.* 2010;121(1):26-33.
97. Bhakoo KK, Pearce D. In vitro expression of N-acetyl aspartate by oligodendrocytes: implications for proton magnetic resonance spectroscopy signal in vivo. *J Neurochem.* 2000;74(1):254-62.
98. Story L, Damodaram MS, Allsop JM, McGuinness A, Wylezinska M, Kumar S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(1):3-8.
99. von Rhein M, Buchmann A, Hagmann C, Huber R, Klaver P, Knirsch W, et al. Brain volumes predict neurodevelopment in adolescents after surgery for congenital heart disease. *Brain J Neurol.* 2014;137(Pt 1):268-76.

100. Egaña-Ugrinovic G, Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargalló N, Gratacós E. Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(2):126.e1-8.
101. Khalil A, Suff N, Thilaganathan B, Hurrell A, Cooper D, Carvalho JS. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(1):14-24.
102. Glauser TA, Rorke LB, Weinberg PM, Clancy RR. Acquired neuropathologic lesions associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics.* 1990;85(6):991-1000.
103. Te Pas AB, van Wezel-Meijler G, Bökenkamp-Gramann R, Walther FJ. Preoperative cranial ultrasound findings in infants with major congenital heart disease. *Acta Paediatr Oslo Nor.* 1992. 2005;94(11):1597-603.
104. Peyvandi S, De Santiago V, Chakkarapani E, Chau V, Campbell A, Poskitt KJ, et al. Association of Prenatal Diagnosis of Critical Congenital Heart Disease With Postnatal Brain Development and the Risk of Brain Injury. *JAMA Pediatr.* 2016;170(4):e154450.