

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Obstetricia y Ginecología



**TESIS DOCTORAL**

**Valor del estudio de las anomalías cromosómicas en fetos con  
cardiopatía congénita: factores de riesgo e importancia pronóstica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**David Escribano Abad**

Director

**Alberto Galindo Izquierdo**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**VALOR DEL ESTUDIO DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS  
EN FETOS CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA:  
FACTORES DE RIESGO E IMPORTANCIA PRONÓSTICA**

TESIS DOCTORAL

**David Escribano Abad**

Madrid, 2015



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**VALOR DEL ESTUDIO DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS  
EN FETOS CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA:  
FACTORES DE RIESGO E IMPORTANCIA PRONÓSTICA**

TESIS DOCTORAL

**David Escribano Abad**

bajo la dirección del doctor  
Prof. Dr. Alberto Galindo Izquierdo

Madrid, 2015





## Informe del Director de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	<i>David Escribano Abad</i>
<b>Título de la Tesis</b>	<i>Valor del estudio de las anomalías cromosómicas en fetos con cardiopatía congénita: factores de riesgo e importancia pronóstica</i>
<b>Facultad o Centro</b>	<i>Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid</i>

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	<i>Alberto Galindo Izquierdo</i>
<b>Centro al que pertenece y dirección</b>	<i>Unidad de Medicina Fetal. Servicio de Obstetricia y Ginecología. 2ª planta Edificio Materno-Infantil, Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda Córdoba s/n. 28041. Madrid.</i>
<b>D.N.I./Pasaporte</b>	<i>00405479N</i>
<b>e-mail</b>	<i>agalindo@med.ucm.es</i>

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<b>Muy Buena</b>	<b>Buena</b>	<b>Suficiente</b>	<b>Deficiente</b>
<b>Originalidad</b>	<i>X</i>			
<b>Definición Objetivos</b>	<i>X</i>			
<b>Metodología</b>	<i>X</i>			
<b>Relevancia Resultados</b>	<i>X</i>			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	<i>X</i>			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Las cardiopatías congénitas (CC) constituyen las malformaciones congénitas severas más frecuentes y su prevalencia estimada es de 8–12 casos/1.000 nacidos vivos. Son las responsables del 20-30% de las muertes neonatales y del 50% de la mortalidad infantil debida a anomalías congénitas. Además, la incidencia de anomalías cromosómicas asociadas y síndromes genéticos es alta, especialmente si junto a la CC coexisten otras malformaciones, lo cual contribuye a empeorar el pronóstico de la CC, aumentando el riesgo de aborto espontáneo, muerte fetal y neonatal. En efecto, el riesgo de anomalía cromosómica acompañando a una CC diagnosticada prenatalmente se sitúa en torno al 15-25% mientras que en las series pediátricas esta asociación se presenta en el 5-10%. Esta discrepancia puede ser explicada, al menos en parte, por la mayor tasa de pérdidas fetales cuando concurren CC y cromosomopatía. Por todo ello, clásicamente se ha ofrecido de forma sistemática el estudio del cariotipo en todo feto diagnosticado de CC con el fin de poder proporcionar a los padres la información más completa y precisa posible respecto a la patología de su futuro hijo. Esta actitud, por una parte no tiene en cuenta el carácter de individualización que debe tener hacia el paciente concreto cualquier conducta

*médica, y por otro subestima el concepto de que para conocer el cariotipo fetal debemos someter el embarazo a una técnica invasiva no exenta de riesgos.*

*En este trabajo que se presenta para obtener el título de Doctor precisamente la hipótesis que se plantea es la necesidad de individualizar el asesoramiento parental que se proporciona una vez que se realiza el diagnóstico prenatal de una determinada CC.*

*Para ello, se analiza la prevalencia y tipo de cromosomopatía en los fetos diagnosticados de CC, su relación con la existencia de anomalías morfológicas extracardiacas, y se estudia también el pronóstico perinatal de los fetos CC y la influencia de las cromosomopatías en el pronóstico perinatal de los fetos con CC.*

*Para la realización de esta Tesis Doctoral se ha revisado la amplísima casuística de fetos diagnosticados prenatalmente de CC (más de 1300) de la que dispone la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Universitario 12 de Octubre, y que se ha venido recogiendo prospectivamente desde el año 1990.*

*En la realización de este trabajo para optar al título de Doctor el doctorando ha tenido un papel destacado en su elaboración y son el reflejo de un intenso y largo esfuerzo. La metodología es rigurosa y es la más adecuada para la consecución de los objetivos propuestos. Los resultados son relevantes, puesto que aportan nuevas evidencias importantes sobre la necesidad de individualizar el manejo de cada gestación complicada con la existencia de una CC fetal en función de cuál sea esta, lo cual está además en consonancia con la medicina moderna que huye cada vez más de planteamientos genéricos válidos para todos los pacientes y aboga más por realizar un asesoramiento y tratamiento individualizado en función de cuál sea el problema del paciente. En resumen, las conclusiones de la presente Tesis responden bien a los objetivos planteados y pueden contribuir de forma importante a mejorar la práctica clínica en el ámbito de la Cardiología Fetal.*

**Madrid, a 26 de Octubre de 2015**



**Fdo.: Alberto Galindo Izquierdo**

***Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.***

**A mis padres.**

**A Estela.**

**A Gabriela y Mateo.**





## AGRADECIMIENTOS

Quisiera mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me ha acompañado a lo largo de todo estos años y sin cuya ayuda y apoyo hubiera sido imposible culminar este trabajo.

En primer lugar, al Profesor Alberto Galindo, director de esta tesis, por la confianza que siempre ha depositado en mí y su estímulo constante para mi desarrollo profesional. Gracias por las innumerables horas dedicadas a guiarme en la realización de esta tesis, por su paciencia y sus consejos para enseñarme a extraer siempre la esencia de las cosas y mostrarlas con sencillez. Gracias por enseñarme a ser siempre inconformista en el trabajo y pensar que siempre hay margen para la mejora.

A todos los que han sido mis compañeros durante estos años en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital “12 de Octubre” y que de un modo u otro han participado con su actividad clínica en la evaluación de las pacientes de este estudio. Gracias sobre todo por su amistad, su apoyo y sus reconfortantes palabras de aliento en los momentos más difíciles. A Ángel Grañeras, José Manuel Puente, Juan Arbués, Olga Nieto, Ruth Carpintero, Eneyr Gómez Montes, José Moratalla y Jesús Rodríguez. Gracias especialmente a Paula Gómez Arriaga por su inestimable colaboración en la recogida de datos y a Ignacio Herraiz por su disponibilidad permanente, su ayuda y sus consejos.

A todos los compañeros de los Servicios de Genética y de Neonatología del Hospital “12 de Octubre”, por su disposición, accesibilidad y colaboración desinteresada en la búsqueda y recopilación de los datos referentes al estudio citogenético y el seguimiento posnatal de los casos.

A mis todos mis familiares y amigos a quienes he ido robado numerosas horas a lo largo de los años que ha durado este trabajo. Ellos siempre han sabido comprenderme, apoyarme y animarme.

A mis padres, por todo el amor que he recibido de ellos y a quienes debo todo lo que soy. A mi padre, quien a pesar de no tenerlo ya a mi lado, llena con su recuerdo mi existencia y de quien aprendí la alegría de la vida pero también el sentido del orden y la responsabilidad. A mi madre, quien me enseñó a confiar en mí mismo pero sobre todo la importancia de querer a los demás.

A mi hermano, a quien siempre he mirado con admiración y ha sido una referencia constante para mí.

A Germán y Estela H, por su cariño y apoyo constante.

A mi tía Conchi por su empeño en inculcarme desde pequeño la afición y el gusto por la lectura y a mi tía Gloria, de quien recibí mi primer libro de la carrera de Medicina.

A Gabriela y Mateo, quienes no dejan de enseñarme cada día el verdadero sentido de la vida.

Y a Estela, porque junto a ella, cualquier cosa es posible.

**Su teoría es descabellada, pero no lo suficiente para ser correcta**

Niels Henrik David Bohr



## ABREVIATURAS

<b>AA</b>	Atresia aórtica.
<b>AAD</b>	Anomalía de la lateralidad del arco aórtico (arco aórtico derecho).
<b>ADVP</b>	Anomalía del drenaje venoso pulmonar.
<b>ADVPT</b>	Anomalía del drenaje venoso pulmonar total.
<b>ADVPP</b>	Anomalía del drenaje venoso pulmonar parcial.
<b>AEC</b>	Anomalía extracardiaca.
<b>AP</b>	Atresia pulmonar.
<b>AT</b>	Atresia tricúspide.
<b>AV</b>	Anillo vascular.
<b>AVP</b>	Agenesia de la válvula pulmonar (sin tetralogía de Fallot).
<b>BVC</b>	Biopsia de vellosidades coriales.
<b>CC</b>	Cardiopatía congénita.
<b>C-Fac</b>	Cráneo-facial.
<b>CRX</b>	Anomalía cromosómica.
<b>CAV</b>	Canal atrio-ventricular.
<b>CoAo</b>	Coartación de aorta.
<b>CoAo CIV</b>	Coartación de aorta con comunicación interventricular.
<b>CIA</b>	Comunicación interauricular.
<b>CIV</b>	Comunicación interventricular.
<b>DAP</b>	Ductus arterioso persistente.
<b>DEL 22q11</b>	Microdelección 22q11.
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico.
<b>DSVD</b>	Doble salida del ventrículo derecho.
<b>DT</b>	Displasia tricúspide.
<b>E</b>	Especificidad.
<b>EA</b>	Estenosis aórtica.
<b>EBSTEIN/DT</b>	Anomalía de Ebstein / displasia tricúspide.
<b>EG</b>	Edad gestacional.
<b>EM</b>	Edad materna.
<b>EP</b>	Estenosis pulmonar.
<b>GI</b>	Aparato gastrointestinal.
<b>GU</b>	Aparato genitourinario.
<b>IAA</b>	Interrupción del arco aórtico.
<b>IC</b>	Intervalo de confianza.
<b>IRC</b>	Índice de riesgo combinado de aneuploidías.
<b>IVE</b>	Interrupción voluntaria del embarazo.
<b>MC</b>	Miocardopatía.
<b>ME</b>	Sistema músculo-esquelético.
<b>MN</b>	Mortalidad neonatal.
<b>PF</b>	Pérdidas fetales.
<b>T13</b>	Trisomía 13.
<b>T18</b>	Trisomía 18.

<b>T21</b>	Trisomía 21.
<b>TA</b>	Tronco arterioso común.
<b>TccGA</b>	Transposición congénitamente corregida de las grandes arterias.
<b>TF</b>	Tetralogía de Fallot.
<b>TGA</b>	Transposición de las grandes arterias.
<b>TN</b>	Translucencia nucal.
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico.
<b>RR</b>	Riesgo relativo.
<b>RV</b>	Razón de verosimilitud.
<b>S</b>	Sensibilidad.
<b>Sv</b>	Supervivencia.
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central.
<b>SVIH</b>	Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico.
<b>APSI</b>	Atresia pulmonar / estenosis pulmonar crítica con septo interventricular íntegro.
<b>VAB</b>	Válvula aórtica bicúspide.
<b>VD</b>	Ventrículo derecho.
<b>VI</b>	Ventrículo izquierdo.
<b>VPN</b>	Valor predictivo negativo.
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo.
<b>VU</b>	Ventrículo único.
<b>X0</b>	Monosomía X.

## ÍNDICE

<b>1 RESUMEN</b> .....	13
<b>1 SUMMARY</b> .....	19
<b>2 INTRODUCCIÓN</b> .....	25
2.1 Introducción a las cardiopatías congénitas .....	27
2.2 Etiología de las cardiopatías congénitas.....	28
2.3 Control genético del desarrollo cardiaco .....	30
2.3.1 Desarrollo cardiaco .....	31
2.4 Análisis de los factores implicados en la génesis de las cardiopatías congénitas.....	36
2.4.1 Cromosomopatías.....	37
2.4.2 Anomalías genéticas monogénicas.....	45
2.4.3 Factores ambientales .....	50
2.5 Defectos asociados en pacientes con cardiopatía congénita.....	53
2.5.1 Cromosomopatías .....	53
2.5.2 Anomalías extracardiacas .....	54
2.5.3 Análisis de los diferentes tipos de cardiopatías congénitas.....	55
2.6 Importancia del consejo genético en las cardiopatías congénitas.....	65
2.7 Técnicas de estudio citogenético .....	66
2.8 Evolución de las cardiopatías congénitas .....	68
<b>3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	71
3.1 Hipótesis .....	73
3.2 Objetivos .....	73
<b>4 MÉTODOS</b> .....	75
4.1 Ámbito del estudio.....	77
4.2 Criterios de inclusión y exclusión .....	77
4.3 Estudio ecocardiográfico .....	78
4.4 Clasificación de las cardiopatías congénitas.....	78
4.5 Anomalías extracardiacas .....	81
4.6 Recomendación y realización del estudio citogenético .....	82
4.7 Consejo parental, seguimiento y estudio del pronóstico perinatal.....	83
4.8 Variables estudiadas.....	85
4.9 Estudio estadístico .....	86



<b>5 RESULTADOS</b> .....	89
5.1 Análisis de los datos globales de la serie.....	91
5.1.1 Selección de pacientes .....	91
5.1.2 Análisis del tipo de cardiopatías congénitas.....	92
5.1.3 Precisión diagnóstica .....	93
5.1.4 Origen de los casos.....	95
5.1.5 Motivo de referencia.....	96
5.1.6 Gemelaridad.....	97
5.1.7 Edad materna.....	97
5.1.8 Edad gestacional al diagnóstico.....	98
5.1.9 Estudio del cariotipo fetal .....	101
5.2 Relación de las anomalías cromosómicas con diferentes parámetros.....	113
5.3 Análisis de los diferentes tipos de cardiopatías congénitas .....	118
5.3 Evolución .....	121
5.3.1 Interrupción voluntaria de la gestación.....	121
5.3.2 Evolución en las gestaciones no interrumpidas.....	124
5.3.3 Impacto de las anomalías asociadas en la supervivencia neonatal .....	128
<b>6 DISCUSIÓN</b> .....	131
6.1 Aspectos globales epidemiológicos .....	133
6.1.1 Distribución del tipo de cardiopatías congénitas .....	133
6.1.2 Edad gestacional al diagnóstico.....	133
6.1.3 Edad materna al diagnóstico.....	134
6.1.4 Origen de los casos.....	135
6.1.5 Motivo de referencia.....	135
6.1.6 Estudio del cariotipo fetal .....	135
6.2 Asociación entre cardiopatías congénitas y anomalías cromosómicas.....	136
6.2.1 Presencia de anomalías cromosómicas en los diferentes grupos de cardiopatías congénitas .....	137
6.2.2 Análisis del tipo de anomalía cromosómica en los diferentes grupos de cardiopatías congénitas .....	137
6.2.3 Análisis de la presencia de cardiopatía congénita en las diferentes anomalías cromosómicas.....	138
6.3 Asociación entre cardiopatías congénitas y anomalías extracardiacas.....	139
6.4 Impacto del estudio ecográfico en la recomendación de estudio citogenético .....	140

6.4.1 Análisis en los diferentes tipos de cardiopatías congénitas.....	143
6.5 Nuevas técnicas de estudio citogenético .....	145
6.6 Evolución de los fetos con diagnóstico de cardiopatía congénita .....	147
6.6.1 Interrupción voluntaria de la gestación.....	147
6.6.2 Evolución en gestaciones no interrumpidas .....	148
6.6.3 Evolución en función de la presencia de anomalías cromosómicas.....	150
6.6.4 Impacto de las anomalías asociadas en la supervivencia neonatal .....	151
6.7 Limitaciones del estudio y perspectivas futuras .....	151
<b>7 CONCLUSIONES</b> .....	155
<b>8 BIBLIOGRAFÍA</b> .....	159
<b>9 ANEXOS</b> .....	191



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Etiología de las CC. ....	29
Tabla 2. Mutaciones en diferentes elementos de las vías de control del desarrollo cardíaco que pueden dar lugar a la aparición de CC. ....	36
Tabla 3. CC asociadas a diferentes anomalías cromosómicas .....	44
Tabla 4. CC asociadas a diferentes entidades sindrómicas de origen monogénico.....	49
Tabla 5. Factores ambientales puestos en relación con la aparición de CC .....	51
Tabla 6. Tasa de IVE según el tipo de CC.....	69
Tabla 7. Pronóstico perinatal de los diferentes tipos de CC. ....	70
Tabla 8. Distribución de los distintos tipos de CC.....	92
Tabla 9. Cambios entre el diagnóstico prenatal y posnatal de las CC.....	94
Tabla 10. Distribución del tipo de CRX diagnosticadas en la serie completa de fetos con CC.....	104
Tabla 11. Distribución del tipo de CRX en los diferentes tipos de CC. ....	106
Tabla 12. Distribución del tipo de CC en las diferentes CRX diagnosticadas.....	108
Tabla 13. Distribución del tipo de AEC en los diferentes tipos de CC diagnosticadas. ....	110
Tabla 14. Entidades sindrómicas diagnosticadas. ....	112
Tabla 15. EM para cada tipo de CC en función de la presencia de CRX. ....	113
Tabla 16. EG al diagnóstico para cada tipo de CC en función de la presencia de CRX.....	115
Tabla 17. Análisis de la presencia de CRX en función de la presencia de AEC.....	117
Tabla 18. Evolución de la gestación en los distintos tipos de CC.....	121
Tabla 19. IVE en función de la presencia de AEC o CRX. ....	122
Tabla 20. Evolución en las gestaciones no interrumpidas en función de la presencia de CRX.....	126
Tabla 21. Evolución de la gestación en función de la presencia de CRX para cada CC.....	127
Tabla 22. Impacto de la ausencia de CRX sobre la supervivencia neonatal en cada CC. ....	129
Tabla 23. Impacto de la ausencia de AEC sobre la supervivencia neonatal en cada CC. ....	129
<b>Tablas en Anexos</b>	
Tabla A1. Estudios que muestran la presencia de CC en pacientes con T21. ....	193
Tabla A2. Estudios que muestran la presencia de CC en pacientes con T18. ....	193
Tabla A3. Estudios que muestran la presencia de CC en pacientes con T13. ....	194
Tabla A4. Estudios que muestran la presencia de CC en pacientes con X0. ....	194
Tabla A5. Estudios que muestran la presencia de CC en pacientes con DEL 22q11 .....	195
Tabla A6. Estudios pediátricos que muestran la presencia de CRX en pacientes con CC .....	196
Tabla A7. Estudios prenatales que muestran la presencia CRX en pacientes con CC.....	197
Tabla A8. Estudios que muestran la presencia CRX en pacientes con CAV.....	198
Tabla A9. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con CIV.....	199
Tabla A10. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con SVIH.....	199

Tabla A11. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con AT. ....	200
Tabla A12. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con EBSTEIN/DT. ....	200
Tabla A13. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con EA. ....	201
Tabla A14. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con EP. ....	201
Tabla A15. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con CoAo. ....	202
Tabla A16. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con APSI. ....	202
Tabla A17. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con TGA. ....	203
Tabla A18. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con TccGA. ....	203
Tabla A19. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con TF. ....	205
Tabla A20. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con DSVD. ....	206
Tabla A21. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con TA. ....	206
Tabla A22. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con IAA. ....	207
Tabla A23. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con isomerismo. ....	208
Tabla A24. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con VU. ....	208
Tabla A25. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con AAD. ....	209
Tabla A26. Estudios pediátricos que muestran la presencia de AEC en pacientes con CC. ....	209
Tabla A27. Estudios prenatales que muestran la presencia de AEC en pacientes con CC. ....	210
Tabla A28. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con CAV. ....	211
Tabla A29. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con CIV. ....	212
Tabla A30. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con SVIH. ....	213
Tabla A31. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con AT. ....	214
Tabla A32. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con EBSTEIN/DT. ....	215
Tabla A33. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con EA. ....	216
Tabla A34. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con EP. ....	217
Tabla A35. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con CoAo. ....	218
Tabla A36. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con APSI. ....	219
Tabla A37. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con TGA. ....	220
Tabla A38. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con TccGA. ....	221
Tabla A39. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con TF. ....	222
Tabla A40. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con DSVD. ....	223
Tabla A41. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con TA. ....	224
Tabla A42. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con IAA. ....	225
Tabla A43. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con VU. ....	226
Tabla A44. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con AAD. ....	227
Tabla A45. Estudios que muestran el pronóstico perinatal en pacientes con CC. ....	228

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Vías de control del desarrollo cardiaco.....	31
Figura 2. Factores de regulación implicados en el desarrollo de diferentes segmentos cardiacos .....	32
Figura 3. Ideograma de las regiones cromosómicas involucradas en la presencia de CC.....	39
Figura 4. Algoritmo de selección de casos. ....	91
Figura 5. Distribución de los diferentes grupos de CC.....	92
Figura 6. Evolución de la distribución del tipo de CC.....	93
Figura 7. Evolución de la precisión diagnóstica.....	95
Figura 8. Evolución del origen de los casos. ....	96
Figura 9. Evolución del motivo de referencia.....	97
Figura 10. EM según el tipo de CC.....	98
Figura 11. Evolución del número de CC diagnosticadas al año y EG al diagnóstico.....	99
Figura 12. Evolución del número de casos diagnosticados antes de las 22 semanas.....	100
Figura 13. Diagnóstico antes de la semana 22 en función del origen de las pacientes.....	100
Figura 15. Evolución del tipo de estudio citogenético realizado. ....	102
Figura 17. Evolución del tipo de CRX en los fetos con diagnóstico de CC.....	105
Figura 18. Distribución del tipo de AEC en los pacientes con diagnóstico de CC. ....	109
Figura 19. Presencia de malformaciones y AEC en los diferentes tipos de CC. ....	111
Figura 20. Distribución de la EM en función de la presencia de CRX.....	114
Figura 21. Distribución de la EG al diagnóstico en función de la presencia de CRX.....	114
Figura 22. Presencia de CRX en función de la presencia de AEC. ....	116
Figura 23. Evolución de la tasa de IVE en CC aisladas.....	122
Figura 24. EG al diagnóstico en función de la existencia de IVE.....	123
Figura 25. Representación simultánea de IVE, CRX y AEC en cada CC.....	124
Figura 26. Evolución del pronóstico de las CC. ....	125
Figura 27. Evolución en las gestaciones no interrumpidas para cada CC.....	125
Figura 28. Representación simultánea de CRX, PF y MN para cada CC.....	128



## 1 RESUMEN





## INTRODUCCIÓN

Las CC son una de las malformaciones congénitas más frecuentes, constituyendo el 30-40% de las todas las anomalías presentes al nacimiento. La trascendencia de estos defectos no radica únicamente su elevada prevalencia, sino también en su enorme repercusión sobre la morbi-mortalidad perinatal.

El estudio de las malformaciones cardíacas en las últimas décadas ha permitido realizar notables progresos en el conocimiento de sus bases tanto anatómicas como fisiológicas. Aunque los estudios de recurrencia y riesgo de transmisión llevan a pensar que la mayor parte de las mismas (70-90%) tienen un origen multifactorial, se sabe que un 10-30% es posible identificar una alteración monogénica o una CRX responsable del origen del defecto cardíaco.

El control genético del desarrollo cardíaco se encuentra regulado por una cascada de genes y sus productos derivados, relacionados entre sí a través de una vasta red de interacciones. Este aspecto y la participación de mecanismos epigenéticos hacen que una determinada alteración genética pueda condicionar el desarrollo de diferentes defectos cardíacos y que, del mismo modo, diferentes anomalías genotípicas puedan converger en la aparición de una misma CC. Es por ello que la presencia de CC y su tipo es variable en cada CRX al igual que la prevalencia de anomalías cromosómicas, la cual es diferente para cada defecto cardíaco. Además, aunque se han observado algunas relaciones preferenciales como la T21 en el CAV (77%) o la DEL 22q11 en la IAA (87%), en general es posible encontrar cualquier CRX en cada CC.

Cuando la alteración genética responsable de la aparición de la CC afecta a genes que controlan procesos iniciales del desarrollo embrionario o cuando la cantidad de material genético afectado es amplia, como puede ser el caso de las CRX, no es infrecuente que la expresión fenotípica suela acompañarse de otras anomalías morfológicas. El desarrollo tecnológico y los avances en el diagnóstico prenatal así como la descripción de nuevos marcadores ecográficos de CRX y la progresiva implementación de programas de cribado han permitido mejorar con el tiempo las tasas de detección tanto de las anomalías congénitas como de las CRX.

Por último, el pronóstico de las CC es diferente de unas entidades a otras. Este aspecto se encuentra claramente condicionado por el grado de complejidad del defecto cardíaco pero también por la participación de otros factores como la presencia de una CRX, de modo que se ha podido observar que la coexistencia de ambas situaciones contribuye a un empeoramiento significativo del pronóstico perinatal. Este aspecto es el que ha llevado tradicionalmente a recomendar de manera sistemática y rutinaria el estudio del cariotipo fetal ante el diagnóstico prenatal de una CC.

Aunque el estudio citogenético prenatal no invasivo ha experimentado un avance significativo en los últimos años, sus limitaciones hacen que a día de hoy, en la mayoría de los casos el estudio del cariotipo fetal todavía siga realizándose mediante el estudio de una muestra fetal obtenida con pruebas invasivas. El hecho de que estas pruebas no estén exentas de riesgo y que la relación de las diferentes CC con las CRX no es uniforme hace que parezca prudente que el consejo prenatal ante el diagnóstico de un defecto cardíaco se realice de manera individualizada.

## **OBJETIVOS**

Analizar la prevalencia y el tipo de CRX asociadas en fetos con diagnóstico de CC y establecer si el estudio ecográfico prenatal puede resultar de ayuda en la predicción de dicha asociación mediante el diagnóstico de AEC.

También será objeto de este estudio analizar el pronóstico perinatal los fetos con diagnóstico de CC y evaluar la influencia de las CRX en el mismo.

## **MÉTODOS**

Se llevó a cabo un estudio longitudinal retrospectivo sobre las CC estructurales y/o posicionales diagnosticadas prenatalmente en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Universitario “12 de Octubre” durante el periodo comprendido entre enero de 1990 y diciembre de 2011 cuyo diagnóstico fue confirmado posnatalmente, y con estudio del cariotipo disponible.

Se analizó para el conjunto de la serie y para cada grupo de CC la presencia y tipo de CRX, así como la existencia de AEC, incluyendo aquí todos los defectos estructurales mayores que no afectasen al corazón fetal y la presencia otros estigmas de CRX. Para ciertas CC como el CAV, la CIV y las CC conotruncales se analizaron otros factores relacionados con la presencia de CRX mediante la evaluación de la anatomía cardíaca y que incluyeron el tipo y la localización del defecto o la anatomía del árbol pulmonar y del arco aórtico.

Posteriormente se analizó el impacto de dichas variables sobre el riesgo de CRX.

Finalmente se estudió la evolución de las CC mediante un seguimiento de los casos hasta el final del periodo neonatal y se analizó el impacto de la presencia de CRX sobre su pronóstico perinatal.

## **RESULTADOS**

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron un total de 1549 CC de las que 1362 cumplieron los criterios de inclusión. La mayoría de los casos (916; 67,3%) fueron remitidos desde otras áreas sanitarias para su evaluación siendo el principal motivo de referencia la sospecha de CC (918; 67,4%).

La precisión diagnóstica alcanzó un 96% y la CC más frecuentemente diagnosticada fue el SVIH (204; 15%).

La EM media fue de 31,8  $\pm$ 5,7 años y la EG media al diagnóstico fue de 22,7 $\pm$ 6,7 semanas. Esta última disminuyó progresivamente a lo largo del periodo de estudio de manera inversa al número de CC diagnosticadas.

El análisis del cariotipo fetal se realizó prenatalmente en la mayoría de los casos (1141; 83,8%), mientras que en el resto (221; 16,2%), el estudio se realizó posnatalmente o se excluyó clínicamente la presencia de CRX tras el nacimiento ante la ausencia de otras anomalías asociadas y de marcadores clínicos indicativos de aquella. En la mayoría de los casos (1171; 86,0%) el estudio citogenético se realizó con posterioridad al diagnóstico de la CC.

La tasa de CRX en el total de la serie fue del 26,7% siendo la más frecuente la T21 (118; 32,5%). El diagnóstico de la CRX se realizó mayoritariamente antes del parto (348; 95,9%). Se observó una diferente asociación con CRX en los distintos grupos de CC llegando al 67,2% en el CAV y siendo ausente en otras como el VU, la EA, TGA, TccGA, dextrocardia o la AVP. También se ha observado una relación preferencial de algunos tipos de CC con determinadas CRX, como la trisomía 21 en el CAV (72,1%) o la microdelección 22q11 en la IAA (80%).

Se han descrito AEC en un 46% correspondiendo la mayoría a estigmas de CRX (484; 77,3%). El análisis por subgrupos demostró que éstas eran especialmente frecuentes en algunas CC como el CAV (75,8%).

Se observó que la ausencia de AEC disminuía en 8,33 veces la probabilidad de CRX, con una sensibilidad del 91,5%, una especificidad del 70,6% y un valor predictivo negativo del 95,8%. Esta relación es especialmente importante para ciertas CC como los isomerismos, la CoAo, la AT, el SVIH o el EBSTEIN/DT en las que no se observó ninguna CRX cuando su presentación era aislada, o en otras como la DSVD y la CIV en las que la ausencia de hallazgos asociados supuso una disminución del riesgo de 16,67 y 6,66 veces respectivamente. El análisis de la anatomía cardíaca permitió identificar otros factores de riesgo de CRX en algunos grupos de CC.

Con respecto al pronóstico perinatal, la tasa de IVE fue del 40,3%, siendo especialmente frecuente en CC como el VU (21; 55,3%) o el TA (21; 53,8%). Ésta fue más frecuente ante la presencia de CRX (64,7% vs. 31,4%) y de AEC (56,5% vs. 34,8%). La supervivencia neonatal fue del 72,7%, mientras que las pérdidas fetales fueron del 9% y la mortalidad neonatal del 18,3%. Las mayores tasas de supervivencia se observaron en la dextrocardia (4; 100%) y AAD (29; 100%) y las menores para el SVIH (28; 29,5%).

El análisis realizado demostró que la presencia de CRX confiere un peor pronóstico perinatal disminuyendo la supervivencia neonatal de un 79% a un 39,1% mientras que su ausencia o la de AEC supone un aumento de la supervivencia neonatal de 2,89 y 2,51 veces respectivamente.

## **CONCLUSIONES**

El asesoramiento prenatal ante el diagnóstico de una CC debe realizarse de manera individualizada de modo que el análisis de los datos que aporta la exploración ecográfica permite matizar tanto la información pronóstica como el manejo de la CC. Así, aunque la información del cariotipo en estos pacientes puede ser de enorme relevancia, la realización un estudio citogenético prenatal debería dejar de ser una recomendación sistemática, pudiéndose evitar los riesgos de la técnica invasiva en un número considerable de casos.

## 1 SUMMARY



## INTRODUCTION

Congenital heart defects (CHD) are one of the most common congenital malformations, accounting for 30-40% of all abnormalities present at birth. The importance of these defects is related to this high prevalence, but also to the huge impact on perinatal outcome.

The study of cardiac malformations in the last decades has allowed remarkable advances in understanding their anatomical and physiological basis. Studies of recurrence and risk of transmission have shown a multifactorial origin in most CHD (70-90%). However, it is possible to identify a monogenic disorder or a chromosomal abnormality (CA) in 10-30% of the defects.

Genetic control of cardiac development is regulated by a cascade of genes and their derivatives which are integrated in a vast interaction network. This fact and the involvement of epigenetic mechanisms make that a particular CA may develop different CHD. Conversely, different CA can converge in the development of the same CHD. That is why the presence of CHD and its type is variable in each CA as well as the prevalence of chromosomal defects, which is different for each heart defect. Furthermore, although there have been some preferential relations as trisomy 21 in atrio-ventricular septal defect (AVSD) (77%) or microdeletion 22q11 in aortic arch interruption (87%), it is possible to find any CA in each CHD.

When genetic disorder affects genes regulating early developmental processes or when the amount of genetic material is large, such as in CA, it is not unusual to find other morphological associated anomalies. Technological development, advances in prenatal diagnosis, description of new ultrasound chromosomal markers and progressive implementation of screening programs have improved detection rates of congenital anomalies and CA.

Finally, prognosis of CHD is different for each group. This is clearly conditioned by the complexity of the heart defect but also by the participation of other factors such as the presence of a CA. It is well known that the coexistence of both situations contributes to a significant worsening of perinatal outcome. This is why fetal karyotyping has traditionally been recommended after prenatal diagnosis of CHD.

Noninvasive prenatal diagnosis of aneuploidies has experienced a significant progress in recent years. However, invasive tests are mostly performed because of the limitations of these techniques. However, these tests are not risk-free and association of CHD and CA is not uniform in different cardiac defects. According to this, an individually prenatal counseling should be performed following the diagnosis of a CHD.



## OBJECTIVES

To analyze the prevalence and type of associated CA in fetuses with CHD and to determine the utility of prenatal ultrasound in predicting this association with the diagnosis of extracardiac abnormalities (ECA).

This study will also analyze perinatal outcome of fetuses with diagnosis of CHD and the influence of CA.

## METHODS

A retrospective longitudinal study was performed in the Fetal Medicine Unit, Hospital Universitario "12 de Octubre" on prenatally diagnosed structural and/or positional CHD between January 1990 and December 2011 with postnatal confirmation and available karyotype.

Firstly, presence of CA was analyzed in the whole series and in each group of CHD. Coexistence of ECA was also assessed, including all non cardiac major structural malformations and other chromosomal markers. For certain CHD, such as AVSD, ventricular septal defect and conotruncal defects, cardiac anatomy was assessed searching for other factors related to the presence of CA. This included the type and location of the defect or the anatomy of the pulmonary tree and aortic arch. Then, the impact of these variables on the risk of aneuploidy was analyzed.

Finally outcome of CHD was evaluated until the end of the neonatal period as well as the impact of CA.

## RESULTS

During the study period a total of 1549 CHD were diagnosed and 1362 of them met the inclusion criteria. Most cases (916; 67.3%) were referred from other Hospitals, and the main reason for referral was suspected CHD (918; 67.4%).

Diagnostic accuracy was 96% and the most frequently diagnosed CHD was hypoplastic left heart syndrome (204; 15%).

Mean maternal age was  $31.8 \pm 5.7$  years and mean gestational age at diagnosis was  $22.7 \pm 6.7$  weeks. The latter decreased progressively throughout the study period inversely to the number of diagnosed CHD.

Fetal karyotyping was performed prenatally in most cases (1141; 83.8%). In 221 (16.2%), the study was performed after birth or the presence of CA was excluded with the absence of other associated anomalies and clinical markers indicative of that. In most cases (1171; 86.0%) cytogenetic study was performed after the diagnosis of CHD.

The rate of CA was 26.7% and trisomy 21 was the most common aneuploidy (118; 32.5%). Diagnosis of the CA was mostly performed before delivery (348; 95.9%). Association with CA was different for each type of CHD, being as high as 67.2% in AVSD and absent in others as univentricular heart, aortic stenosis, transposition of the great arteries, dextrocardia or absent pulmonary valve. A preferential relationship with certain types of CHD has also been observed for some CA, such as trisomy 21 for AVSD (72.1%) or 22q11 microdeletion for aortic arch interruption (80%).

ECA were described in 46%, most of them markers of CA (484; 77.3%). These were particularly common in certain CHD such as AVSD (75.8%).

Absence of ECA showed an 8.33-time decreased risk of CA, with a sensitivity of 91.5%, a specificity of 70.6% and a negative predictive value of 95.8%. This relationship is particularly important in certain CHD as heterotaxy, coarctation of the aorta, tricuspid atresia, hypoplastic left heart syndrome or Ebstein malformation/tricuspid dysplasia. No CA was observed in isolated forms of these CHD. For double outlet right ventricle and ventricular septal defects, the absence of associated findings decreased the risk of CA in 16.67 and 6.66 times respectively. The analysis of cardiac anatomy identified other risk factors of CA.

Regarding perinatal outcome, termination of pregnancy rate was 40.3%. This was especially common in univentricular heart (21; 55.3%) or truncus arteriosus (21; 53.8%). Termination was more frequent in the presence of CA (64.7% vs. 31.4%) and ECA (56.5% vs. 34.8%). Neonatal survival rate was 72.7%, fetal loss rate were 9% and neonatal mortality was 18.3%. The highest survival rates were observed for dextrocardia (4; 100%) and right aortic arch (29; 100%) and the lowest for hypoplastic left heart syndrome (28; 29.5%).

Presence of CA worsen prognosis by decreasing neonatal survival from 79% to 39.1% while absence of aneuploidy or EAC increases neonatal survival 2.89 and 2.51 times respectively.

## **CONCLUSIONS**

Data from ultrasound examination may be relevant for prognostic information and management of CHD. Therefore, prenatal counseling following the diagnosis of a CHD must be individualized. Although karyotype information in these patients may be of great utility, prenatal cytogenetic study should never be a systematic recommendation, avoiding the risks of these invasive techniques in a significant number of cases.



## 2 INTRODUCCIÓN



## 2.1 INTRODUCCIÓN A LAS CC

Con el término “*cardiopatías congénitas*” se definen aquellas anomalías del desarrollo embrionario del corazón que se encuentran presentes al nacimiento y que engloban tanto los defectos de la arquitectura cardíaca que interfieren con el drenaje venoso, la septación de los diferentes segmentos cardíacos y su ordenación secuencial así como las alteraciones en la función regular de los aparatos valvulares, del músculo miocárdico o del sistema de conducción<sup>1</sup>.

Las CC son una de las malformaciones congénitas más frecuentes, constituyendo el 30-40% de las todas las anomalías presentes al nacimiento<sup>2,3</sup>. Son hasta 4 veces más frecuentes que los defectos del tubo neural y 6 veces más frecuentes que las anomalías cromosómicas<sup>4</sup>. Afectan aproximadamente a 8/1000 recién nacidos vivos a término<sup>5,6</sup>, aunque también se sabe que existe hasta un 1-2% adicional de la población aparentemente sana al nacimiento en los que la CC puede hacerse evidente con el paso del tiempo a medida que el deterioro en la función cardíaca pone de manifiesto la lesión subyacente<sup>7</sup>.

Estos datos hacen que se estime que cada año 1,2 millones de niños portadores de una CC nazcan en el mundo, de los cuales 400.000 van a encontrarse severamente afectados<sup>8</sup>. Gracias a las mejoras en el manejo y tratamiento de las CC se calcula que la población de adultos con CC crece en torno al 5% cada año<sup>8</sup>.

Sin embargo, la importancia de las CC radica únicamente en su elevada prevalencia, sino también en la repercusión que tienen sobre la morbi-mortalidad neonatal. En este sentido, más de la mitad son consideradas como defectos mayores bien por su carácter letal o bien por la necesidad de reparación quirúrgica y/o tratamiento médico en el periodo neonatal inmediato debido a su complejidad estructural e impacto funcional.

También se ha demostrado que las CC son responsables de un elevado porcentaje de las muertes atribuidas a malformaciones congénitas, tanto en el periodo de vida intrauterina como en la infancia, llegando en algunas series a suponer el 30-50% de las muertes por malformación<sup>9</sup> y siendo responsables del 10-20% de las muertes en el periodo infantil<sup>5,10,11</sup>. La incidencia de CC en las muertes fetales es hasta 10 veces superior a lo observado en recién nacidos vivos<sup>12</sup> observándose hasta un 6-16% de CC en diferentes series necróscicas<sup>13,14</sup>.

También se sabe que los niños con CC presentan un mayor riesgo de trastorno del desarrollo psicomotor<sup>15</sup> siendo numerosos los estudios que centran su trabajo en el estudio del impacto que las CC tienen en el adecuado neurodesarrollo fetal<sup>16-19</sup>.

Otro aspecto sobre el que también repercuten las CC es la calidad de vida y la percepción del estado de salud tanto de los individuos afectados como de sus familiares<sup>8</sup>. Aunque

el carácter subjetivo que supone la percepción de la enfermedad hace que puedan existir ciertas diferencias en los distintos estudios publicados, en general se ha demostrado la existencia de déficits claros en el estado de salud y la calidad de vida en individuos afectados de determinados tipos de CC. No cabe duda de que la percepción del estado de enfermedad, la limitación para determinadas actividades de la vida diaria o la necesidad de una atención médica continuada son aspectos importantes en la vida diaria del paciente que convive cada día con una CC<sup>8</sup>.

Por último, otro factor a tener en cuenta es la repercusión económica que supone el diagnóstico de una CC. La alta prevalencia de las CC, la complejidad y severidad de muchas de ellas y el aumento progresivo de individuos adultos portadores de CC gracias a las mejoras en su manejo, hacen que el gasto destinado al tratamiento y cuidado de los individuos con CC sea cada vez más elevado. Varios estudios han mostrado que el impacto económico anual en Estados Unidos para 4 de las principales CC (VU, TA, TF y TGA) excedía los 500 millones de dólares para gastos médicos y los 1,2 billones de dólares en costes totales<sup>20,21</sup>.

## 2.2 ETIOLOGÍA DE LAS CC

El estudio de las malformaciones cardíacas en las últimas décadas ha permitido realizar notables progresos en el conocimiento de las bases tanto anatómicas como fisiológicas de los pacientes con CC. Esto ha permitido perfeccionar su tratamiento y por tanto mejorar su pronóstico a largo plazo, favoreciendo en muchos casos la consecución de altas tasas de supervivencia y grandes avances en la calidad de vida. Sin embargo también es cierto que existen claras evidencias de que el conocimiento de las bases etiológicas de estas entidades puede contribuir significativamente a la mejora en su pronóstico<sup>22,23</sup>. De este modo, comprender el origen de cualquier enfermedad y en concreto de las CC permite un mejor reconocimiento y manejo de las mismas, el desarrollo de nuevas guías de diagnóstico y tratamiento, así como orientar al clínico para estudiar una posible afectación de otros órganos, transmitir información de carácter pronóstico a los padres o establecer riesgos de recurrencia y de posible afectación de otros familiares<sup>22</sup>.

Aunque se han descrito numerosos factores relacionados con la aparición de CC, los estudios de recurrencia y riesgo de transmisión llevan a pensar que existe una base genética en el origen de las CC<sup>24,25</sup>. La evidencia de la existencia de esta base genética puede deducirse de varios hechos como son:

- la alta asociación entre determinadas CC y CRX.
- la mayor incidencia de CC entre hermanos y descendientes de pacientes con CC que en la población general<sup>26</sup>.

- el patrón de agregación en algunas familias con diversos miembros afectados del mismo tipo de CC, como ciertas lesiones del corazón izquierdo<sup>27,28</sup>.

Sin embargo la identificación de los genes responsables de la aparición de un defecto cardiaco congénito resulta difícil y los que han podido ser identificados hasta ahora tan solo pueden explicar una minoría de las CC<sup>26</sup>.

La mayoría de las CC, hasta un 70-90%, tienen origen multifactorial mientras que el 13-30% restante pueden explicarse por alteraciones aisladas monogénicas o por CRX, quedando un 2% atribuibles a defectos originados por agentes exógenos<sup>24,29-32</sup> (tabla 1).

CAUSA	PORCENTAJE
<b>Multifactorial</b>	70-90%
<b>Genético</b>	13-30%
Cromosomopatía	10-25%
Defecto monogénico	3-5%
<b>Agente exógeno</b>	2%
Infección intrauterina	1%
Otros agentes teratogénicos	1%

Tabla 1. Etiología de las CC.

Este origen multifactorial se define como el tipo de herencia en el que la predisposición genética del individuo (a partir de un gen único o un conjunto de genes) interactúa con algún agente ambiental para dar lugar a la aparición de la CC<sup>33,34</sup>. Esta teoría permite explicar ciertos hallazgos que demuestran que la herencia de la mayoría de las CC, salvo una minoría de defectos de carácter leve en los que la alteración de los genes responsables presentan un patrón de herencia clásica<sup>26</sup>, no se rige por las leyes de la genética mendeliana, como son el hecho de que:

- el riesgo de presentar una CC cuando alguno de los progenitores se encuentra afectado no suele superar el 5-10%<sup>31,35,36</sup>.
- el tipo de CC pueda ser diferente entre el hijo y los progenitores<sup>37</sup>.
- el tipo de CC condiciona el riesgo de recurrencia (SVIH 19,3%, CoAo 9,4%, TGA 2,7%)<sup>27</sup>.

Aunque esta hipótesis etiopatogénica está ampliamente aceptada, es cierto que resulta difícil de demostrar, y en este sentido existen pocos trabajos en la literatura en los que se haya estudiado y se haya probado claramente este efecto acumulativo o de interacción de distintos factores en la génesis de las CC<sup>38-40</sup>. Los experimentos llevados a cabo por Kurnit *et al.*<sup>41,42</sup> demostraron este origen en los defectos del septo atrio-ventricular. Por un lado, estos defectos

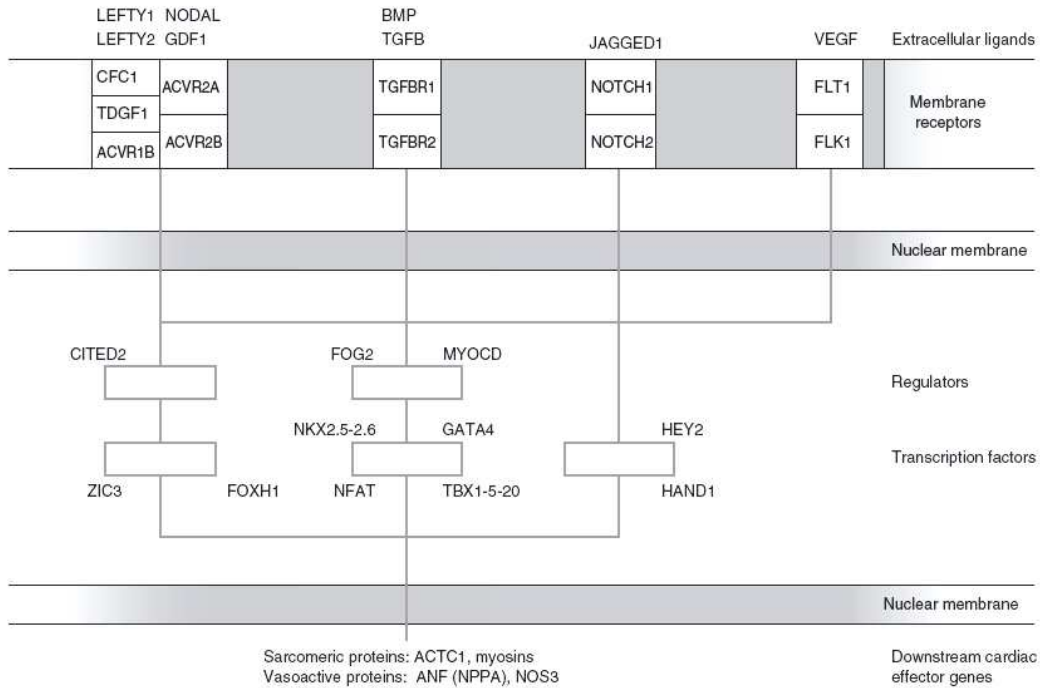


son frecuentes en la T21, en la que se ha observado un aumento de adhesividad de los fibroblastos y, por otro, se observó que durante el desarrollo de los cojinetes endocárdicos, ciertos factores como la molécula de citoadhesión endotelial plaquetaria (PECAM-1) son regulados cuando las células endocárdicas sufren una transformación mesenquimal. Kurnit *et al.* demostraron mediante un modelo computarizado en el que se controlaba la adhesividad y la migración celular que la región de los cojinetes endocárdicos se desarrollaba correctamente cuando la adhesividad era normal, mientras que una adhesividad anormal no siempre originaba un defecto del septo atrio-ventricular. Es decir, aunque el defecto parece ser consecuencia de una adhesividad incrementada, su expresión depende en parte de ciertos eventos en la migración celular.

## 2.3 CONTROL GENÉTICO DEL DESARROLLO CARDIACO

El desarrollo embriológico del corazón viene determinado y controlado por un amplio conjunto de genes y de productos derivados de los mismos que se encuentran organizados en forma de cascada existiendo entre ellos una amplia red de interacciones. Este complejo sistema permite controlar el desarrollo de una serie de procesos, cada uno de los cuales tiene que suceder de acuerdo a una secuencia preestablecida<sup>43</sup>. De este modo, si se entiende este patrón secuencial, es fácil de comprender que cuanto más precozmente aparezca algún tipo de interferencia en estos mecanismos de control, más severa será la malformación cardiaca que se origine.

Esta red de vías de control incluye distintos tipos de elementos como ligandos, receptores celulares y factores de transcripción. Los ligandos (hormonas, citoquinas, factores de crecimiento) estimulan receptores celulares creando señales que activan o inactivan vías de transducción que convergen en una red de factores transcripcionales (TBX, GATA, factor nuclear de células T activadas,...) los cuales regulan la expresión de numerosos genes efectores cardiacos específicos (ANF, BNP,  $\alpha$ -MHC, ACTC1) (figura 1).



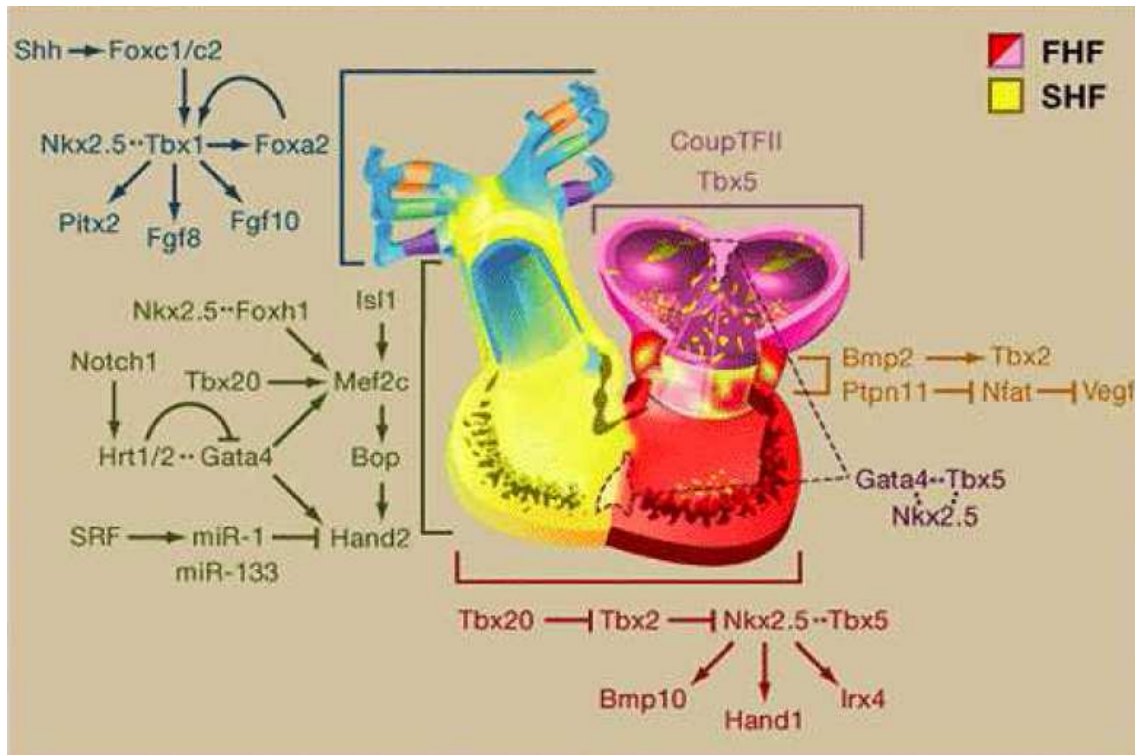
**Figura 1.** Vías de control del desarrollo cardíaco (de Wessels y Willems<sup>24</sup>)

Estas vías del control genético del desarrollo cardíaco se encuentran bastante conservadas presentando numerosas similitudes entre las diversas especies animales<sup>7</sup>. De este modo, estudios realizados en mosca *Drosophila*, pez cebra, ratones y pollos han permitido la experimentación e identificación de muchos de estos genes y procesos del desarrollo cardíaco, posteriormente encontrados en humanos<sup>26</sup>. Sin embargo, el elevado número de elementos que forman parte de estos procesos y la complejidad de interacciones entre los mismos hace que todavía quede mucho camino por recorrer para lograr entender los mecanismos que controlan la formación del corazón fetal<sup>43</sup>.

### 2.3.1 DESARROLLO CARDIACO

El área cardíaca primaria deriva de células localizadas en la placa mesodérmica antero-lateral que forman el tubo cardíaco primitivo, constituido por células endocárdicas en el interior y células miocárdicas de localización más externa, y a su vez unidas por una matriz extracelular. Otras células procedentes de un área cardíaca secundaria anterior y medial a las del primario, migran y se expanden para formar las cámaras cardíacas. El crecimiento y desarrollo de ambos campos se encuentra perfectamente coordinado y la interacción entre ambos se encuentra regulada por marcadores específicos originados en células endodérmicas adyacentes (BMP, SHH, FGF, NOTCH proteins, neuregulina,...) así como por señales epicárdicas que dependen del ácido retinoico<sup>7</sup>.

La figura 2 muestra diferentes vías de regulación de cada uno de los segmentos cardiacos.



**Figura 2.** Factores de regulación implicados en el desarrollo de diferentes segmentos cardiacos (de Srivastava y Baldwin<sup>7</sup>), FHF, área cardiaca primaria. SHF, área cardiaca secundaria.

El crecimiento de las cámaras ventriculares del campo secundario se encuentran reguladas por vías diferentes, de modo que se ha observado que el factor de transcripción HAND2 es muy abundante en el VD, siendo fundamental para su desarrollo, mientras que HAND1, presente en el campo primario, es el que se encarga junto a otros elementos como NKX2.5 de controlar el desarrollo del VI<sup>44</sup>. Así, una alteración en HAND2 en periodos embrionarios iniciales puede dar lugar al desarrollo de una hipoplasia ventricular derecha aislada<sup>45</sup>. El control secuencial en cascada y las interacciones entre estos factores hacen que distintas alteraciones puedan dar lugar a manifestaciones fenotípicas similares. Así, una disrupción de otros elementos como la proteína remodeladora de la cromatina SMYD1, produce acciones similares a la alteración de HAND2<sup>46</sup>.

En cuanto al desarrollo auricular, se han identificado elementos importantes en su control como el factor transcripción TBX5, mientras que IRX4 controla la relación entre las expresiones génicas ventriculares y auriculares<sup>47</sup>.

Además, todos estos factores pueden participar en diferentes procesos del desarrollo cardiaco a través de las interacciones existentes entre las distintas vías. Así, en la creación de

una asimetría cardíaca y posterior desarrollo del looping cardíaco se ha implicado a diversos factores transcripcionales, algunos de ellos ya descritos como HAND1, SERCA2, TBX2 y TBX20, los cuales llevan a cabo mecanismos de control, potenciación e inhibición a través de procesos de proliferación, resorción y adhesión celular<sup>48</sup>.

En cuanto al desarrollo de los tractos de salida, se sabe que además de las células del área cardíaca secundaria, también tienen un papel importante las células de la cresta neural. Ésta es una estructura transicional embrionaria localizada entre la placoda ótica media y el somita 3, formando parte del desarrollo de los arcos faríngeos 3, 6 y sobre todo del 4. Sus células migran a lo largo del cuerpo diferenciándose en otras poblaciones celulares de tipo mesenquimal para formar parte del tejido músculo-conectivo de la cúspide de las válvulas sigmoideas, de la túnica media de las paredes vasculares de los grandes vasos así como del área entre el bulbo arterioso y los troncos supra-aórticos. Además, esta capacidad diferenciativa parece que es exclusiva de estas células, a las que también se les ha llamado ectomesénquima, sin que pueda ser sustituida por otra población celular. Finalmente también contribuyen a la formación de ganglios craneales, glándulas adrenales y sistema nervioso periférico<sup>7</sup>.

Por todo ello, las alteraciones de esta región pueden producir anomalías del proceso de septación de los tractos de salida (CC conotruncales como TA, TF, DSVD), de los tractos de entrada (straddling de las válvulas aurículo-ventriculares, AT), del desarrollo del arco aórtico (IAA, AAD) y alteraciones no vasculares (timo, tiroides, paratiroides), estando implicadas en el desarrollo del síndrome de DiGeorge.

Las vías de migración de estas células y su destino final dependen de su posición en los pliegues neurales y se encuentran reguladas por genes Hox de modo que existen factores transcripcionales como TBX1 cuyas alteraciones producen este tipo de lesiones<sup>49</sup>. TBX1 es un regulador del campo cardíaco secundario, encargado del desarrollo del miocardio de los tractos de salida y aparece alterado en una gran parte de los casos del síndrome de DiGeorge. Su función no solo se limita a controlar este proceso sino que regula también otros moduladores como FGF8. Otros como FOXC1 y FOXC2 producen defectos similares en los tractos de salida<sup>45</sup>.

El posicionamiento de las válvulas cardíacas tanto aurículo-ventriculares como sigmoideas viene definido por una red en la que intervienen factores como BMP2 y TBX2<sup>50</sup>. Señales mediadas por TGF-1 inducen la transformación de células endocárdicas en células mesenquimales que migran hacia los cojinetes endocárdicos y que también pueden sufrir un proceso de diferenciación hacia el tejido fibroso de las válvulas involucradas en la septación del CAV común inicial. La organización de este tejido formado por proteoglicanos, colágeno y células

vasculares intersticiales sufre un proceso de remodelación y apoptosis controlado por multitud de factores como NF1, SHP2 y SOS1, ErbB2, EphrinB2, NFATC1, NOTCH1 o JAG1. Así, se ha observado que alteraciones que aumentan las señales RAS-MAPK secundarias a la pérdida de supresión NF1 de RAS-ERK pueden dar lugar a un aumento de la proliferación celular junto con una disminución de apoptosis que puede llevar a la aparición de fenómenos de estenosis valvular<sup>7</sup>. Esta misma acción ocurre en mutaciones de la función tirosina fosfatasa SHP2/PTPN11, o de otros factores como SOS1, EGFR/ErbB2 o EphrinB2<sup>7</sup>. Al contrario, la pérdida de acción de NFATC1 resulta en falta de formación valvular<sup>51</sup>. La acción de ciertos factores puede ser de carácter selectivo como el caso de NOTCH1 que interviene solamente en la formación de la válvula aortica y mitral, por lo que se ha relacionado con la génesis de la VAB y el SVIH<sup>27</sup>.

El desarrollo de los septos cardiacos implica a factores como NKX2.5, TBX5 y GATA4. La alteración de cualquiera de los tres puede originar defectos septales<sup>7</sup>. Sin embargo los genes controlados por estos factores de transcripción son todavía desconocidos.

Por último, el desarrollo de lesiones de aparición tardía a menudo ha sido explicado a través de procesos de remodelación hemodinámicos. Sin embargo parece que también pudiera tener una base de expresión tardía de alteraciones génicas y de factores de transcripción.

La tabla 2 muestra diferentes mutaciones en los elementos que forman las vías de control del desarrollo cardiaco y que pueden dar lugar a diferentes tipos de CC.

En la actualidad existe una base de datos accesible en la dirección web [http://homes.esat.kuleuven.be/~bioiuser/chdwiki/index.php/Main\\_Page](http://homes.esat.kuleuven.be/~bioiuser/chdwiki/index.php/Main_Page) denominada *CHDWiki*. Se trata de un proyecto colaborativo basado en la tecnología Wiki y construida a partir de la información aportada por expertos que pueden incluir información relevante previo registro en dicha página. El contenido de la base de datos es de acceso libre y permite analizar las CC puestas en relación con cada anomalía genética y, de manera inversa, las mutaciones puestas en relación con cada defecto cardiaco. El portal también ofrece un mapa gráfico de las regiones cromosómicas y las proteínas implicadas en la génesis de las anomalías cardiacas que es actualizado cada vez que un nuevo genotipo es introducido en la basa de datos. Finalmente el portal ofrece también, a partir de la información contenida en él, un registro de genes potencialmente candidatos a tener un papel en el desarrollo de las CC<sup>52</sup>.

GENES	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	CC	MUTACIONES
<b>Ligandos-receptores</b>			
NOTCH1	9q34.3	VAB, EA	R1108X, H1505del, T596M, P1797H, P1390T, A683T, G661S
NOTCH2	1p12	EP TF	
CFC1	2q21	Heterotaxia TGA TF TA CAV	R112C, R189C (29, 30) Splice donor site duplication intron 4 IVS4+2T>C IVS4+2T>C IVS4+2T>C
LEFTY2	1q42.1	Heterotaxia	R314X, S342K
ACVR2B	3p22	Heterotaxia	R40H, V494I
ACVR1	2q23-24	CAV, CIA	L343P
GDF1	19p12	TF DSVD, TGA, IAA	G162D, S309P, P312T
ALK2		CIA TGA DSVD CAV	L343P C227X, A318T C267Y G262S, R68H
NODAL	10q22.1	Heterotaxia, TGA, DSVD	E203K, G260R, R275C, V284F, R234 P241delinsLTS, IVS1-1G>T, IVS2+1G>A
TDGF1	3p21.31	TF	P125L
JAG1	20p12.1-p11.23	EP, TF	G274D, E228fs
PTPN11	12q24	CAV CIA EP	
SOS1	2p21	EP Defectos septales	
CRELD1	3p21	CAV	
PROSIT240	12q24	TGA	
EVC/EVC2	4p16	CIA	
TGFBR2	3p22	Aneurisma aorta	
<b>Factores de transcripción</b>			
GATA4	8p23.1p22	CIA  TF  EP+CIA CIV  VDH ADVPP	S52F, G296S, S358del, E359fs, Q316E, A411V E216D, D425N, A118 A119insA, P407Q G296S, S358fs, G296C A411V, E359K, A6V, S46del, A125 A126insAA, S429T, A422V L403M A411V
GATA6	18q11.1-q11.2	DAP, EP TA, TF, CAV	E486del, N466H
NKX2.5	5q34	CIA-BLOQUEO AV          TF	Q149X, R189G, T178M, Y259X, Q170X, Q198X, Q160P, IVS1+1G>T+1T, c.215 221del7, A75fs, A88fs, R190C, Y256X, Q170X, E160P, Y256X, K104fs, A127E, R142C, Q817H, N188K, R189G, Y191C, c.701 702ins5, C264X, E109X Q22P, R216C, R142C, A323T, Q149X, R25C

		SVIH, CoAo, IAA Heterotaxia TGA DSVD CIV EBSTEIN	T178M, R25C, P275T c.215 221del7 A63V N291del Y191C, Q149X, Y259X, E109X A42P
<b>NKX2.6</b>	8p21.2	DAP TA	F157L
<b>TBX20</b>	7p14.3	CIA, CoAo CIV DAP MC dilatada ESTENOSIS MITRAL, SVIH CIA	I152M, Q195X I152M I152M Q195X Q195X I121M
<b>CITED2</b>	6q23.3	CIV CIA	S170 G178del G178 S179del, S198 G199del
<b>FOXH1</b>	8q24.3	TF MC hipertrófica	D350G, P336L, S339G S16L, G267R, T242I, D328E
<b>ZIC3</b>	Xq26	Heterotaxia TGA CIA, EP	Varias mutaciones W255G, K467X, K405E A217P
<b>TBX5</b>	12q24.1	CIA, CIV, CAV	G80R
<b>TBX1</b>	22q11.21	CIV IAA	A379 G381del A466 A476dup c.1399-1428dup
<b>ANKRD1</b>		ADVPT	T116M
<b>TFAP2B</b>	6p12	DAP	
<b>ZFPM2/FOG2</b>	8q23	TF	
<b>HAND1</b>	5q33	SVIH	
<b>Proteínas de contractilidad</b>			
<b>MYH11</b>	6p13.11	DAP, aneurisma aorta	L1456 N1526del, R1241 L1264del
<b>ACTC1</b>	15q14	CIA,CIV	M123V, c.215 231del17, E101K, G99L
<b>MYH6</b>	14q12	CIA	I820N
<b>MYH7</b>	14q12	CIA, EBSTEIN	R281T, F230S
<b>MYBPC3</b>	11p11.2	CIA, CIV	Varias mutaciones
<b>Miscelánea</b>			
<b>FLNA</b>	Xq8	Distrofia valvular mixomatosa ligada a X	G288R, V711D, P637Q, deletion exons 16–19
<b>ELN</b>	7q11.23	EA supra valvular	Varias mutaciones
<b>TLL1</b>	4q32-q33	CIV	M182L, A238V, L627V
<b>THRAP2</b>	11q24.21	TGA	R1872H, D2023G

**Tabla 2.** Mutaciones en diferentes elementos de las vías de control del desarrollo cardiaco que pueden dar lugar a la aparición de CC (modificado de Wessels y Williams<sup>24</sup>).

## 2.4 ANÁLISIS DE LOS FACTORES IMPLICADOS EN LA GÉNESIS DE LAS CC

Las alteraciones de los genes que controlan el desarrollo cardiaco y que por tanto pueden dar lugar a la génesis de una CC pueden tener lugar como consecuencia de defectos cromosómicos o de mutaciones puntuales aisladas, existiendo asimismo factores ambientales que pueden interferir con la acción de genes específicos.

### 2.4.1 CROMOSOMOPATÍAS

La primera descripción correcta del número de cromosomas en el ser humano se realizó en 1956<sup>53</sup>, siendo tres años más tarde cuando se identificó la alteración numérica cromosómica en un individuo afecto del síndrome de Down<sup>54</sup>.

Las CRX pueden manifestarse como defectos groseros que afecten al número de los mismos (aneuploidías), bien por aumento del número de copias de un determinado cromosoma (trisomías, tetrasomías,...), por pérdida de alguno de ellos (monosomía) o bien por la existencia de varias copias de la totalidad del material genético (triploidías, tetraploidías,...).

Sin embargo, la evolución técnica ha permitido la identificación de alteraciones cada vez más pequeñas y desde la identificación de estas alteraciones groseras numéricas se ha evolucionado hasta conseguir el diagnóstico de cambios visibles significativos en determinadas regiones cromosómicas como las translocaciones e incluso pequeños cambios como deleciones o duplicaciones gracias a técnicas de tinción Giemsa, o incluso microdeleciones mediante técnicas FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) y la tecnología de microarrays<sup>33</sup>.

Los procesos de deleción del material genético suceden cuando se pierde algún segmento de un cromosoma en una de las dos copias del mismo resultando en una única copia o una haploinsuficiencia de una región (monosomía parcial). Cuando la cantidad de material genético perdido es inferior a 1-3 millones de pares de bases, se denomina microdeleción<sup>55</sup>. Una duplicación resulta cuando existe una copia extra de un segmento cromosómico que origina tres copias de una determinada región (trisomía parcial)<sup>23</sup>.

Las CRX también pueden manifestarse como procesos de reordenación del material genético en forma de inversiones, tanto pericéntricas como paracéntricas, y de translocaciones balanceadas o desbalanceadas como consecuencia del desplazamiento de un segmento de un cromosoma hacia un nuevo lugar en el mismo o en diferente cromosoma.

Se ha descrito que aproximadamente el 0,3-2,3% de los recién nacidos van a presentar una CRX, mientras que en las series prenatales la incidencia es hasta 3 veces superior observándose un 2,6-6,4%<sup>43</sup>. Estas diferencias son atribuibles a la elevada tasa de pérdidas fetales en forma de abortos espontáneos y de IVE que conlleva la existencia de estas anomalías genéticas.

Las aneuploidías más frecuentemente observadas son las trisomías que afectan a los pares 21, 18, 13 y las polisomías o monosomías de los cromosomas sexuales, las cuales evaluadas de forma conjunta suponen cerca del 75% de las mismas<sup>56</sup>. Estas alteraciones de una extensa parte del material genético suponen la afectación de un número elevado de genes, lo cual hace que su expresión fenotípica suela traducirse en la presencia de una gran variedad de



anomalías morfológicas asociadas, siendo habitual la presencia de una CC. Existen otras alteraciones citogenéticas menos frecuentes en las cuales también se ha podido demostrar la existencia de CC asociadas al cortejo sindrómico del defecto genético correspondiendo un número considerable de ellas a alteraciones del material cromosómico no detectables por estudio citogenético convencional<sup>32</sup>.

La diferente severidad de los defectos también contribuye a una expresividad prenatal y por tanto a un reconocimiento desigual del síndrome, pudiendo en muchos casos pasar desapercibido o, en el caso que nos ocupa, tener como única manifestación la presencia de una CC.

En un trabajo publicado por Van Karnebeek y Hennekam<sup>57</sup> se realiza una recopilación de alteraciones cromosómicas en las que la alta frecuencia de CC hace suponer que dicha relación no sea un hallazgo fortuito. En este trabajo, los autores realizan una búsqueda en la *Human Cytogenetics Database* mostrando además cuáles son las alteraciones citogenéticas más frecuentemente encontradas en los distintos tipos de CC. La variabilidad encontrada hace pensar que son múltiples los genes implicados en el proceso de morfogénesis cardíaca y que además, alteraciones en el mismo gen pueden dar lugar a distinto tipo de anomalías cardíacas. En el trabajo se describe que existen por lo menos 11 anomalías cromosómicas donde la asociación con CC no es fortuita. En concreto, defectos en los cromosomas 8 y 22 se relacionan con anomalías de los procesos de migración de células mesenquimales, anomalías de los loci 1q25q32 y 4pterp13 con lesiones dependientes del flujo intracardiaco y anomalías de los cromosomas 3 y 11 con distintos tipos de CC.

El portal CHWiki permite la visualización de un mapa cromosómico interactivo que completa ampliamente el publicado en su día por Van Karnebeek y Hennekam y en el que se representan las regiones cromosómicas involucradas en la presencia de CC (figura 3).

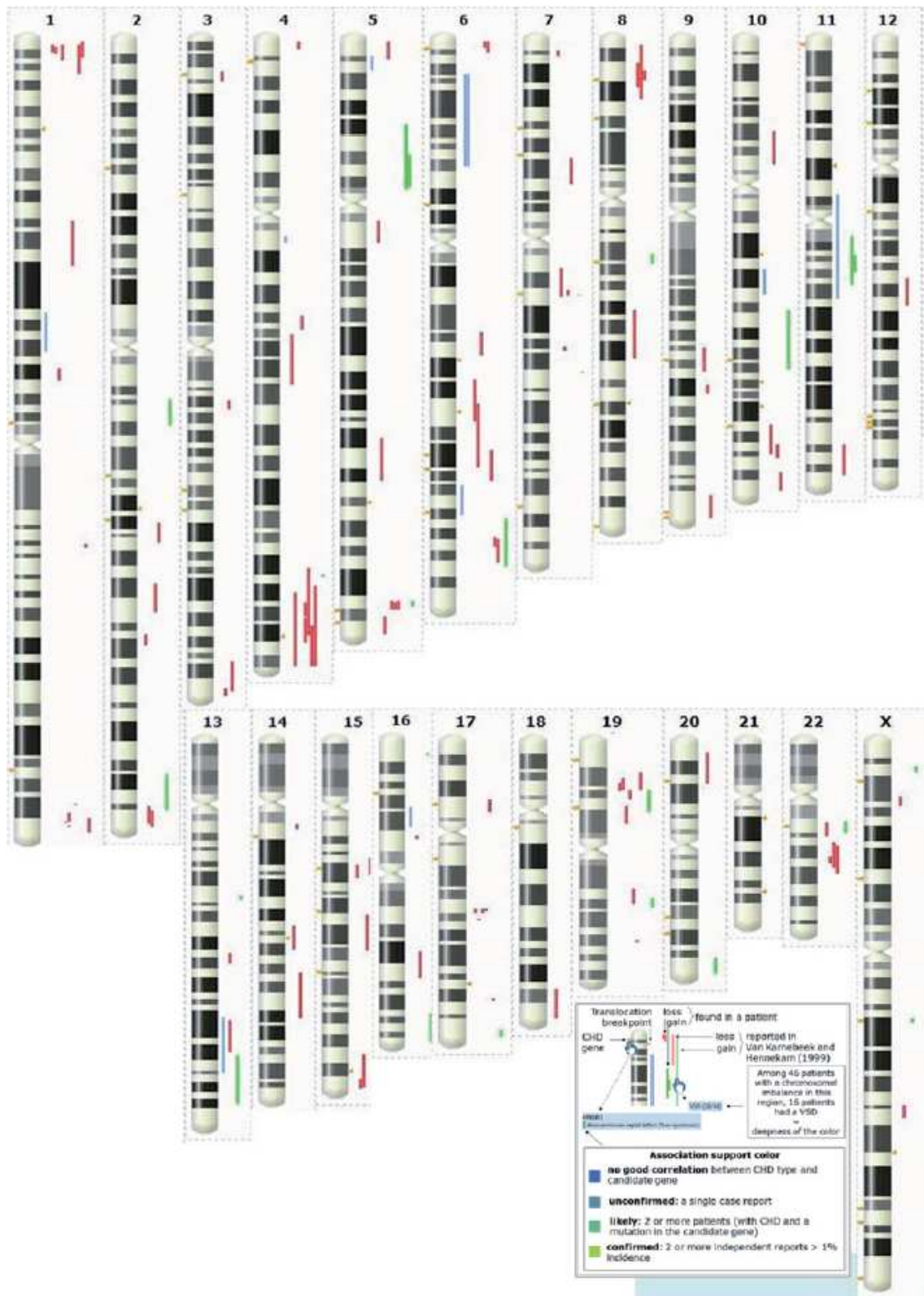


Figura 3. Ideograma de las regiones cromosómicas involucradas en la presencia de CC (de Barriot et al.<sup>52</sup>).

Aunque la presencia de CC como expresión fenotípica de la CRX es elevada, ésta varía según el tipo de anomalía citogenética. También se ha demostrado que aunque no suele existir una afectación cardíaca específica en cada tipo de CRX, algunas CC son más frecuentes en determinados tipos de CRX.

## TRISOMÍA 21

Se trata de una de las aneuploidías más frecuentes afectando a 1/660 recién nacidos vivos con una incidencia del 0,6%<sup>2</sup>.

La relación entre la T21 y la presencia de CC es conocida desde los años 50<sup>58</sup>. Desde entonces, han sido muchos los estudios que han evaluado la presencia de anomalías cardíacas asociadas al síndrome de Down<sup>58-74</sup>. La mayor parte de estos trabajos muestran que casi la mitad de estos pacientes van a presentar una CC (42,9%; rango 33,7-56,1%). Se ha mostrado además que existe una relación especialmente estrecha con determinados tipos de CC, sobre todo las septales como el CAV (44,1%; rango 8,7-70,1%) y la CIV (23,7%; rango 4,2-53,0%). La prevalencia de los defectos septales suele ser mayor en series prenatales (45-55%) que en posnatales (30%)<sup>75</sup>, posiblemente por el cierre espontáneo intraútero de un cierto porcentaje de estos defectos, por la mortalidad uterina de los fetos afectados de síndrome de Down con CC que es un 30% mayor, o por el sesgo en la selección de los pacientes como consecuencia del cribado de aneuploidías en el I trimestre, el cual permite diagnosticar defectos leves que de otra manera pudieran haber pasado desapercibidos<sup>75</sup>. En la sección “anexos”, la tabla A1 recoge de manera detallada la prevalencia de los distintos tipos de CC en individuos afectados de T21 en diversos estudios publicados.

Además de las CC, es frecuente observar otras anomalías formando parte de la expresividad de esta aneuploidía. Se ha observado que en población de alto riesgo, el 60-90% de los pacientes con T21 explorados presentan alguna anomalía ecográfica<sup>76</sup>. Estos incluyen principalmente marcadores ecográficos gracias la constante búsqueda de un cribado preciso y potente para esta aneuploidía además de otros defectos estructurales mayores. En un estudio sobre fetos con CC, Moore et al.<sup>77</sup> encontraron AEC asociadas en 38% de fetos con T21 y CC.

## TRISOMÍA 18

Es una de las alteraciones cromosómicas más frecuentes después de la T12. Afecta a 1/6000-8000 recién nacidos vivos, aunque la elevada tasa de pérdidas fetales e IVE hace que la incidencia en vida fetal se encuentre en torno a 1/2500<sup>78</sup>.

A diferencia de la T21, la presencia de CC como parte del síndrome es prácticamente una constante. La series revisadas<sup>66,79-88</sup> muestran una presencia de anomalías cardíacas en un

78,9% (rango 37,0-100%). Los trabajos con menor índice de CC corresponden a series prenatales en las que el carácter leve de algunos defectos, la EG al diagnóstico y la técnica de exploración utilizada pudieron contribuir a que algunos defectos pasaran desapercibidos.

La CC más frecuentemente observada fue la CIV (31,9%; rango 19,5-73,9%). En un estudio sobre necropsias de individuos afectados de T18, Van Praagh *et al.*<sup>80</sup> observaron que el 100% de los individuos presentaban una CIV, la mayoría de los cuales (61%) de localización perimembranosa con mala alineación del septo conal. La CC de estos pacientes solía ser compleja asociando en más del 90% de las ocasiones alteraciones de las válvulas atrio-ventriculares y/o semilunares con valvas displásicas, engrosadas o redundantes junto con cuerdas tendinosas largas y músculos papilares de aspecto hipoplásico. Este tipo de anomalía cardíaca es descrita casi exclusivamente en series posnatales, ya que su diagnóstico prenatal puede resultar difícil<sup>88</sup>, aunque se cree que pudiera contribuir a las elevadas pérdidas fetales de esta aneuploidía<sup>75</sup>. La tabla A2 de los anexos recoge la prevalencia de los distintos tipos de CC en individuos afectados de T18 en diversos estudios.

Por otro lado, la expresividad ecográfica suele ser mayor que en la T21, de modo que el 80-90% de los fetos afectados suelen presentar marcadores o anomalías morfológicas asociadas incluyendo defectos de pared, del SNC, o ME<sup>76</sup>. En su estudio sobre fetos con CC, Moore *et al.*<sup>77</sup> encontraron AEC asociadas en el 67% de fetos con T18 y CC.

### TRISOMÍA 13

Afecta a 1/5000-20.000 recién nacidos vivos, aunque las pérdidas fetales son también elevadas por lo que la incidencia intraútero pudiera ser algo mayor<sup>89</sup>.

La prevalencia de CC según diferentes estudios<sup>66,84,90-93</sup> es del 70,4% (rango 64,0-94,1%). Debido a su baja incidencia es difícil extraer un patrón habitual de CC. Las más frecuentes son las septales, sobre todo en forma de CIV (26,7%; rango 5,6%-50%) sugestivo de errores de la migración celular, aunque a diferencia de la T21, estos defectos suelen asociar otras anomalías intracardiacas afectando sobre todo a los tractos de salida (TA, DSVD, TF). La tabla A3 recoge la prevalencia de los distintos tipos de CC en individuos afectados de T13 en diversos estudios.

En su expresividad, la T13 suele presentarse con múltiples anomalías asociadas, siendo las más frecuentes los defectos del SNC, las anomalías faciales y los defectos de la pared abdominal<sup>76</sup>. En el estudio ya citado de Moore *et al.*<sup>77</sup> sobre fetos con CC, los autores encuentran AEC asociadas hasta en 57% de fetos con T13 y CC.

## MONOSOMÍA X

Su incidencia se sitúa en 1/5000 recién nacidos vivos<sup>94</sup>. Alrededor de la mitad de los individuos presenta una monosomía X completa, un 40% son mosaicos y el resto (7-10%) presenta una anomalía estructural del cromosoma X en forma de isocromosoma, deleción del brazo corto o largo o anillo cromosómico<sup>95</sup>. Se trata de la única monosomía compatible con la vida y su fenotipo depende del tipo de CRX, correspondiendo los casos más severos a aquellos con monosomía completa<sup>96</sup>.

Las anomalías cardíacas descritas en distintas series<sup>66,84,95-104</sup> muestran una frecuencia del 31,9% (rango 20,6-62,2%) (tabla A4). Las mayores tasas se observan en estudios prenatales como el de Hyett *et al.*<sup>84</sup>, debido a la mayor frecuencia de monosomías en línea única las cuales habitualmente presentan una rica expresividad ecográfica.

Las CC más frecuentes son las que afectan a la aorta, en forma de coartación o hipoplasia tubular del arco (48,7%; rango 14,3-100,0%), elongación del mismo y EA, la mayoría de las veces como consecuencia de la existencia de una VAB (26,6%; rango 25,0-37,0%). Esta última entidad solo se observa en series posnatales. La tabla 6 recoge la prevalencia de los distintos tipos de CC en individuos afectados de X0 en diversos estudios.

El principal hallazgo ecográfico del síndrome de Turner es la presencia de un higroma quístico. Además de las CC también pueden presentar otras anomalías sobre todo del sistema GU y ME<sup>76</sup>. Moore *et al.*<sup>77</sup> describen una tasa de AEC del 61% de fetos con X0 y CC asociada.

## MICRODELECIÓN 22q11

Afecta a 1/4000-6000 recién nacidos vivos<sup>37</sup> siendo la segunda CRX más frecuente en recién nacidos después de la T21<sup>75</sup> y el síndrome de microdeleción más frecuente en humanos<sup>105</sup>.

La deleción microscópica 22q11.2 se encontró por primera vez en pacientes con síndrome de DiGeorge<sup>106</sup> observándose en cerca del 95% de estos pacientes<sup>107</sup>. Posteriormente demostró en otras entidades como el síndrome velo-cardio-facial, el de Shprintzen, el facial con anomalías conotruncales, el de Cayler y el de Opitz tenían como base común esta misma CRX<sup>37</sup>. Por ello todos se encuadran hoy en día bajo el término síndrome de microdeleción 22q11<sup>105</sup>.

En torno al 6-28% de las DEL 22q11 tienen un carácter hereditario<sup>108,109</sup>, transmitiéndose de forma autosómica dominante por lo que ante el hallazgo de esta CRX se hace recomendable la búsqueda en los progenitores.

De los 30-45 genes identificados en esta región, parece que TBX1 tiene un papel importante en la expresividad del síndrome<sup>33</sup>. TBX1 es un regulador del campo cardíaco

secundario, encargado del desarrollo del miocardio de los tractos de salida, y de la migración de las células de la cresta neural, por lo que la mayoría de defectos cardiacos asociados suelen corresponder a CC conotruncales.

La CC es una de las anomalías más frecuentes del síndrome, de modo que diversas series<sup>110-117</sup> muestran una incidencia del 79,7% (rango 64,0-85,8%). Las más frecuentemente relacionadas son las conotruncales, sobre todo la TF, presente en el 43,3% (rango 26,1-68,8%), siendo especialmente frecuente en las variantes TF-AVP (64%) y AP-CIV (32%) frente a la TF clásica con EP aislada (6%)<sup>118</sup>. La tabla A5 recoge la prevalencia de los distintos tipos de CC en individuos afectados de DEL 22q11 en diversos estudios.

Además de la CC, los rasgos fenotípicos de este síndrome incluyen anomalías faciales, fisura palatina, hipocalcemia e hipoplasia tímica, por lo que también se ha referido a él con el acrónimo CATCH-22<sup>119</sup>. Sin embargo existe una amplia variedad en los defectos y su severidad, habiéndose encontrado esta microdelección en gran cantidad de pacientes con anomalías leves, por lo que se piensa que su incidencia pudiera estar infraestimada<sup>105</sup>. También se ha visto que la presencia de anomalías del arco aórtico<sup>120</sup>, o la hipoplasia de timo<sup>121</sup> aumentan la posibilidad de existencia de DEL 22q11. Esta última se ha mostrado como el marcador ecográfico más sensible para esta CRX. Chaoui *et al.*<sup>121</sup> muestran que este marcador permite sospechar la CRX con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 88,5%. Para otros autores como Barrea estos valores llegan al 100%<sup>122</sup>.

## **OTRAS CROMOSOMOPATÍAS**

En un análisis de 11 registros europeos de anomalías congénitas se observó que el 22,4% de las 7758 CC evaluadas presentaban una CRX<sup>123</sup>. En ellas 114 (6,5%) correspondían a CRX raras o inusuales (deleciones, duplicaciones, trisomías atípicas, translocaciones desbalanceadas). En los casos de duplicaciones y deleciones los puntos exactos de rotura varían de unos individuos a otros haciendo que la correlación con la CC sea heterogénea.

A modo de resumen, la tabla 3 muestra las CC relacionadas con las CRX más frecuentes.

SÍNDROME	GEN	CC (%)	CC RELACIONADAS
<b>Alteraciones del número de cromosomas</b>			
Trisomía 13		50-80	Conotruncales Defectos septales Displasia polivalvular
Trisomía 18		95	Displasia polivalvular Conotruncales Defectos septales
Trisomía 21		40-55	CAV CIV TF CIA
Monosomía X		25	Obstrucción tracto salida VI Bloqueo AV ADVPT
<b>Anomalías cromosómicas estructurales</b>			
Delección 1p36		35	TF EBSTEIN DAP
Delección 3p25		25	CIA CAV
Duplicación 3q		75-90	Varias CC
Delección 4p16	WHSC1 WHSC2	30-50	CIA EP CIV
Delección 4qter		40	Obstrucción tracto salida VD EP
Delección 5p15		20-50	CIA CIV TF DAP
Delección 7p13	ELN1	75	EA supra valvular EA EP CoAo
Delección 8p23		65-80	EP Defectos septales
Duplicación 8q		45	Conotruncales
Delección 9p		35	Varias CC
Delección 10p		50	CIV CIA DAP
Delección 11q23		55	CIV Obstrucción tracto salida VI SVIH
Tetrasomía 12p		25	CIV SVIH
Delección 17p11.2	RAI1	10	Varias CC
Delección 18q		15-30	EP CIA CIV
Tetrasomía 22p		50	ADVPT ADVPP
Derivación 11;22		60	CIA CIV Obstrucción tracto salida VI DAP
Delección 22q11	TBX1	75-85	Conotruncales

**Tabla 3.** CC asociadas a diferentes anomalías cromosómicas (modificado de Goldmuntz<sup>23</sup>).

## 2.4.2 ANOMALÍAS GENÉTICAS MONOGÉNICAS

El desarrollo de la genética molecular en los últimos tiempos ha estimulado el estudio del origen de las CC mediante la búsqueda de alteraciones y mutaciones en un amplio número de genes responsables del desarrollo cardiaco en el feto. Los notables avances en este campo han permitido constatar que la contribución genética al origen de las CC quizá haya sido infraestimada en el pasado<sup>22</sup>, en gran medida porque estas mutaciones pueden conducir con frecuencia a la pérdida fetal<sup>124</sup>.

Al igual que los defectos cromosómicos, la afectación puntual de genes individuales también es frecuente en las CC, siendo la causa de las anomalías cardíacas en un 3% de las mismas<sup>43</sup>. Sin embargo, el desarrollo científico hace que esta cifra vaya aumentando progresivamente gracias al descubrimiento de nuevos genes responsables del control del desarrollo embriológico del corazón<sup>30</sup>. La mayoría de estos genes controlan reguladores transcripcionales de la morfogénesis cardíaca<sup>24</sup>. El proyecto *Mendelian Inheritance in Man* es una base de datos donde se recogen todas las enfermedades conocidas en las cuales existe un componente genético, mostrando además cuando es posible la asociación con los genes responsables en el genoma humano. Esta base de datos se encuentra disponible tanto en formato editorial como en una versión online en internet de acceso libre llamada *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) donde se realiza una actualización a diario de los registros de la misma, pudiendo ser accedida a través de la dirección web [www.omim.org](http://www.omim.org).

De este modo, en marzo de 2000 OMIM mostraba 231 defectos monogénicos relacionados con la presencia de CC<sup>125</sup>, mientras que en el año 2012 en este mismo registro se recogían un total de 1300 entidades en las que existía un defecto cardíaco como parte de la entidad sindrómica<sup>33</sup>.

La expresividad de la afectación puntual de alguno de estos genes es variable. Cuando la alteración implica genes que controlan procesos iniciales en el desarrollo embrionario, se puede interferir la normal formación de diversos órganos, siendo responsables por tanto del desarrollo de entidades de tipo sindrómico. Sin embargo, cuando los genes implicados regulan procesos más avanzados temporalmente los defectos cardíacos suelen tener un carácter aislado<sup>43</sup>. Asimismo, también es posible encontrar CC coexistiendo con otras anomalías congénitas no cardíacas sin que formen parte de una misma entidad sindrómica conocida, y sin que se conozca a día de hoy si esta asociación deriva de un origen genético común.

Comoquiera que el proceso del desarrollo del corazón viene regulado por una cascada de genes y productos derivados entre los que existe una gran cantidad de interacciones, la afectación de cualquiera de estos elementos, sin que sea necesariamente siempre el mismo,



puede derivar en la aparición de una anomalía cardíaca. Es más, un defecto cardíaco puede aparecer como consecuencia de mutaciones en múltiples genes sin que exista una relación unívoca entre un determinado gen y un tipo preciso de CC de modo que múltiples anomalías genotípicas pueden converger en similares fenotipos. Finalmente, hay mutaciones génicas con efectos mayores que son modificados por otros genes con pequeñas diferencias en el tiempo o en el nivel de expresión que influirán sobre el fenotipo de la CC<sup>126</sup>. Todo esto hace que el cribado de las causas genéticas de las CC, a día de hoy siga siendo muy complicado y caro.

Es la genética molecular la que ha hecho posible la identificación de estos genes responsables, facilitando la aparición de tests de detección de portadores y permitiendo también un mejor conocimiento de la variabilidad en la expresión de las diversas entidades. Sin embargo, la técnica presenta todavía limitaciones importantes: por un lado, la dificultad existente para conocer el locus exacto en un familiar afecto y, por otro, la heterogeneidad genética que hace que diferentes entidades genéticas puedan ser fenotípicamente similares. Además, el tipo de mutación puede ser extremadamente compleja, la afectación puede tener un carácter poligénico y por último, su identificación muchas veces no permite predecir la evolución clínica posterior<sup>32</sup>.

Habitualmente el punto de inicio para realizar un estudio genético molecular se encuentra en la existencia de un síndrome malformativo con un fenotipo cardíaco determinado en el que habitualmente se encuentra una CRX más o menos grosera. A partir de aquí deben estudiarse variantes individuales y agregaciones familiares que permiten la identificación de genes específicos implicados en el desarrollo cardíaco. Mediante un análisis de expresión génica de tejidos malformados y corazones normales se han podido identificar perfiles específicos de alteración génica que se correlacionan con determinadas malformaciones cardíacas<sup>127</sup>. La estrategia inicial del descubrimiento de un gen se realiza mediante el aislamiento de la proteína de interés, se secuencian una parte de ella y por último se clona el gen que codifica dicha proteína. Actualmente se utilizan técnicas de posicionamiento y acercamiento a genes candidatos (PCR (Polymerase Chain Reaction (PCR), secuenciación genómica exón a exón), determinando finalmente si dicha mutación es la responsable de la expresividad de la CC<sup>22</sup>. Los genes más frecuentemente descritos los suelen ser los factores de transcripción NKX2.5 y GATA4, así como el regulador del destino celular NOTCH1<sup>23</sup>.

Se revisa a continuación la presencia de CC en los síndromes monogénicos más frecuentes.

## SÍNDROME DE NOONAN

Aunque descrito inicialmente en 1968<sup>128</sup>, su prevalencia no se encuentra perfectamente establecida por la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos, se ha descrito una afectación de 1/1000-2500 recién nacidos vivos<sup>129</sup>. Forma parte de un grupo de síndromes que tienen en común la disregulación de la vía de la RAS/MAPK (*mitogen activated protein kinase*) junto con el síndrome de LEOPARD, el de Costello y el cardio-facio-cutáneo<sup>33</sup>.

En este síndrome se ha descrito la presencia de CC en un 50-80% de los casos, manifestándose principalmente como EP, habitualmente con presencia de una válvula displásica en un 25-50%, MC hipertrófica en un 20% y otros defectos como la TF o defectos septales<sup>33</sup>. En su patogénesis se han identificado hasta 9 genes implicados. El más frecuente es PTPN11, encontrándose en el 50% de los casos aunque alcanza el 80% en aquellos que cursan con EP<sup>23</sup>. Otros genes implicados son RAF1 (3-17%), presente en el 95% de pacientes con MC hipertrófica<sup>33</sup>, SOS1 (10-13%)<sup>23</sup>, HRAS, KRAS, NRAS, BRAF, SHOC2, MEK1 y CBL<sup>129</sup>.

El síndrome LEOPARD comparte las mutaciones en PTPN11 en el 85% de pacientes con CC (MC hipertrófica, EP)<sup>33</sup>. Sin embargo, en el síndrome de Costello es HRAS el principalmente afectado<sup>130</sup> (65-75% de CC, con un 25% de EP<sup>33</sup>). En el cardio-facio-cutáneo las mutaciones detectadas se encuentran en KRAS, BRAF y MEK1 con un 75% de CC en forma de MCH (40%) y EP (25%)<sup>33</sup>.

## SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN

Aunque las primeras descripciones de individuos con el síndrome de Williams-Beuren datan de los años 50, fue en 1961 cuando se caracterizó esta entidad<sup>131</sup>. Este síndrome afecta a 1/7500-20.000 recién nacidos vivos y su base genética se puso de manifiesto en los años 90 mostrando que el 90% presenta una microdeleción de 1,5-1,8 Mb que afecta a la región 7q11.23 con haploinsuficiencia de aproximadamente 28 genes<sup>22,33</sup>.

El 55-80% de los pacientes presentan una CC asociada, la mayoría de las veces en forma de EA supra valvular (66%) y/o EP (33%)<sup>132</sup>. Son varios los genes implicados en la génesis del síndrome (LIMK1, RFC2, FZD9, STX1A) aunque parece que la alteración del gen de la elastina (ELN) que aparece en las estenosis aisladas no sindrómicas es el responsable de las manifestaciones cardiacas de esta entidad<sup>23,132</sup>. La afectación variable de secuencias repetitivas (LCR) que flanquean esta región cromosómica son las que originan las diferentes expresividades del síndrome<sup>23</sup>.

## SÍNDROME DE ALAGILLE

Tiene una incidencia de 1/30.000 recién nacidos<sup>133</sup> y se han descrito CC en el 90% de los pacientes en forma de EP (68%), TF (16%), defectos septales o CoAo<sup>22,33</sup>. El origen genético se encuentra en una delección específica de 20p12 con haploinsuficiencia del gen JAG1 en un 70-90% de los casos<sup>22,23</sup>. Menos frecuente es la afectación otros genes como NOTCH2<sup>133</sup>.

## SÍNDROME DE HOLT-ORAM

En el síndrome de Holt-Oram se han observado mutaciones en el gen TBX5 localizado en 12p24, en aproximadamente el 70% de pacientes<sup>23</sup>. La alteración es heterogénea habiéndose descrito más de 35 tipos de mutaciones pudiendo existir tanto haploinsuficiencia como sobreexpresión<sup>22</sup>. Este síndrome presenta un 75% de CC, la mayoría en forma de CIA (58%) y CIV (28%)<sup>23</sup>.

## SÍNDROME DE MARFAN

El síndrome de Marfan presenta mutaciones en FBN1 en un 97% de los casos, un gen que codifica para fibrilina-1 y que produce estabilidad y elasticidad a las propiedades del tejido conectivo<sup>134</sup>. También se han encontrado mutaciones en menor medida en el 5-21% en TGFBR2<sup>135</sup>. Esta alteración del tejido conectivo hace que las CC asociadas sean en forma de dilatación arterial aórtica y pulmonar (60-80%) prolapso valvular (52-68%), disfunción ventricular (36-100%) y arritmias (20-30%)<sup>136</sup>.

## SÍNDROME CHARGE

El síndrome CHARGE (acrónimo de: **C**oloboma, **a**nomalía cardíaca (*congenital Heart defect*), **A**tresia de coanas, **R**etraso del crecimiento y desarrollo, **H**ipoplasia de **G**enitales y anomalías de las orejas (**E**ars)) presenta CC en un 75-85%<sup>33</sup> habitualmente de tipo conotruncal o defecto septal<sup>76</sup>. El gen implicado en la mayoría de los casos es CHD7 localizado en 8q12.1<sup>33</sup>. Existe CC en 92% de los que presentan esta mutación pero también en el 71% de los que no la tienen<sup>23</sup>.

A modo de resumen, la tabla 4 recoge las diferentes CC relacionadas con los síndromes monogénicos más frecuentes.

SÍNDROME	GEN	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	CC (%)	CC RELACIONADAS
<b>Autosómico dominante</b>				
Alagille	JAG1 NOTCH2	20p12 1P12	90	CoAo CIV CIA TF
Cardio-facio-cutáneo	BRAF MEK1 MEK2 KRAS	7q34 15q21 7q32 12p12.1	75	EP CIA Displasia valvular
Char	TFAP2B	6p12	20-70	DAP CIV
CHARGE Hall-Hittner	CHD7 SEMA3E	8q12 721.11	90	Conotruncales Defectos septales CAV Anom. Arco aórtico
Cornelia de Lange	NIPBL	5p13.2	25	CIV CIA EP
Costello	HRAS	11p15.5	75	EP Displasia valvular
Holt-Oram	TBX5	12q24	75	CIA CIV ADVPT
LEOPARD	PTPN11	12q24	70-100	EP Defectos conducción
Neurofibromatosis	NF1	17q11.2	2	EP CIV CoAo
Noonan	PTPN11 KRAS SOS1	12q24 12p1.21 2p21	85	EP CIA CAV CoAo
Rubenstein-Taybi	CREBBP	16p13.3	30	DAP CIV CIA CoAo SVIH
Townes-Brocks	SALL1	16q12.1	25	TA TF CIV CIA
Adams-Oliver	ARHGAP31	3q13.33	20	TF Obstrucción tracto salida VI
Williams	ELN	7q11.23	60	EA supraválvular EP
Marfan	FBN1	15q21.1	80-100	Dilatación aórtica Prolapso valvular Disfunción ventricular
<b>Autosómico recesivo</b>				
Ellis Van Creveld	EVC	4p16	60	Defectos septales
Fryns	desconocido		50	CIV CIA
Keutel	MGP	12p12.3	70	EP
McKusick-Kaufman	MKKS	20p12	15-50	Defectos septales
Smith Lemli Opitz	DHCR7	11q13.4	45	CIA CIV ADVPT
Simpson-Golabi-Behmel	GPC3	Xq26.1	25	CIA CIV

Tabla 4. CC asociadas a diferentes entidades sindrómicas de origen monogénico (modificado de Goldmuntz<sup>23</sup>).

### 2.4.3 FACTORES AMBIENTALES

El origen de una parte de las CC también se ha puesto en relación con la presencia de diversos factores ambientales tanto maternos como de tipo infeccioso o tóxico. Su participación en la génesis de las CC ha podido ser demostrada en torno al 2% de las mismas<sup>137</sup>.

Su acción se cree que pueda deberse, no tanto a la afectación directa del material genético como a la interacción de los mismos con la expresión génica o al bloqueo de la acción de los productos derivados de estos genes cardiacos efectores. Así, en un trabajo reciente Lage *et al.*<sup>138</sup> muestran que los factores de riesgo genéticos y ambientales no parece que interaccionen sobre los mismos genes, aunque existe una “convergencia funcional” sobre proteínas que se encuentran en redes comunes que se encargan de controlar el desarrollo de determinados procesos de la formación cardiaca.

Diversos estudios, como el publicado en 2007 por Jenkins *et al.* para el *Council on Cardiovascular Disease in the Young* de la *American Heart Association*<sup>139</sup> y el *Baltimore-Washington Infant Study (BWIS)*<sup>140</sup> han evaluado distintos factores ambientales que contribuyen al desarrollo de CC, mostrando la contribución de cada uno a la génesis de los distintos defectos.

La tabla 5 muestra los principales factores exógenos y su relación con la aparición de CC

FACTOR	TIPO CC	CC (%)	RR
<b>Tóxicos</b>			
Etanol	Defectos septales Conotruncales	25-70	1,3-1,7
Tabaco	Defectos septales		1-3
Alcohol	Conotruncales		Variable
Marihuana	CIV EBSTEIN		1,9-2,4
Cocaína	VU Heterotaxia CIV		11,6
Disolventes orgánicos	Conotruncales (TGA, TF) SVIH CoAo EP ADVPT CAV EBSTEIN CIV		2,3-5,6
Herbicidas, insecticidas	Conotruncales		
<b>Fármacos</b>			
Ácido valproico	EP EA CoAo DAP	30	4,2
Fenitoína	CoAo DAP EP		
Trimetadiona	TGA TF SVIH	15-30	

Litio	EBSTEIN AT	33	7,7
Ácido retinoico	Conotruncales Anomalías de la aorta CIV	25	
Talidomida	Conotruncales (TF, TA) Defectos septales	30	
Indometacina	DAP		
Ibuprofeno	TGA CAV CIV VAB		1,86-4,1
Sulfasalacina	Varias CC		3,4
IECAs	CIA CIV EP DAP		3,7
Antidepresivo tri/tetracíclico	CIV		2,2
Paroxetina	CIV CIA		1,3-1,7
Sulfametoxazol-trimetoprim	Varias CC		2,1-4,8
<b>Factores infecciosos</b>			
Rubeola	CIV DAP Estenosis arterial periférica EP Displasia polivalvular Conotruncales	46-60	
Gripe, cuadros febriles	Conotruncales Lesiones obstructivas VD AT Lesiones obstructivas VI CoAo TGA Defectos septales		1,8-5,2
<b>Factores maternos</b>			
Diabetes mellitus	Defectos septales CoAo TGA Heterotaxia SVIH DAP	3-5	3-18
Lupus	Bloqueo AV completo	20-40	
Fenilcetonuria	TF CIV Obstrucción tracto salida VI DAP		6-15
Obesidad	Conotruncales SVIH Defectos septales		2-6,5
Estrés	Conotruncales		2,5
Mala historia reproductiva	CAV EBSTEIN TF CIA		1,5-5,6
Edad materna	TGA EBSTEIN		1,7-2,5

**Tabla 5.** Factores ambientales puestos en relación con la aparición de CC (modificado de Botto<sup>8</sup>).

Se ha demostrado que algunos productos químicos y sus metabolitos como el ácido retinoico, la isotretinoína o la bis-diamina pueden producir un daño en la cresta neural<sup>141</sup> e interferir con la normal migración de estas células produciendo defectos de los tractos de salida<sup>8</sup>. La persistencia en el tiempo de estos productos ha hecho que algunos trabajos hayan relacionado la aparición de anomalías congénitas con productos como el etretinato hasta 45 meses después de haber finalizado el tratamiento<sup>139</sup>.

Otros fármacos que se han puesto en relación con las CC son el sulfametoxazol-trimetoprim, la ampicilina, el ibuprofeno, los anticonvulsivantes, el litio o el metronidazol para el que algunos estudios muestran un aumento del riesgo de CC de hasta 6 veces<sup>140</sup>.

El *Collaborative Perinatal Project*<sup>142</sup> ha demostrado que los hijos de madres diabéticas, tienen hasta 3 veces más riesgo de presentar un defecto cardíaco, especialmente para algunos tipos de CC como los defectos septales en los que el riesgo puede aumentar hasta 20 veces<sup>139</sup>. La existencia de un control glucémico preconcepcional deficiente puede conducir a un estado de hiperglucemia durante la organogénesis capaz de producir una alteración del desarrollo a través de cambios celulares de carácter apoptótico o por el estrés oxidativo de los metabolitos producidos<sup>139,143</sup>. Niveles de HbA1c por encima del 10% pueden aumentar hasta 10 veces el riesgo de anomalías congénitas (heterotaxia, CC conotruncales, septales y obstrucción del tracto de salida del VI)<sup>8,139</sup>.

También se ha observado un mayor riesgo de CC en hijos de madres con fenilcetonuria. El *National Maternal PKU Collaborative Study*<sup>144</sup> mostró que los hijos de mujeres con niveles de fenilalanina en sangre por encima de 10 mg/dL presentaron un 8,7% de CC, disminuyendo si se conseguía mantener niveles bajos de metabolitos<sup>8</sup>.

En cuanto al lupus materno es conocida la relación con trastornos de la conducción cardíaca en forma de bloqueo atrio-ventricular, aunque no se ha conseguido demostrar un aumento de CC de tipo estructural<sup>139</sup>. Esto mismo también se ha observado para otras conectivopatías que cursan con presencia de anticuerpos anti-Ro como el síndrome de Sjögren<sup>145</sup>.

Diversos estudios también han puesto de manifiesto que cerca de la mitad de los fetos con síndrome alcohólico fetal presentan una CC (CIV, TF, CAV)<sup>146</sup> habiéndose relacionado con la existencia de un daño en el área cardíaca de la cresta neural<sup>147</sup>.

Factores infecciosos son también causa de CC. El más conocido es la rubeola, la cual se ha relacionado con la aparición de EP, TF o DAP. También se ha demostrado que la gripe y los cuadros febriles en madres gestantes durante el primer trimestre pueden aumentar cerca de 2 veces la posibilidad de aparición de CC (CoAo, CIV)<sup>8</sup>, aunque el uso de medicamentos para el

tratamiento de estas entidades pueden actuar como factores de confusión<sup>31</sup>. Nuevamente el mecanismo de aparición parece ser de carácter apoptótico sobre las células cardiacas<sup>148</sup>.

Otro factor como la raza parece que pueda influir en la génesis de las anomalías cardiacas, habiéndose observado cómo en la raza blanca son más frecuentes las lesiones de obstrucción del tracto de salida del VI, las conotruncales, el CAV y el EBSTEIN/DT, mientras que en la negra lo son las septales o la EP<sup>139</sup>.

Factores como el estrés materno y la mala historia reproductiva también se han puesto en relación con CC de tipo conotruncal, con un riesgo de 2,4 veces lo esperado en la población normal<sup>149</sup>.

La EM puede influir igualmente en el tipo de CC. El estudio BWIS mostró que en mujeres jóvenes de menos de 20 años son más frecuentes CC como la AT, mientras que en mayores de 30 años prevalecían la TGA y el EBSTEIN/DT. En mayores de 34 años se encontró un riesgo de 2,5 veces la aparición de VAB y 1,5 de CIA<sup>140</sup>.

En cuanto a la obesidad materna, algunos estudios han mostrado mayor riesgo de CC, especialmente las CC conotruncales aunque otros no han podido mostrar este efecto<sup>139</sup>. Factores de confusión como la posible coexistencia de diabetes o factores nutricionales pueden influir en estos resultados.

Por el contrario, diversos estudios han demostrado el efecto protector que determinadas sustancias como el ácido fólico tienen en la aparición de defectos cardiacos reduciendo hasta un 25-60% de los mismos en madres que utilizan suplementos vitamínicos durante la gestación, especialmente para CC conotruncales y para defectos septales<sup>8,139</sup>. Sin embargo, este efecto, no ha podido ser demostrado en todos los estudios realizados<sup>150</sup>.

## **2.5 DEFECTOS ASOCIADOS EN PACIENTES CON CC**

### **2.5.1 CROMOSOMOPATIAS**

Son numerosos los trabajos que han puesto de manifiesto la estrecha relación entre las CC y las CRX. Diversos estudios posnatales<sup>2,3,6,60,61,73,151-163</sup> han observado que en recién nacidos con CC es posible poner de manifiesto la existencia de una CRX en el 13,7% de los casos (rango 4,5-16,2%).

Con mucho, la CRX más frecuentemente encontrada fue la T21 (66,5%; rango 36-92%). Solo los estudios más recientes incluyen la evaluación de la DEL 22q11, suponiendo en algunos casos el 23% de las CRX diagnosticadas. La tabla A6 recoge de manera pormenorizada los datos ofrecidos por dichos estudios.



Sin embargo las cifras que ofrecen estudios realizados en series fetales<sup>14,66,77,91,164-185</sup> muestran una asociación mucho mayor, del 31,2% (rango 14,6-56,7%), posiblemente como consecuencia de la mayor tasa de IVE y de abortos espontáneos en fetos con anomalías cromosómicas, así como por la determinación sistemática en los últimos años de CRX estructurales no detectables con técnicas de estudio citogenético convencional como la DEL 22q11. Las CRX más frecuentes son la T21 (34,1; rango 17-67%) y la T18 (32,0%; rango 12-66%). La tabla A7 de los anexos muestra una revisión de los datos ofrecidos por dichas series.

Las diferencias que se muestran entre los diferentes trabajos pueden estar condicionadas por diversos aspectos. Por un lado la diferente distribución de las CC en cada serie, habida cuenta de la diferente relación de cada tipo CC con CRX<sup>118,171,177,184</sup>. También por la edad gestacional al diagnóstico, pues cuanto más precoz es el diagnóstico de la CC, mayor probabilidad de que exista una CRX asociada. Por último, puede existir un sesgo de selección en estudios realizados en centros terciarios<sup>118</sup>.

Esta elevada asociación de CRX en presencia de CC, especialmente en la población fetal, hace que muchos autores recomienden la realización de un estudio citogenético sistemático ante el diagnóstico de cualquier tipo de anomalía cardíaca<sup>14,165-168,173,175</sup>.

Tuuli *et al.*<sup>182</sup> apoyan su recomendación en un aumento estimado del riesgo de CRX en 47,2 veces ante el diagnóstico de una anomalía cardíaca. Otros como Raymond *et al.*<sup>173</sup> además justifican su realización en el hecho de que el riesgo de la técnica invasiva siempre es menor que el riesgo de CRX. Además, Moore *et al.*<sup>77</sup> en un amplio estudio de 1510 muestras genéticas de fetos con CC, recomiendan que el estudio citogenético incluya además en todos los casos el análisis de la DEL 22q11, ya que detectan esta alteración en un 3,1% de los fetos euploides, y en todo tipo de CC.

Las tablas A8-A25 recogen de manera detallada la relación entre CC y CRX en diversos estudios publicados para cada uno de los diferentes tipos de anomalías cardíacas.

## 2.5.2 ANOMALÍAS EXTRACARDIACAS

Las CC pueden presentarse de manera aislada, siendo la única malformación en un paciente. Sin embargo no es infrecuente que estos defectos coexistan con otras anomalías en otros órganos. Esta relación entre CC y AEC es ampliamente conocida y se ha descrito tanto en vida fetal como en series neonatales. En muchos casos, esta asociación deriva de la existencia de una base genética común<sup>186</sup>.

Diversas series pediátricas<sup>3,6,60,61,73,154,157,159,161,163,187,188</sup> han mostrado que el 22,8% (rango 7,8-48,2%) de los recién nacidos con CC van a presentar algún tipo de AEC pudiendo

encuadrarse el 5-57% de los casos en el contexto de algún tipo de entidad sindrómica<sup>23</sup>. Aunque no existe un predominio claro de ningún tipo de AEC, las que presentan una mayor prevalencia son aquellas que afectan al sistema ME y GU. La tabla A26 recoge la casuística de diversos trabajos sobre la presencia de AEC en recién nacidos con CC.

Sin embargo, los datos que ofrecen las series prenatales<sup>13,14,66,77,91,164,166,168,169,177-179,181,184,189</sup> muestran una asociación discretamente mayor del 31,7% (rango 17,5-64,6%). La explicación a este hecho radica nuevamente en la mayor tasa de IVE y de abortos espontáneos en fetos polimalformados. Tampoco en estas series se pone de manifiesto una especial predominancia de algún tipo de anomalía sobre las otras aunque las del SNC y GU afectan al 20-25% de los casos. La tabla A27 muestra una revisión de los datos ofrecidos por dichas series.

Las diferencias en las tasas que ofrecen los diferentes estudios pueden estar condicionadas por diversos aspectos, como la definición variable del término AEC, la contribución de las pérdidas fetales, siempre más frecuentes en diagnósticos precoces, y otros parámetros como el tipo de población estudiada o la experiencia y capacitación del explorador.

Finalmente las tablas A28-A44 recogen de manera detallada la relación entre CC y AEC en diversos estudios publicados para cada uno de los diferentes tipos de anomalías cardíacas.

### 2.5.3 ANÁLISIS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CC

#### DEFECTOS DEL SEPTO ATRIO-VENTRICULAR

Supone el 7,5% de todas las CC afectando a 3,5/10.000 recién nacidos vivos<sup>190</sup>.

En el desarrollo embrionario de los cojinetes endocárdicos se encuentran implicados un gran número de genes, proteínas reguladoras y factores transcripcionales<sup>108</sup>. Entre ellos se ha relacionado con alteraciones de CRELD1, DS-CAM, GATA4, GATA6, NKX2.5, TBX, ACTC1, HAND, TGF- $\beta$ , MEF2C, BMP2/4, FBN2, SOX4 y otros muchos, controlando cada uno diversos mecanismos a distinto nivel del proceso de desarrollo de las estructuras cardíacas implicadas<sup>33,108,191</sup>. La participación de esta gran cantidad de genes hace que también sean muchas las alteraciones cromosómicas que se han puesto en relación con el CAV.

Diversos estudios publicados<sup>14,61,66,67,73,76,118,158,162,169,171,173,174,177,178,181,182,184,192-203</sup> han mostrado la presencia de CRX en el 56,3% (rango 26-81%) de los pacientes con CAV correspondiendo las mayores tasas a estudios prenatales o posmortem.

La CRX más frecuentemente encontrada es la T21 (76,9%; rango 48-100%) seguida de la T18 (14,6%; rango 0-33%) y siendo infrecuente la DEL 22q11.

También se han descrito casos de CAV en familias con herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta, demostrando que también existen casos de esta CC de origen monogénico<sup>108</sup>. Los genes implicados parece que son AVSD2 en el cromosoma 3p25 (región crítica D3S1263 a D3S3495) y AVSD1 sin locus identificado<sup>191</sup>.

Por otro lado, diferentes trabajos<sup>3,13,14,61,66,76,91,161,177,179,181,184,188,192,196,197,201,202</sup> han demostrado la presencia de AEC en el 31,5% (rango 13,8-82,3%) de pacientes con esta CC. En torno al 7% de casos de esta CC puede formar parte de la expresividad de diversos síndromes como Holt-Oram, Ellis Van Creveld, Noonan, Smith Lemli Opitz, Cornelia de Lange, Goldenhar, VARTERL o CHARGE<sup>202</sup>.

También se ha descrito que la presencia de CRX era mucho más infrecuente en aquellos CAV disbalanceados y que suelen asociar algún otro defecto cardíaco frente a aquellos balanceados en los que el CAV es el único defecto cardíaco observado (15,8% vs. 58,5%)<sup>201</sup>.

## DEFECTOS DEL SEPTO INTERVENTRICULAR

Es la CC más común en la infancia afectando a 0,4-2,7/1000 recién nacidos vivos<sup>204</sup> y supone el 32% de los defectos cardíacos encontrados en el primer año de vida<sup>205</sup>.

La CIV puede originarse como consecuencia de una formación incompleta de la parte muscular del tabique interventricular o por una falta de fusión de la parte mesenquimal de los cojinetes endocárdicos y el septo conal. La base genética que subyace a los defectos septales implica a diversos genes entre los que destacan GATA4 y TBX5, aunque también se han descrito alteraciones en NKX2.5, TBX20, SOS1, TLL1 o ACTC1<sup>22,24,33,204</sup>, lo que sugiere que la activación transcripcional puede ser la responsable de estos defectos<sup>206</sup>. En los casos en los que forma parte de CC más complejas como las conotruncales, pueden participar otros como TBX1.

Diferentes estudios<sup>14,61,66,67,73,118,158,162,169,171,173,174,177,178,181,182,198,205,207,208</sup> han observado la presencia de un 19,3% (rango 7,0-82,6%) de CRX en pacientes con diagnóstico de CIV. El diagnóstico del defecto tras el diagnóstico de una CRX<sup>205</sup> y el cierre espontáneo de muchas CIV, tanto en vida fetal como en el neonato<sup>205</sup> pueden contribuir a las diferencias entre estudios pre y posnatales. El tipo de CRX descrita con mayor frecuencia es la T18 (47,1%; rango 0-100%), seguido de la T21 (23,2%; rango 0-53%).

En un estudio sobre una serie prenatal de 68 CIV, Paladini *et al.*<sup>205</sup> describen una tasa de CRX del 45%, principalmente T18 y T21. En este trabajo y otros como el de Axt-Fliedner *et al.*<sup>207</sup> se ha demostrado que aquellos defectos más pequeños presentan una asociación menor con CRX, mientras que cuando el tamaño del defecto era de más de 5 mm se llegaba a demostrar hasta un 75% de CRX. Asimismo, Meberg *et al.*<sup>161</sup> y Paladini *et al.*<sup>205</sup> también han demostrado

que aquellos defectos localizados en la porción de entrada del tabique o aquellos con mala alineación septal, acumulan mayor número de casos de CRX que aquellos de localización muscular o de salida (55,5% y 75% vs. 28,6% y 11,7% respectivamente).

Se sabe que la coexistencia de otras anomalías morfológicas también puede condicionar la existencia de una CRX. Gómez *et al*<sup>208</sup> muestran una tasa muy baja de CRX (1,2%), cuando se estudian defectos aislados.

En relación a la presencia de AEC en pacientes con CIV se ha estimado, según diferentes estudios<sup>3,13,14,61,66,91,161,177,179,181,188,205,207</sup>, en un 34,5% (rango 13,6-86,1%).

Esta asociación, se encuentra relacionada igualmente con el tamaño y la localización del defecto septal. Tegnander *et al*.<sup>181</sup> observaron que la presencia de CRX y AEC asociadas son más infrecuentes en los defectos de localización muscular frente a los perimembranosos y aquellos de mayor tamaño.

### SÍNDROME DE VENTRÍCULO IZQUIERDO HIPOPLÁSICO

Afecta a 0,1-0,25/1000 recién nacidos vivos<sup>209</sup>, suponiendo el 1% de las CC<sup>210</sup> y es uno de los defectos cardiacos con mayor letalidad contribuyendo al 25% de las muertes en pacientes con CC en la primera semana de vida<sup>210</sup>.

No existe un gen específico que origine esta CC aunque se ha puesto en relación con el gen JAM3 localizado en 11q23.3<sup>211</sup>, miembro de la familia de moléculas de adhesión, con los factores de transcripción NKX2, GJA1, TBX5, CBP, NOTCH1, pudiendo existir una base común con otras lesiones obstructivas del tracto de salida del VI como la CoAo o la EA valvular<sup>212,213</sup>. Estudios recientes han identificado regiones susceptibles localizadas en 2p23, 10q21 y 16p12<sup>212</sup>.

La incidencia de CRX en pacientes con esta CC según diferentes series publicadas<sup>14,61,66,118,158,162,169,171,173,177,178,181,184,198,209,214-221</sup> se estima en un 11,4% (rango 0-42,1%), siendo la X0 la más frecuentemente relacionada (43,9%; rango 0-50%). Además de la T18, T13, y T21 también se ha relacionado con otras CRX menos comunes como la trisomía 16q, trisomía 9, 46X i(Xq), dup12p, el síndrome de Turner con mosaicismo 45X/46XX/47XXX<sup>37</sup> y la delección 11q (síndrome de Jacobsen), en el que el 10% presentan esta CC<sup>222</sup>.

También se ha descrito asociado a síndromes monogénicos como el Smith-Lemli-Opitz, Noonan, Holt-Oram, Rubinsten-Taybi y otros<sup>223,224</sup>.

La asociación de esta CC con AEC no es muy frecuente, de modo que la mayoría de los casos suelen corresponder a formas aisladas. La tasa de AEC asociadas según diferentes series<sup>3,13,14,61,66,91,161,177,179,181,184,188,209,214-217,219-221</sup> se sitúa en un 19,0% (rango 0-71,4%), correspondiendo las cifras más elevadas a estudios que incluyen fetos con CRX.

## ATRESIA TRICÚSPIDE

Se trata de una CC poco frecuente que supone menos del 1% de las CC y afecta a 1/25.000 recién nacidos vivos<sup>190</sup>.

El mecanismo genético de esta CC todavía está sin aclarar, aunque se han postulado algunos genes como ZFPM2/FOG2, HEY2 o NFACT1<sup>225,226</sup>.

Las series publicadas<sup>14,61,66,118,158,162,171,181,184,198,227,228</sup> incluyen un número limitado de casos, por lo que los resultados son variables entre ellas. Por término medio se ha observado un 5,7% de CRX asociadas (rango 0-14,2%), siendo la T18 la más frecuente (356,4%; rango 0-50%).

Finalmente, las series revisadas<sup>3,13,14,61,66,179,181,184,227,228</sup> muestran una tasa de AEC del 24,3% (rango 12,9-50,0%).

## ANOMALÍA DE EBSTEIN / DISPLASIA TRICÚSPIDE

La displasia de la válvula tricúspide, incluyendo la anomalía de Ebstein, es una de las CC menos frecuentes, suponiendo menos del 1% de los defectos cardiacos y afectando a 1-5/200.000 recién nacidos vivos<sup>229</sup>.

Existe una gran heterogeneidad genética en esta malformación. Los genes GATA4, NKX2.5<sup>230</sup> se han descrito como implicados en su desarrollo.

La asociación con CRX es poco frecuente, situándose en diversas series<sup>61,66,118,158,162,171,178,181,184,198,231-234</sup> en torno a un 5,4% (rango 0-16,6%). La relacionada más frecuentemente es la T21 (70,4% (rango 0-100%). Dentro de las anomalías estructurales cromosómicas, se ha descrito las deleciones 1p36 y la 8p23.1.

La asociación de AEC en esta entidad es extremadamente rara, situándose en diversos trabajos<sup>3,13,61,66,181,184,231-234</sup> en un 8,3% (rango 0-23,8%).

## ESTENOSIS AÓRTICA

Las formas no severas de EA constituyen una de las CC más frecuentes, especialmente la forma valvular en la que la presencia de una válvula displásica bicúspide afecta a 4,6/1000 recién nacidos vivos, siendo la anomalía cardiaca más frecuente en adultos<sup>235</sup>.

La mayoría de las series revisadas<sup>14,61,66,73,118,158,162,173,178,181,184,198</sup> muestran unas tasas de CRX muy bajas, situándose por término medio en el 5,9% (rango 0-11,1%). El trabajo con mayor tamaño muestral que incluye 246 pacientes corresponde a una serie posnatal que muestra una frecuencia del 4,5%<sup>158</sup>. La más frecuentemente relacionada es la T18 (62,5%; rango 0-100%).

Esta CC es frecuente en CRX estructurales no numéricas como el síndrome de Williams-Beuren, en el que se ha implicado la alteración del gen de la elastina ELN.

La asociación de AEC para la EA se ha estimado en un 19,6% (rango 0-50%) según diferentes estudios<sup>13,14,61,66,161,181,184,188</sup>.

## ESTENOSIS PULMONAR

Las formas no severas de EP suponen, al igual que la CC anterior, una de las CC más frecuentes, constituyendo el 8-10% de los defectos cardiacos<sup>236</sup>.

Su asociación con CRX es muy rara, situándose en un 2,8% (rango 0-4,3%) en las series revisadas<sup>61,66,73,162,181</sup>. No existe dominancia de ningún tipo en concreto de CRX habiéndose descrito asociación con T13, deleciones 4p y 5p<sup>236</sup>. También se ha puesto de manifiesto la presencia frecuente de esta CC en CRX estructurales no numéricas como el síndrome de Noonan, LEOPARD y cardio-facio-cutáneo, en los que se han demostrado alteraciones de los genes de la vía RAS/MAPK como PTPN11, SHP-2 y otros<sup>129</sup>.

Por último, la asociación con AEC en diferentes series<sup>13,61,66,161,181</sup> es del 24,3% (rango 19,7-62,5%), correspondiendo el trabajo con mayor asociación a un estudio posmortem<sup>13</sup>.

## COARTACIÓN DE AORTA

Se trata de una de las CC más frecuentes, suponiendo cerca del 7% de los defectos cardiacos<sup>237</sup> y afectando a 1/2500 recién nacidos vivos<sup>238</sup>.

Estudios animales han demostrado lesiones similares en mutaciones que afectan al gen HEY2<sup>239</sup>, así como un exceso de expresividad de los genes de colágeno tipo I y III, que conlleva una alteración en la cantidad de músculo liso en la zona del istmo aórtico<sup>240</sup>. También se han identificado alteraciones en múltiples loci incluyendo 2p, 6q, 10q y 16p para lesiones obstructivas del tracto de salida del VI incluyendo la CoAo y el SVIH<sup>33</sup>.

La asociación con CRX se sitúa en un 14,9% (rango 0-48,2%) según diversas series<sup>14,61,66,67,73,118,158,162,169,171,173,178,181,184,198,241-248</sup>. Los estudios posnatales muestran tasas de asociación más bajas, en torno al 5-12%, con un 7,4% en la serie más amplia que agrupa 435 pacientes. Sin embargo las series fetales muestran cifras entre el 15 y el 50%. La CRX más frecuentemente relacionada es la X0 (44,7%; rango 0-100%). También se ha descrito asociaciones con la T21, T18 y T13.

Con respecto a la asociación de AEC, diversas series<sup>3,13,14,61,66,161,181,184,188,243,245,246,248</sup> la sitúan en un 17,5% (rango 0-40%). Las series con mayor casuística muestran una tasa de asociación de AEC en torno al 10-15% en fetos euploides. Cuando se incluyen las AEC de fetos con CRX las cifras ascienden hasta el 30%.

## ATRESIA PULMONAR /ESTENOSIS CRÍTICA CON SEPTO INTERVENTRICULAR ÍNTEGRO

Se trata de una CC poco frecuente y de carácter heterogéneo, que supone un 1-3% de los defectos cardíacos en recién nacidos llegando hasta un 5% en series fetales<sup>249</sup> y afectando a 4,2/100.000 recién nacidos vivos<sup>250</sup>.

Existen muy pocos estudios que hayan evaluado la base genética de esta entidad. En modelos animales, algunos autores han postulado un déficit en la expresión de conexina 43<sup>251</sup>, y otros han encontrado un patrón de herencia autosómico dominante<sup>222</sup> o recesivo<sup>252</sup>.

La existencia de CRX es muy baja, del 2,8% (rango 0-12,5%) en las diferentes series<sup>91,118,158,162,171,177,178,181,184,249,253-258</sup> revisadas. La serie mayor corresponde a un estudio posnatal que recoge 210 casos con una tasa del 1,4%. Las series prenatales tienen una casuística más limitada y muestran cifras algo mayores que pueden llegar hasta el 10%. La CRX más frecuentemente relacionada es la T21 (44,5%; rango 0-100%). Se ha documentado algún caso DEL 22q11, que asociaba anomalías del árbol pulmonar en forma de colaterales aorto-pulmonares<sup>259</sup>.

Con respecto a la asociación de AEC, según diferentes trabajos<sup>3,13,14,177,181,184,249,254-258</sup> se sitúa en un 14,9% (rango 0-33,3%).

## TRANSPOSICIÓN DE LAS GRANDES ARTERIAS

Se caracteriza por la existencia de una discordancia ventrículo-arterial con concordancia atrio-ventricular. Se trata de una CC que supone el 5-7% de los defectos cardíacos con una incidencia de 2-5/10.000 recién nacidos vivos<sup>260</sup>.

Se han descrito diversos genes implicados en la aparición de esta CC entre los que se encuentran PROSIT240 en 12q24, CFC1 en 2q21, ZIC3, NKX2.5 y NODAL<sup>261,262</sup>.

La mayor parte de las series tanto prenatales como posnatales muestran una relación prácticamente ausente con CRX. Los trabajos revisados<sup>14,61,66,73,118,158,162,171,178,181,182,184,198,263,264</sup> muestran un incidencia de CRX del 2,0% (rango 0-13,3%). La serie mayor que engloba 978 casos es un estudio posnatal con una tasa de de menos del 1%<sup>158</sup>. Se han descrito casos de T21 o T18 y a diferencia del resto de CC conotruncales, la presencia de DEL 22q11 es excepcional.

Finalmente, la presencia de AEC en la TGA se sitúa en un 18,5% (rango 10,0-28,5%), según diversas series<sup>3,13,14,61,66,91,161,181,184,188,263,264</sup>.

## TRANSPOSICIÓN CONGÉNITAMENTE CORREGIDA DE LAS GRANDES ARTERIAS

Se caracteriza por la existencia de una doble discordancia tanto atrio-ventricular como ventrículo-arterial. Es una entidad muy poco frecuente que supone el 1,1% de las CC y que afecta a 2/100.000 recién nacidos vivos<sup>265</sup>.

Las tasas de CRX son prácticamente nulas (0,6%; rango 0-1,8%) en todos los trabajos<sup>66,118,158,171,178,263,265-267</sup>, siendo esporádicos los casos de CRX descritos en la literatura.

La presencia de AEC en esta entidad también es esporádica, de modo que la mayoría de las series publicadas<sup>66,181,184,265,266</sup> muestran que esta CC suele tener una presentación aislada (6,4%; rango 0-13,3%).

### TETRALOGÍA DE FALLOT

Supone un 3,5-7% de los defectos cardiacos en recién nacidos, afectando a 1/3600 recién nacidos vivos<sup>268</sup>.

Se trata de una CC heterogénea que engloba diversas entidades que van desde la forma clásica con EP hasta formas más graves de obstrucción al flujo de salida del VD llegando incluso a la situación más severa en la que existe una atresia valvular pulmonar, así como una última entidad que suele asociarse a la TF y que se caracteriza por una ausencia de la válvula pulmonar.

Como en la mayoría de CC, no existe un gen específico responsable en su génesis. Se han identificado mutaciones en ZFPM2/FOG2 en 8q23, NXK2.5 en 5q34-q35, JAG1 en 20p12 y JARID2 en 6p24.<sup>22,269</sup>

Según diferentes series<sup>14,61,66,67,73,118,158,162,169,171,177,178,181,182,184,198,263,264,268,270-284</sup>, la incidencia de CRX se sitúa en un 19,7% (rango 10,8-50,0%) siempre más elevado en estudios prenatales (30%), frente a los posnatales, describiéndose un 10% en la serie posnatal más amplia que recoge 1200 pacientes con esta CC<sup>158</sup>. Las CRX más frecuentemente encontradas son la DEL 22q11 (39,9%; rango 9-95%) y la T21 (18,7%; rango 0-80%). Sin embargo, la heterogeneidad de esta CC hace que los resultados varíen de unas series a otras dependiendo también de los tipos de TF incluidos en el estudio. Se ha observado que las variantes que presentan una mayor prevalencia de CRX son la AP con CIV y TF con AVP mostrando tasas en torno al 40%<sup>276-278</sup>. Estas variantes son además las que más se relacionan con la presencia de DEL 22q11<sup>118,271</sup> (TF-EP 6%, APCIV 32%, AVP 64%)<sup>285</sup>, siendo además especialmente frecuente en aquellos casos en los que hay una hipoplasia de timo o coexisten anomalías de la lateralidad del arco aórtico o de su patrón de ramificación y/o en las anomalías del desarrollo del árbol pulmonar (arco aórtico derecho, arteria subclavia derecha aberrante, anomalías del cruzamiento o de la confluencia de las ramas pulmonares, presencia de colaterales aortopulmonares, hipoplasia extrema del tronco pulmonar o sus ramas que dificulte su correcta visualización, así como la ausencia de ductus arterioso)<sup>269,271</sup> lo cual puede reflejar la existencia



de un mecanismo genético distinto con un momento en la alteración morfológica también diferente.

Los distintos estudios revisados<sup>3,13,14,61,66,91,161,177,179,181,184,263,264,268,270,272,273,275-280,283,284,286</sup> muestran una asociación de AEC en esta CC del 42,5% (rango 0-75%). Nuevamente, la diversidad del espectro anatómico de la TF hace que las cifras publicadas en las distintas series varíen en función de los subtipos que se hayan analizado, además del momento de estudio y la inclusión de los fetos con algún tipo de CRX. En relación a la TF con AVP, aunque algunos autores<sup>276,284</sup> muestran una asociación próxima al 50%, otros no han observado AEC asociadas<sup>277</sup>.

### **DOBLE SALIDA DEL VENTRÍCULO DERECHO**

Es una CC que supone el 1-3% de los defectos cardíacos<sup>287</sup>, afecta a un 0,46% en vida fetal<sup>288</sup> y a 1,57/10.000 recién nacidos vivos<sup>289</sup>.

Al igual que la TF se trata de una entidad heterogénea bajo la que se agrupan una serie de defectos que tienen como denominador el origen común de ambas arterias, aorta y pulmonar, en el VD. Esta heterogeneidad hace que no exista un gen preferencial como causa de la malformación, aunque se ha puesto en relación con alteraciones en CFC1 localizado en 2q21, gen que codifica para proteínas extracelulares que son esenciales para el establecimiento de la asimetría derecha-izquierda<sup>22,287</sup>. También se ha relacionado con CRX y con CAV1 en 7q22q31 y en modelos animales con muchos otros (GATA4, SOX11, ECE-1, ECE-2, CITED-2,...)<sup>269,287</sup>. Esta variedad de alteraciones genéticas hacen pensar que la DSVD sea una vía final común de múltiples alteraciones en el desarrollo de los tractos de salida. También se ha puesto especialmente en relación en casos de madres diabéticas<sup>287</sup>.

Según diversos estudios<sup>14,66,67,118,158,162,171,177,178,181,184,263,264,287,288,290-293</sup>, la prevalencia de CRX es variable, posiblemente por la heterogeneidad de la CC o la dificultad en su diagnóstico o precisión diagnóstica, situándose en un 25,4% (rango 12-100%). Las más frecuentes son la T18 (37,6%; rango 0-100%) y la T13 (19,1%; rango 0-50%). En estos casos, la CC suele acompañarse de otras anomalías cardíacas asociadas, preferentemente en forma de hipoplasia de cavidades izquierdas<sup>287</sup>. También es frecuente la DEL 22q11 suponiendo un 11-47% de las CRX encontradas.

La DSVD es una de las CC conotruncales con mayor asociación de AEC. Las series revisadas<sup>3,13,14,66,91,177,179,181,184,188,263,264,287,288,290,293</sup> muestran un 52,8% (rango 0-73,3%).

## TRONCO ARTERIOSO COMÚN

Supone el 1-1,5% de los defectos cardíacos y afecta a 0,3-0,5/10.000 recién nacidos vivos<sup>294</sup>.

La etiología genética de esta entidad no está perfectamente establecida aunque en modelos animales en ratones se han descrito alteraciones en PAX3 y *Conexina43*<sup>295</sup>. Como en otras CC conotruncales pueden existir alteraciones en CFC1 y cuando se asocia con la DEL 22q11 el gen afectado parece ser TBX1<sup>33</sup>.

La prevalencia de CRX en los pacientes con TA, según diferentes series<sup>14,66,118,158,162,171,177,178,184,198,263,264,296,297</sup>, se encuentra en un 14,8% (rango 4,4-77,8%). En las series posnatales, la más amplia<sup>158</sup> de 227 pacientes muestra un 4,4%, mientras que en las prenatales alguna llega hasta un 77,8% de aneuploidías. La más frecuentemente relacionada es la DEL 22q11 (55,9%; rango 43-100%), suponiendo un 3-10% de las CC en pacientes con esta delección<sup>294</sup>.

Aunque las formas más frecuentes de TA son los tipos A1 y A2 de Van Praagh, se ha observado una asociación frecuente del tipo A3 con la DEL 22q11<sup>298</sup>, aunque también se han relacionado con la presencia de anomalías de la válvula truncal, del árbol pulmonar<sup>298</sup>, anomalías del arco aórtico, ausencia de timo o AEC asociadas<sup>297</sup>.

Con respecto a la presencia de AEC, diversas series<sup>3,13,14,66,177,181,184,188,263,264,296,297</sup> cifran esta asociación en un 34,9% (rango 0-75%).

## INTERRUPCIÓN DEL ARCO AÓRTICO

Se trata de una CC conotruncal en la que su origen viene determinado por un desplazamiento posterior del septo conal y que se caracteriza por la existencia de una solución de continuidad entre dos segmentos adyacentes del arco aórtico<sup>299</sup>. Supone el 1,5% de las CC y afecta a 0,2-0,58/10.000 recién nacidos vivos<sup>27</sup>.

Existen 3 diferentes tipos dependiendo del lugar anatómico de la interrupción, siendo el más frecuente el tipo B en el que se sitúa entre la arteria carótida común izquierda y la subclavia izquierda, que supone en torno al 71% de las mismas. La tipo A, entre el ductus arterioso y la subclavia izquierda engloba el 25% y el resto (4%) corresponden a la tipo C en la que la interrupción se sitúa entre la carótida izquierda y el tronco braquiocefálico<sup>300</sup>. En todas ellas la presencia de una CIV asociada en casi una constante<sup>301</sup>.

En modelos animales en ratones se ha puesto en relación con mutaciones en los genes ET-1, ECE-1 y ETA<sup>295</sup>, aunque cuando existe una DEL 22q11, el gen implicado parece ser TBX1<sup>33</sup>.

Según diferentes series<sup>158,162,184,198,299,300,302-307</sup>, la incidencia de CRX se sitúa en el 26,6% (rango 5,8-69,2%). La más habitual es la DEL 22q11 (87,4%; rango 0-100%), aunque también se han descrito otras como la T18, T21, la deleción 4q21q25, la deleción 8p23 y trisomía 5q31q35<sup>308</sup>.

La presencia de CRX es mucho más frecuente en la tipo B, especialmente en forma de DEL 22q11<sup>303,306</sup> a diferencia de lo observado para los tipos A y C<sup>304,309</sup>. La explicación a estos hallazgos se encuentra en que los diferentes segmentos del arco aórtico proceden de diferentes arcos faríngeos y, por tanto, se encuentran controlados por diferentes genes. El arco distal deriva del IV arco branquial, mientras que la zona ístmica lo hace de la aorta dorsal<sup>304</sup>. Esto hace que la DEL 22q11 sea casi exclusiva del tipo B, mientras que cuando existen otras CRX, suelen darse en los otros 2 tipos<sup>307</sup>.

Con respecto a la asociación de AEC, Los pocos trabajos publicados al respecto<sup>300,306,307</sup> muestran una asociación del 48,3% (rango 25,0-55,5%), fundamentalmente en las de tipo B.

## ISOMERISMOS

También denominados síndromes de heterotaxia, se caracterizan por una disposición anómala de las vísceras con respecto al eje izquierda-derecha pudiendo presentar distintos tipos de anomalías cardíacas, vasculares y viscerales. En esta entidad, los órganos suelen adoptar en ambos lados corporales una morfología y disposición similar a la de uno de ellos y por ello se clasifican en isomerismos derecho e izquierdo, en función del lado que remeden. Los defectos cardíacos suelen ser más frecuentes y más severos en el isomerismo derecho<sup>310</sup>. Se trata de una entidad rara que supone el 0,8% de los defectos cardíacos<sup>310</sup>.

Se han identificado distintos genes implicados en la génesis de los isomerismos, como ZIC3 en Xq26, CFC1 en 2q21, ACVR2B en 3p21.3-p22 y LEFTYA en 1q42.<sup>122</sup>

La presencia CRX es infrecuente, situándose en un 2,4% (rango 0-10,3%) según diferentes trabajos<sup>91,118,162,169,178,184,310-314</sup>. La más frecuente observada fue la T18 (43%; 0-100%), aunque también se han descrito casos de T13, DEL 22q11 y otras anomalías estructurales cromosómicas en forma de inversiones, traslocaciones y deleciones cromosómicas<sup>311</sup>.

## VENTRÍCULO ÚNICO

Se trata de una entidad caracterizada por la presencia de tres cámaras cardíacas, dos de ellas auriculares ("*cor triloculare biatriale*"), las cuales conectan mediante una o dos válvulas atrio-ventriculares con una única cámara ventricular, siendo además frecuente la existencia de una cámara ventricular accesoria<sup>315</sup>. Se trata de una entidad muy heterogénea en la que existen

además distintos patrones anatómicos en función del número de entradas a la cámara ventricular y la disposición espacial de los tractos de salida.

La presencia de CRX en esta CC es muy rara, situándose en un 7,4% (rango 0-21%), según diferentes series<sup>14,61,66,118,158,162,177,178,181,184,198,316</sup>. Los estudios con mayor asociación corresponden a series prenatales con reducida casuística. La CRX más frecuente es la T18 (89%; rango 0-100%).

Finalmente, en relación a la presencia de AEC, diferentes trabajos<sup>13,14,61,66,161,177,181,184,316</sup> muestran una asociación del 32,1% (rango 0-70%).

## **ANOMALÍAS DE LA LATERALIDAD DEL ARCO AÓRTICO**

Bajo este término se agrupan una serie de situaciones caracterizadas por una disposición anómala del arco aórtico con respecto a la tráquea. Si la disposición habitual es aquella en la que el arco se sitúa a la izquierda de la tráquea y por tanto rodeando el bronquio principal izquierdo, en este grupo se incluyen aquellas formas en las que el arco se dispone a la derecha de la tráquea, quedando esta última entre aquel y la arteria pulmonar. Se encuentran incluidas diversas formas como el AAD con salida especular de los troncos supraaórticos y aquellas formas que forman un anillo vascular por la existencia de una estructura vascular retrotraqueal como son el AAD con arteria subclavia izquierda aberrante y el doble arco aórtico. Supone menos del 1% de las CC operables y afecta a menos de 1/1000 gestaciones<sup>317</sup>.

La asociación con CRX se encuentra en el 17,1% (rango 0-31,5%), según diferentes series<sup>317-323</sup>, correspondiendo las menores tasas a aquellos trabajos en los que se estudian solo los casos de anillo vascular. La forma de AAD con salida especular de los troncos supraaórticos suele asociar otros defectos cardiacos, sobre todo CC conotruncales y es por tanto la más que se asocia CRX, sobre todo la DEL 22q11 (55,5%; rango 0-75%).

Aunque lo habitual es que esta CC se presente de manera aislada, diferentes series<sup>317-319,321-323</sup> han mostrado una asociación de AEC en un 24,6% (rango 12,6-33,3%). Al igual que ocurría con la presencia de CRX, la forma de AAD con salida especular de los troncos supraaórticos es la variedad que con más frecuencia presenta AEC<sup>323</sup>.

## **2.6 IMPORTANCIA DEL CONSEJO GENÉTICO EN CC**

Tal y como acaba de ser expuesto, habida cuenta del origen genético de las CC y de la alta asociación de éstas con los distintos tipos de CRX, el consejo genético en pacientes con diagnóstico de CC resulta de suma importancia.

La realización de un estudio detallado de la historia familiar, la revisión y análisis exhaustivo de los hallazgos ecográficos así como el planteamiento de la realización de un

análisis cromosómico y/o genético son los pilares sobre los que se asienta el consejo parental ante el hallazgo de una CC de modo que la información recabada permite cumplir 4 objetivos básicos<sup>5,31,125</sup>:

1. Intentar comprender el origen etiológico de la CC y discutir las técnicas de análisis complementarias que puedan llevarse a cabo, incluyendo las de estudio citogenético.
2. Informar sobre el pronóstico a corto y largo plazo de la CC haciendo especial hincapié en la repercusión que puede existir sobre la vida del paciente.
3. Discutir, informar y ofertar la posibilidad de interrupción de la gestación.
4. Asesorar sobre los riesgos de recurrencia. En general, existe mayor riesgo cuando concurre algún antecedente de hijo afecto, más que cuando el portador de la CC es algún hermano. En el caso de progenitores afectados, el riesgo es mayor cuando es la madre la que presenta el defecto cardíaco. Estas premisas en cualquier caso no deben generalizarse a todas las entidades debido al propio origen de las CC.

## 2.7 TÉCNICAS DE ESTUDIO CITOGENÉTICO

En la actualidad disponemos de diferentes técnicas que permiten la obtención de material fetal para el estudio citogenético. Las técnicas de uso más común incluyen la BVC, la amniocentesis y la cordocentesis. Todas éstas son pruebas cuyo carácter invasivo conlleva ciertas complicaciones entre las que se encuentra el riesgo de pérdida fetal, por lo que su indicación ha de ser valorada cuidadosamente por el especialista y en todo caso ser consensuada con los padres.

Aunque la tasa de pérdidas fetales asociadas a estos procedimientos invasivos se encuentra condicionada por factores como el tipo de técnica utilizada, la EG a la que se realice o la experiencia de la persona que la realizan la mayoría de estudios muestran cifras que oscilan entre el 0,2% y el 8,8%<sup>324-328</sup>.

## ESTUDIO NO INVASIVO DE DNA FETAL EN SANGRE MATERNA

El aislamiento de células fetales en sangre materna a inicios de los 70 creó grandes expectativas a la hora de lograr un diagnóstico citogenético no invasivo que evitase las complicaciones inherentes a las técnicas tradicionales. No obstante, la escasa cantidad de estas células junto con el hecho de que su presencia puede ser detectada en la madre durante varios años hacen que este método no sea apto para el estudio del cariotipo fetal<sup>329</sup>. Sin embargo, Lo *et al.*<sup>330</sup> aislaron DNA fetal libre, más abundante (10% del DNA en plasma materno)<sup>331</sup> y que no

persiste mas allá de 2 horas tras el parto. Además se ha demostrado que este DNA contiene el genoma fetal completo<sup>332</sup>.

Para esta técnica, los estudios publicados en la literatura arrojan una sensibilidad en el cribado de la T21, T18 y T13 del 99%, 98% y 89% con una tasa de falsos positivos de 0,1%, 0,1% y 0,4% respectivamente<sup>333,334</sup>. El análisis de otras alteraciones cromosómicas incluyendo traslocaciones o deleciones e incluso anomalías monogénicas se encuentran actualmente en estudio.

La gran cantidad de DNA materno que interfiere en el análisis y las características del DNA fetal hacen que los resultados no sean todavía contundentes. El alto coste de la técnica limita igualmente su desarrollo. Sin embargo, el uso de modelos de secuenciación de nueva generación (secuenciación masiva paralela dirigida, polimorfismos nucleótidos, DNA metilado, PCR digital, test RNA)<sup>333</sup> puede ofrecer mejores resultados en un futuro.

Por ello, la técnica no puede considerarse a día de hoy como un elemento para el diagnóstico de CRX, sino como una prueba de screening cuya sensibilidad es mayor que el cribado combinado del I trimestre mediante EM, marcadores bioquímicos y ecográficos (90% vs. 99%) permitiendo una reducción significativa en el número de falsos positivos y por tanto de pruebas invasivas innecesarias (0,1% vs 3,4%)<sup>334</sup>. Solo el tiempo dirá si esta técnica podrá sustituir algún día a las pruebas invasivas de diagnóstico citogenético<sup>333</sup>.

## **ESTUDIO DE ALTERACIONES SUBMICROSCÓPICAS (ARRAY-CGH)**

La utilización reciente de métodos de estudio genético de alteraciones submicroscópicas ha permitido identificar microdeleciones/duplicaciones de regiones relacionadas con diferentes anomalías morfológicas incluyendo las CC<sup>24</sup>. Se sabe que el uso de técnicas como el array-CGH (*Comparative Genomic Hybridization*) permite el diagnóstico de alteraciones cromosómica en forma de variaciones en el número de copias (CNV) con un nivel mínimo de 50-200 kilobases comparado con las técnicas tradicionales de bandeado cuyo límite inferior está en los 3-10 millones de pares de bases, lo cual permite hasta un 3,6% más de diagnósticos que lo ofrecido por las técnicas clásicas<sup>335</sup>. Aún así, los resultados ofrecidos por diferentes series resultan dispares. Faas *et al.*<sup>336</sup> observaron un 16% de anomalías submicroscópicas en 38 fetos euploides con anomalías estructurales. Sin embargo, Schou *et al.*<sup>337</sup> no muestran ningún caso en su población de 100 fetos con TN>p99, o Huang *et al.*<sup>338</sup> solo observan un 1,5% de anomalías, pero ninguna de ellas clínicamente significativas. Un metaanálisis reciente publicado por De Wit *et al.*<sup>339</sup> en 2014 sobre 18 estudios con 220 pacientes pone de manifiesto que el diagnóstico de este tipo de

anomalías submicroscópicas resulta más frecuente cuando existen anomalías morfológicas asociadas (9,1% vs. 0,2%).

A pesar de este incremento en la detección de anomalías genéticas, la técnica array-CGH presenta todavía a día de hoy una serie de limitaciones importantes como son la imposibilidad de detectar reordenamientos cromosómicos equilibrados, poliploidías completas, presencia de mosaicismos por debajo del 20-30% de la población celular, mutaciones de genes, así como la detección de variaciones en el número de copias de significado incierto, como anomalías no descritas previamente y por tanto con un patrón fenotípico no conocido<sup>340</sup>.

## 2.8 EVOLUCIÓN DE LAS CC

### INTERRUPCIÓN DE LA GESTACIÓN

Ya se ha puesto de manifiesto la enorme repercusión de las CC sobre el pronóstico perinatal. La severidad de las mismas y el impacto sobre la calidad de vida hace que ante su diagnóstico muchos padres opten por la interrupción del embarazo.

La evolución y la experiencia en el diagnóstico prenatal así como la implementación de programas de cribado de CRX han permitido realizar un número cada vez mayor de diagnósticos y además a edades gestacionales cada vez más tempranas<sup>341</sup>. El diagnóstico temprano permite dar explicación a muchas pérdidas fetales espontáneas, pero también implica asumir una prevalencia mayor de CC, condiciona un aumento notable de la tasa de IVE por CC en aquellos países en los que ésta se contempla, e incluso puede condicionar un cambio en el espectro de las CC al nacimiento.

Sin embargo, a diferencia de lo que pudiera interpretarse inicialmente, la prevalencia de CC en los recién nacidos ha aumentado<sup>5</sup>. El avance en la detección prenatal y el progreso tecnológico han permitido mejoras en la morbi-mortalidad neonatal especialmente cuando se realiza un diagnóstico intraútero<sup>341,342</sup>.

La tabla A45 muestra la evolución y pronóstico perinatal de las CC diagnosticadas prenatalmente en diversos trabajos publicados<sup>66,91,166,174,177-179,183,184,263,264,341</sup>. Las tasas de IVE se sitúan en un 21,8% (rango 7,2-79,2%), correspondiendo las cifras mayores a estudios con diagnósticos realizados a edades gestacionales más tempranas, momento en el que, por otro lado, las CC detectadas suelen ser las más expresivas, más severas y con mayor asociación de AEC y CRX.

En la tabla 6 se muestra la tasa de IVE que ofrecen diferentes estudios para cada CC.

CC	IVE (%)
CAV <sup>196,343</sup>	58,6
CIV <sup>207,208</sup>	6,1
SVIH <sup>216,219</sup>	51,0
AT <sup>227,228</sup>	29,7
EBSTEIN/DT <sup>233,344</sup>	25,8
EA <sup>66,178</sup>	14,2
CoAo <sup>244,248</sup>	32,8
APSI <sup>257,345</sup>	32,9
TGA <sup>66,178</sup>	21,1
TccGA <sup>265,266</sup>	25,0
TF <sup>268,279</sup>	41,8
DSVD <sup>292,293</sup>	25,0
TA <sup>297,346</sup>	32,8
IAA <sup>303,305</sup>	29,6
ISOMERISMO <sup>312,314</sup>	46,5
VU <sup>66,177</sup>	23,3
AAD <sup>317,323</sup>	17,1

**Tabla 6.** Tasa de IVE según el tipo de CC.

La severidad de la CC también condiciona una mayor tasa de IVE, por lo que las mayores cifras las observamos en defectos como al CAV o el SVIH a diferencia de otras más como la CIV o el AAD.

## PRONÓSTICO DE LA GESTACIÓN

Una vez excluidas las IVE, las pérdidas fetales observadas en diferentes series (tabla A45) suponen el 6,9% (rango 0-15,7%), mientras que las tasas de mortalidad neonatal y supervivencia se sitúan en un 18,6% (rango 9,4-62,1%) y un 74,6% (rango 24,1-90,0%) respectivamente. Como puede observarse, la tendencia de estos estudios muestra unos resultados mejores a medida que se avanza en la línea temporal.

Por último el pronóstico perinatal resulta diferente para cada CC. Se han observado tasas elevadas de pérdidas fetales en algunas como el EBSTEIN/DT mientras que en otras como como la IAA o la TGA la mortalidad intrauterina es muy baja. Del mismo modo existen notables diferencias en la mortalidad neonatal, siendo mayor en CC con circulación de tipo univentricular como el SVIH o el VU y muy baja en otras como el AAD o la CIV. Todo esto condiciona que la supervivencia sea mayor en aquellas con menor distorsión de la anatomía o repercusión funcional.

La tabla 7 recoge los datos ofrecidos por diferentes series prenatales en relación al pronóstico perinatal de las diferentes CC.



CC	PF (%)	MN(%)	Sv(%)
CAV <sup>177,194,202,218,343</sup>	14,6	21,8	63,6
CIV <sup>177,178,207,208</sup>	1,4	5,5	93,1
SVIH <sup>216-218,220</sup>	4,3	40,4	55,3
AT <sup>227,228</sup>	5,9	3,9	90,2
EBSTEIN/DT <sup>232,233,344</sup>	22,9	28,5	48,5
CoAo <sup>66,178,246</sup>	4,0	24,6	71,4
APSI <sup>66,345,347</sup>	2,7	15,2	82,1
TGA <sup>66,178,348</sup>	1,6	11,9	86,5
TccGA <sup>66,178,266,267</sup>	1,2	5,0	93,8
TF <sup>66,178,272,275,279</sup>	4,5	15,9	79,6
DSVD <sup>66,292,293</sup>	9,1	16,7	74,2
TA <sup>296,297,346</sup>	6,3	21,4	72,2
IAA <sup>304,305,307</sup>	1,5	16,1	82,4
ISOMERISMO <sup>178,312,349</sup>	5,5	22,1	72,4
VU <sup>178,316</sup>	0	33	67,0
AAD <sup>320,323</sup>	0	2,0	98,0

**Tabla 7.** Pronóstico perinatal de los diferentes tipos de CC.

## **3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



### 3.1 HIPÓTESIS

Se ha demostrado que aunque el origen de las CC es mayoritariamente multifactorial, sustentado en una base genética sobre la que interfieren distintos factores ambientales, en una elevada proporción es posible identificar una CRX responsable de la génesis del defecto cardíaco.

Por otro lado, también se ha puesto de manifiesto que las CRX presentan una expresividad fenotípica variable.

Además, la repercusión que cada una de estas situaciones, CC y CRX, tiene sobre el pronóstico perinatal hace que su coexistencia contribuya de manera considerable al empeoramiento del mismo. Por este motivo, tradicionalmente se ha venido recomendando de manera sistemática la realización de pruebas invasivas para el estudio del cariotipo fetal ante el diagnóstico de una CC. Sin embargo, es sabido por un lado que la tasa de complicaciones de estas pruebas invasivas no es despreciable y por otro, que la asociación con CRX no es uniforme entre los distintos grupos de CC.

Por todo ello, se plantea la hipótesis de que el asesoramiento de los padres tras el diagnóstico prenatal de una CC, incluyendo la recomendación de realizar un estudio citogenético fetal, debe estar sustentado en criterios individualizados, más allá de ser una recomendación de carácter universal.

### 3.2 OBJETIVOS

En base a esta hipótesis, los objetivos de este estudio serán:

1. Analizar la prevalencia y tipo de CRX asociadas en los fetos diagnosticados de CC.
2. Estudiar la presencia y tipo de AEC asociadas en fetos con CC.
3. Establecer si la asociación de CRX en fetos con CC puede verse condicionada por la coexistencia de AEC, tanto de manera global como en cada grupo de CC.
4. Analizar si la evaluación ecográfica de la anatomía intracardiaca en diversas CC puede resultar de ayuda para predecir la asociación de CRX y CC.
5. Estudiar el pronóstico perinatal de los fetos con diagnóstico de CC.
6. Evaluar la influencia de las CRX en el pronóstico perinatal de los fetos con diagnóstico de CC.



## 4 MÉTODOS



## 4.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se ha llevado a cabo un estudio longitudinal retrospectivo en la Unidad de Medicina Fetal-SAMID (Salud Materno-Infantil y del Desarrollo) del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid, de acuerdo con los datos que se han ido recogiendo y almacenando de manera prospectiva en una base de datos propia sobre las CC evaluadas durante el periodo comprendido entre enero de 1990 y diciembre de 2011.

También se ha contado con la colaboración del Servicio de Genética y del Servicio de Neonatología para la recogida y análisis de los datos sobre el estudio citogenético y el resultado perinatal de los pacientes del estudio.

El Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid es un centro terciario que da cobertura a un amplio sector de la población de la Comunidad de Madrid y en el que, dentro del ámbito de la Obstetricia, se realiza el seguimiento y parto de las gestantes de parte del área Sur de Madrid.

Por sus características y el desarrollo de servicios como el de Obstetricia y Ginecología, en el que se encuadra la Unidad de Medicina Fetal, el servicio de Genética, el servicio de Neonatología y los de Cardiología Pediátrica y Cirugía Cardíaca Infantil, estos dos últimos incluidos en el *Instituto Pediátrico del Corazón 12 de Octubre*, el Hospital actúa como centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de la patología fetal y neonatal. Por ello, un elevado porcentaje de la población atendida es remitida desde otros centros ubicados no solo en la comunidad de Madrid sino también del resto del país. En este sentido, aquellas gestantes remitidas a nuestra Unidad de Medicina Fetal para valoración por la sospecha de una patología fetal y en las que ésta sea confirmada, suelen beneficiarse de la atención perinatal, tratamiento médico y/o quirúrgico, y seguimiento que proporcionan el resto de servicios mencionados.

Tan solo en una pequeña proporción de pacientes remitidas al Hospital Universitario “12 de Octubre” con patología confirmada el parto tiene lugar fuera de nuestro centro, bien porque éste tenga lugar de manera imprevista en su lugar de origen en el contexto de alguna situación de urgencia o bien porque la patología diagnosticada no hace al paciente tributario de atención perinatal especializada, pudiendo tener lugar el parto en su centro de origen.

## 4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se analizaron todas las CC estructurales y/o posicionales diagnosticadas prenatalmente cuyo diagnóstico fue verificado posnatalmente, y con estudio del cariotipo disponible.

Fueron excluidos, por tanto, aquellos casos de CC que se encuadrasen dentro del diagnóstico de CC no estructurales, como pudieran ser las MC, los tumores cardíacos, las



anomalías posicionales originadas por defectos de estructuras adyacentes (ectopia cordis) o los trastornos del ritmo.

Del mismo modo fueron excluidos aquellos casos en los que no se dispusiera de confirmación diagnóstica posnatal en el recién nacido o en aquellos en los que la gestación terminara en la muerte fetal, neonatal o tras la IVE y no se dispusiera del estudio necrópsico que confirmara el diagnóstico de sospecha realizado prenatalmente.

Asimismo, y desde el punto de vista pronóstico, fueron excluidos del estudio aquellos casos en los que no se dispusiera de seguimiento neonatal o de estudio del cariotipo.

### 4.3 ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO

Las exploraciones ecográficas se realizaron de acuerdo al calendario obstétrico vigente en este país, esto es, una en cada trimestre de la gestación.

En todos los casos se procedió de forma sistemática a la realización de una exploración ecográfica detallada que incluyera un estudio ecocardiográfico fetal, así como una evaluación ecográfica morfológica exhaustiva para excluirla la presencia de otras anomalías extracardiacas asociadas.

Todas las exploraciones ecográficas fueron realizadas por obstetras expertos en diagnóstico prenatal con equipos de alta calidad. La mayoría de los casos, y principalmente los diagnosticados en los primeros años del estudio, fueron analizados conjuntamente con un cardiólogo infantil.

Las exploraciones se realizaron de manera preferente por vía transabdominal con sonda convex (3,5-5 MHz) aunque ésta pudo ser complementada en algunos casos, especialmente en aquellos con diagnóstico precoz en el I trimestre de la gestación, mediante ecografía transvaginal con sonda multifrecuencia (5-13 MHz).

En todos los casos se obtuvo material documental tanto en imágenes estáticas como secuencias de video para su posterior análisis.

### 4.4 CLASIFICACIÓN DE LAS CC

Para su sistematización, cada uno de los fetos con CC fue clasificado dentro de los siguientes grupos teniendo en cuenta además que, en caso de que en el mismo feto coexistieran varios defectos anatómicos, la CC fue clasificada en la categoría correspondiente a la lesión dominante:

- **Defectos del septo atrio-ventricular.** Grupo de defectos cardiacos que incluyen anomalías en la formación del septo aurículo-ventricular y que implica la existencia de

defectos en el septo interauricular y en el septo interventricular próximos a la *crux cordis* así como defectos en la normal formación de las válvulas aurículo-ventriculares<sup>350</sup>.

- **Defectos del septo interventricular.** Grupo de defectos de la estructura musculo-membranosa que separa las cavidades ventriculares<sup>351</sup>.
- **Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico.** Grupo de entidades que tienen en común una falta de desarrollo de las estructuras cardíacas izquierdas: cavidad ventricular, válvula mitral, aorta y válvula aórtica<sup>352</sup>.
- **Atresia tricúspide.** Entidad caracterizada por la ausencia de perforación de la conexión atrio-ventricular derecha, la mayoría de las veces por ausencia de válvula tricúspide<sup>353</sup>.
- **Anomalía de Ebstein / displasia tricúspide.** Se incluyó aquí un espectro de malformaciones congénitas de la válvula tricúspide que va desde aquellas que cursan con un desplazamiento apical excesivo en la implantación de las valvas posterior y septal de la válvula tricúspide (anomalía de Ebstein) hasta aquellas situaciones en las que existe una malformación de las valvas de la tricúspide y/o de los elementos de su aparato subvalvular (displasia)<sup>353</sup>.
- **Estenosis aórtica leve-moderada.** Grupo de anomalías que cursa con obstrucción al tracto de salida del VI y que incluyen anomalías de la válvula aórtica o estrechamientos de las porciones supra e infravalvulares<sup>354</sup>.
- **Coartación de aorta.** Estrechamiento severo de algún segmento de la luz de la aorta a lo largo del arco aórtico y que resulta en una obstrucción al flujo sanguíneo<sup>355</sup>.
- **Coartación de aorta con comunicación interventricular.**
- **Interrupción del arco aórtico.** Grupo de entidades que tienen en común la existencia de una solución de continuidad entre dos segmentos adyacentes del arco aórtico<sup>356</sup>. Según la localización de la interrupción se distinguieron 3 grupos:
  - Tipo A, entre el ductus arterioso y la arteria subclavia izquierda.
  - Tipo B, entre la arteria subclavia izquierda y la carótida común izquierda.
  - Tipo C, entre la arteria carótida común izquierda y el tronco braquiocefálico.

- **Atresia pulmonar / estenosis pulmonar crítica con septo interventricular íntegro.** Anomalía morfológica heterogénea de la válvula pulmonar con restricción severa al flujo o falta de perforación de la misma que puede cursar con un grado variable de hipoplasia ventricular derecha<sup>357</sup>.
- **Tetralogía de Fallot.** Defecto congénito originado por un desplazamiento antero-superior del septo conal que cursa con una aorta cabalgando sobre un defecto del septo interventricular y cierto grado de obstrucción en el tracto de salida del VD<sup>358</sup>. En este subgrupo se incluyeron desde las formas clásicas a aquellas formas con atresia de la válvula pulmonar (AP con CIV) y las que cursando con una ausencia congénita de válvula pulmonar se encuadraban en el contexto de una TF.
- **Agenesia de la válvula pulmonar.** En este subgrupo incluimos aquellos casos de ausencia congénita de la válvula pulmonar que no reúnen el resto de criterios de la TF.
- **Doble salida del ventrículo derecho.** Se incluyeron aquí aquellas situaciones en las que ambas arterias, aorta y pulmonar se originan en su totalidad o en su mayoría en el ventrículo anatómicamente derecho<sup>359</sup>.
- **Tronco arterioso común.** Se caracteriza por la existencia de un único tronco arterial que surge de la base del corazón y que mantiene la circulación sistémica, coronaria y pulmonar junto con la existencia de un defecto septal ventricular<sup>360</sup>. Para su clasificación se utilizó la nomenclatura descrita por Van Praagh<sup>361</sup>.
- **Transposición de las grandes arterias.** Entidad caracterizada por la existencia de una discordancia ventrículo-arterial, de modo que la arteria pulmonar se origina en el VI y la aorta en el VD<sup>362</sup>.
- **Transposición congénitamente corregida de las grandes arterias.** Situación caracterizada por la existencia de una doble discordancia atrio-ventricular y ventrículo-arterial<sup>363</sup>.
- **Ventrículo único.** Situación definida por la presencia de 3 cámaras cardíacas, 2 de ellas auriculares ("*cor triloculare biatriale*") en la que la unión o uniones ventrículo-arteriales conectan con una única cámara ventricular, siendo además frecuente la existencia de una cámara ventricular accesoria<sup>364</sup>.

- **Isomerismos (síndromes de heterotaxia).** Disposición anómala de las vísceras con respecto al eje izquierda-derecha pudiendo presentar distintos tipos de anomalías cardíacas, vasculares y viscerales. En esta entidad, los órganos suelen adoptar en ambos lados corporales una morfología y disposición similar a la de uno de ellos y por ello se clasifican en isomerismos derecho e izquierdo<sup>365</sup>.
- **Dextrocardia.** Anomalía de la posición del corazón fuera del contexto de un síndrome de heterotaxia.
- **Anomalías de la lateralidad del arco aórtico.** Conjunto de situaciones caracterizadas por la disposición del arco aórtico a la derecha de la tráquea, situándose esta última entre la aorta y la arteria pulmonar. Incluye diferentes entidades como el arco derecho con salida especular de troncos supraaórticos y aquellas formas en las que se crea un anillo vascular por la presencia de una estructura vascular retrotraqueal como son el arco aórtico derecho con arteria subclavia izquierda aberrante y el doble arco aórtico<sup>366</sup>.

No se han contemplado otras entidades que suponen otras anomalías morfológicas estructurales del corazón fetal bien por la ausencia de casos clínicos durante el periodo de estudio o por su existencia en el contexto de otro defecto mayor dominante (anomalías congénitas de las conexiones venosas pulmonares, defectos del septo interauricular, ventana aorto-pulmonar).

Con el fin de facilitar el análisis de determinadas variables se han agrupado las diferentes entidades en los siguientes grandes grupos de CC:

- **CC septales:** CAV y CIV.
- **CC izquierdas:** SVIH, EA y CoAo.
- **CC derechas:** AT, EBSTEIN/DT, APSI y AVP.
- **CC conotruncales:** TF, DSVD, TA, TGA, TccGA, IAA y CoAoCIV.
- **Otras CC:** VU, isomerismos, dextrocardia y AAD.

Para el análisis de la precisión diagnóstica se definió la concordancia cuando no existieron cambios entre el diagnóstico prenatal final y el establecido posnatalmente de modo que pudieran suponer una modificación en el pronóstico y/o el tratamiento de la CC.

## 4.5 ANOMALÍAS EXTRACARDIACAS

Se incluyeron dentro del grupo de AEC todas las malformaciones estructurales mayores que no afectasen al corazón fetal, así como las malformaciones menores y la presencia de cualquier tipo de estigma de CRX.

Se definió la malformación mayor como aquella que supone una repercusión clínica importante para el paciente y que conlleva la necesidad de tratamiento médico y/o quirúrgico. El resto de malformaciones se consideraron como menores.

Se entendió como estigma de cromosomopatía cualquier hallazgo ecográfico que, no siendo una malformación, se haya relacionado con un aumento de riesgo de CRX.

Para su clasificación se establecieron los siguientes subgrupos:

- Anomalías del sistema nervioso central.
- Anomalías torácicas.
- Anomalías del sistema gastrointestinal.
- Anomalías del sistema genitourinario.
- Anomalías de la pared abdominal anterior.
- Anomalías del sistema músculo-esquelético.
- Anomalías cráneo-faciales.
- Otras. En este subgrupo se incluyó la presencia tanto de cualquier tipo de anomalía menor como de marcadores de cromosomopatía.

Por tanto, se definió como CC de carácter aislado aquella en la que ésta fuera la única anomalía descrita sin que existiera ningún otro hallazgo asociado en las exploraciones ecográficas.

#### **4.6 RECOMENDACIÓN Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO CITOGÉNÉTICO**

En aquellos casos en los que no se disponía de estudio previo del cariotipo, la recomendación de realizar una técnica invasiva para proceder a dicho estudio dependió del tipo de CC y de la existencia o no de otros factores de riesgo de CRX tales como la presencia de un índice de riesgo elevado o la existencia de otras AEC. Así, en ausencia de factores asociados de riesgo y en determinadas CC tales como el SVIH en sus formas clásicas (atresia aórtica, atresia mitro-aórtica, EA crítica evolucionada a VI hipoplásico), la EP, la TGA, la TccGA, los síndromes de heterotaxia y el VU no se ofreció de manera sistemática el estudio del cariotipo fetal. En estos casos y en aquellos en los que al nacimiento no se disponía de estudio prenatal del cariotipo fetal, la decisión del neonatólogo de realizar dicho estudio dependió fundamentalmente de la existencia de una sospecha de CRX basada en los hallazgos clínicos del recién nacido, así como

del tipo de CC diagnosticada. En caso de no existir signos clínicos que sugiriesen la existencia de una CRX, se consideró el cariotipo como normal.

En caso de existir recomendación de prueba invasiva para estudio de cariotipo fetal, el tipo de técnica dependió básicamente de la EG al diagnóstico.

Desde el año 1999, de manera rutinaria se incluyó el análisis de la DEL 22q11 para la mayoría de las CC conotruncales en la sistemática de estudio del cariotipo fetal tanto prenatal como posnatal.

#### **4.7 CONSEJO PARENTAL, SEGUIMIENTO Y ESTUDIO DEL PRONÓSTICO PERINATAL**

Tras el diagnóstico prenatal los padres fueron informados de las implicaciones de la CC en cuanto al pronóstico y tratamiento, así como del riesgo de recurrencia. El asesoramiento de los casos diagnosticados en los primeros años del estudio fue realizado contando con la presencia de un cardiólogo infantil y/o un cirujano cardiaco pediátrico.

Tras dicho asesoramiento, en aquellos casos en los que los padres optaron por la interrupción de la gestación, se les aconsejó sobre la conveniencia de realizar un estudio necrópsico después del procedimiento con el fin de poder confirmar los hallazgos ecográficos y excluir otras anomalías estructurales no detectadas prenatalmente. En todos los casos, salvo en los que los progenitores optaron por la terminación de la gestación, se realizaron exámenes ecográficos seriados cada 4-6 semanas hasta el momento del parto, que incluyeron una reevaluación de la exploración del corazón fetal con el fin de monitorizar los hallazgos ecocardiográficos y precisar detalles anatómicos que permitieran matizar o cambiar el diagnóstico de sospecha o bien ser de utilidad para el enfoque posnatal de la CC. Igualmente se reevaluó en cada exploración el resto de la anatomía fetal para confirmar los hallazgos ya existentes o para el diagnóstico de lesiones de posible aparición o expresión tardía.

En cuanto a la atención perinatal, para las CC graves, entendidas por tales aquellas que requieren cirugía en el primer año de vida<sup>367</sup> se recomendó que el parto tuviera lugar en un centro terciario con disponibilidad de cuidados intensivos neonatales avanzados, cardiología infantil y cirugía cardíaca infantil, ofertando la posibilidad de que éste pudiera tener lugar en nuestro Hospital.

La actitud obstétrica se rigió por criterios convencionales en la mayoría de los casos y solo se optó por la realización de una cesárea electiva por la CC en aquellos casos en los que existiese un fracaso cardíaco severo o una alteración del ritmo cardiaco que impidiese el adecuado control del bienestar fetal intraparto.

Tras el nacimiento se procedió a la realización de una valoración clínica general y cardiológica por parte de un neonatólogo y un cardiólogo pediátrico, así como la realización de un estudio ecocardiográfico para confirmar o descartar la CC, adaptando posteriormente la conducta a las características de cada caso.

En los casos en que se produjo la muerte intrauterina antes del parto o bien en el periodo neonatal también se ofreció la posibilidad de realizar un estudio posmortem con los mismos fines expuestos previamente así como para realizar asesoramiento clínico a los padres tras el estudio.

En cuanto al análisis de la evolución perinatal, se establecieron los siguientes subgrupos:

- **Interrupción voluntaria del embarazo.** Durante el periodo de estudio, en nuestro país, se contempla la interrupción de la gestación ante el diagnóstico de cualquier tipo de anomalía fetal con el límite temporal de las semana 22 de gestación.
- **Pérdida fetal.** Dentro de este subgrupo se incluyeron todos los casos de mortalidad intrauterina, tanto anteparto como intraparto, así como los abortos precoces o tardíos, entendiéndose como tales las muertes fetales espontáneas antes de las 22 semanas o de fetos de menos de 500 g.
- **Muerte neonatal.** En este subgrupo se incluyeron las muertes producidas tras el nacimiento y hasta el día 28 de vida.
- **Supervivencia neonatal.** Se incluyeron aquí todos aquellos casos en los que tras el parto, el recién nacido consiguió sobrepasar el periodo neonatal, esto es, los 28 primeros días de vida.

Para su análisis y clasificación se utilizaron los datos de seguimiento recogidos en las bases de datos informatizadas tanto de la Unidad de Medicina Fetal (Filemaker Pro 13 (Filemaker Inc, Santa Clara, CA, EE.UU), como del Servicio de Obstetricia y Ginecología y del Servicio de Neonatología (Access 2003 (Microsoft® Co., Washington, USA)). Los resultados de los estudios citogenéticos fueron incluidos de manera prospectiva en la ficha de cada paciente tan pronto como fueron proporcionados por el servicio de Genética. Los datos de la evolución neonatal se obtuvieron de la historia clínica de cada paciente. En aquellos casos en los que no se dispusiera de algún dato, se intentaron recabar a través de entrevista telefónica con los padres o con los facultativos del hospital de origen en los casos remitidos a nuestro centro para valoración, cuando la finalización de la gestación tuviera lugar fuera de nuestro Hospital.

## 4.8 VARIABLES ESTUDIADAS

En cada caso se recogieron y evaluaron las siguientes variables:

- Edad materna.
- Centro de origen de la paciente.
- Motivo del estudio ecocardiográfico fetal.
- Edad gestacional al diagnóstico.
- Tipo de CC.
- Presencia de malformaciones.
- Presencia y tipo de AEC.
- Momento del diagnóstico de la AEC en relación al del diagnóstico de la CC.
- Estudio del cariotipo fetal.
- Tipo de CRX.
- Momento del estudio del cariotipo fetal en relación al del diagnóstico de la CC.
- Concordancia diagnóstica pre-posnatal.
- Evolución de la gestación.

En determinados defectos cardiacos se analizaron diferentes aspectos de la anatomía de la CC:

1. En los casos de CIV se evaluó la localización del defecto (perimembranoso, muscular, con mala alineación septal).
2. En los casos de CAV se estudió si los volúmenes ventriculares se encontraban balanceados o no, presentando este último de manera habitual algún otro tipo de defecto cardiaco asociado.
3. En los casos de TF, TA, IAA y AAD se estudió el tipo de defecto de acuerdo con las clasificaciones descritas.
4. Para las CC conotruncales se analizó la presencia de anomalías de la lateralidad del arco aórtico y/o anomalías del desarrollo del árbol pulmonar, incluyendo en este sentido la existencia de:



- Arco aórtico derecho.
- Arteria subclavia derecha aberrante.
- Ausencia de visualización del tronco pulmonar.
- Hipoplasia o atresia de ramas pulmonares.
- Cruzamiento de las ramas pulmonares.
- Ramas pulmonares no confluentes.
- Colaterales aorto-pulmonares.
- Ausencia ductus arterioso.

Finalmente, con el fin de analizar la evolución de diferentes variables a lo largo del tiempo se dividió arbitrariamente el periodo de estudio en 4 quinquenios, aunque dado que la duración total del estudio fue de 22 años, con el fin de lograr una distribución lo más uniforme posible, los 2 primeros grupos, que por otro lado incluían los años con menor número de casos, estuvieron constituidos por grupos de 6 años, formándose finalmente 4 subperiodos:

- 1º periodo: 1990-1995.
- 2º periodo: 1996-2001.
- 3º periodo: 2002-2006.
- 4º periodo: 2007-2011.

## 4.9 ESTUDIO ESTADÍSTICO

La recogida y análisis de datos se realizó mediante versión 19.0 del paquete estadístico Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU) y Epidat, versión 3.1 (Santiago de Compostela, España).

Se realizó un estudio descriptivo de las distintas variables analizadas. Con respecto a los datos referentes a las variables cualitativas, su distribución se representó según su frecuencia absoluta y porcentaje. En cuanto a las variables cuantitativas, éstas se describieron mediante el valor de la media aritmética acompañada de la desviación estándar.

Para el estudio comparativo se utilizó, en el caso de variables cualitativas, el test paramétrico de Chi-cuadrado. Para aquellos casos con un tamaño muestral reducido con valores

esperados menores de 5 en alguna de las casillas de las tablas de contingencia, la prueba aplicada fue el test exacto de Fisher.

En el caso de las variables cuantitativas el test paramétrico empleado para muestras independientes fue la t de Student y en caso de que la distribución de la población, evaluada mediante test de Kolmogorov-Smirnov, no estuviese ajustada a la normalidad, el test no paramétrico usado fue la U de Mann-Whitney. En aquellos casos con varios grupos se utilizó el test paramétrico de análisis de varianza (ANOVA) de un factor y el de Kruskal-Wallis como no paramétrico.

El valor de significación estadística se estableció para un valor de  $p < 0,05$ .

Para las variables significativas se estimó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo.

La cuantificación de la magnitud del efecto se expresó a través las razones de verosimilitud y riesgo relativo junto con su intervalo de confianza al 95%. Con el fin de facilitar su interpretación, la razón de verosimilitud negativa se expresó como su inversa ( $1/RV(-)$ ) de forma que ésta cuantificó la reducción del riesgo del evento no deseado en ausencia de la variable estudiada.

Se realizó un análisis de las distintas variables que pueden estar relacionadas con la existencia de CRX así como de las relacionadas con el pronóstico.



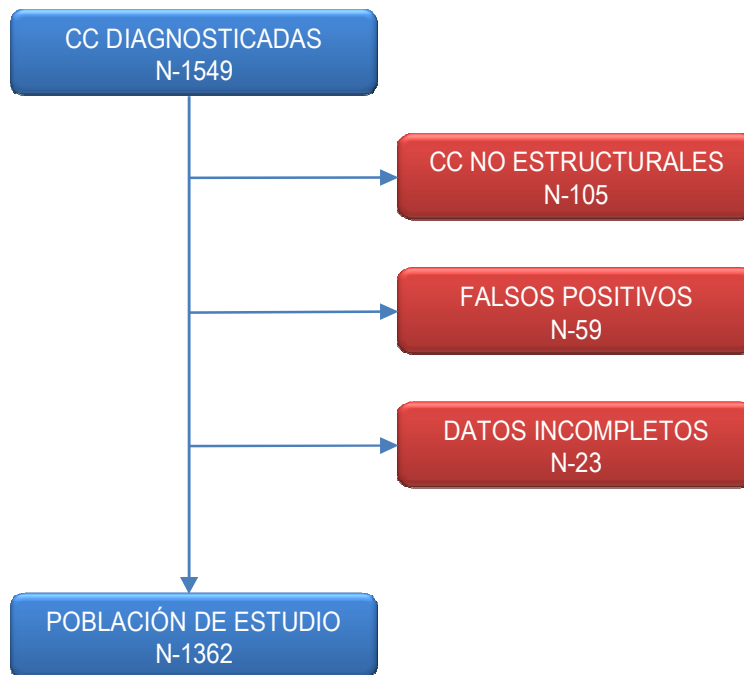
## 5 RESULTADOS



## 5.1 ANÁLISIS DE LOS DATOS GLOBALES DE LA SERIE

### 5.1.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron en nuestra Unidad un total de 1549 CC. La figura 4 muestra el algoritmo de selección de casos.



**Figura 4.** Algoritmo de selección de casos.

Tras la exclusión de 187 CC, la población de estudio quedó definida por 1362 CC. La mayoría corresponden a CC no contempladas en el estudio (105; 56,1%). De ellas, las más frecuentes fueron las MC (37; 35,2%), los tumores cardiacos (25; 23,8%) y la ectopia cordis (20; 19,0%). En segundo lugar, fueron excluidos 59 falsos positivos en el diagnóstico de CC (31,6%), correspondiendo la mayoría a fetos diagnosticados de CoAo (52; 88,1%). Los otros 7 casos fueron diagnósticos no confirmados de un CAV, una AT, una dextrocardia, un EBSTEIN/DT, una EA, una CIA-ostium secundum y una ventana aorto-pulmonar. Finalmente, en 23 casos (12,3%), la causa de exclusión fue la existencia de datos incompletos para el análisis, bien por no disponer de estudio cromosómico, de datos posnatales de confirmación de la CC, o por pérdida del caso en el seguimiento posnatal. En este subgrupo se incluían diferentes CC, las más frecuentes 5 casos de CoAo y 4 de DSVD, TF y CAV respectivamente.

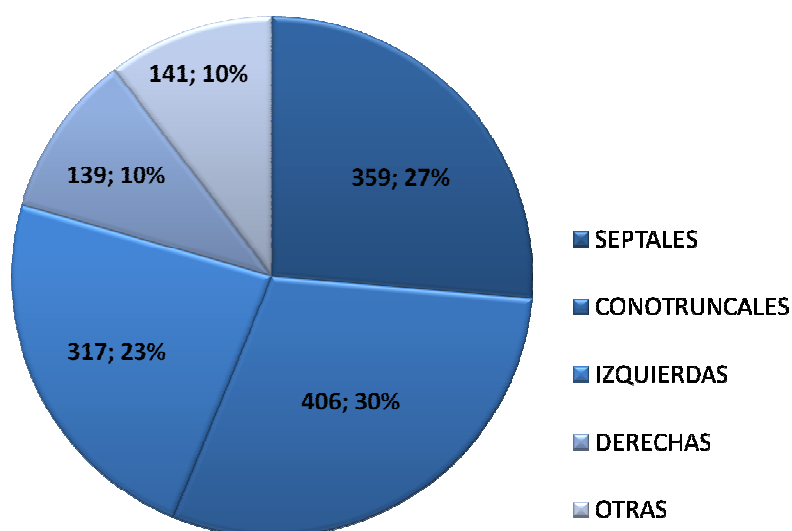
### 5.1.2 ANÁLISIS DEL TIPO DE CC

En la tabla 8 se muestra la distribución según el orden de frecuencia de los diferentes tipos de CC diagnosticadas prenatalmente durante el periodo de estudio.

CC	FRECUENCIA	%
SVIH	204	15,0
CIV	194	14,2
CAV	165	12,1
TF	145	10,6
CoAo	100	7,3
TGA	92	6,8
DSVD	72	5,3
ISOMERISMO	69	5,1
APSI	55	4,0
AT	49	3,6
TA	39	2,9
VU	38	2,8
EBSTEIN/DT	32	2,3
AAD	29	2,1
CoAo CIV	23	1,7
IAA	18	1,3
TccGA	17	1,2
EA	13	1,0
DEXTROCARDIA	5	0,4
AVP	3	0,2
<b>TOTAL</b>	<b>1362</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 8.** Distribución de los distintos tipos de CC.

La figura 5 muestra la distribución de CC tras agrupar las diferentes entidades por subgrupos de CC. Como se puede ver, el grupo más numeroso fueron las CC conotruncuales (406; 29,8%), seguido de las septales (359; 26,4%).



**Figura 5.** Distribución de los diferentes grupos de CC.

Esta distribución de las distintas CC sufrió modificaciones a lo largo del tiempo, de modo que aunque las CC izquierdas, las CC derechas y el grupo de miscelánea se mantuvieron estables durante todo el periodo de estudio, el grupo de CC conotruncales fue aumentando progresivamente (12,4% en el primer quinquenio vs. 34,4% en el último) a expensas de un descenso en las CC septales (44,3% vs. 21,5%) ( $p=0,031$ ) (figura 6).

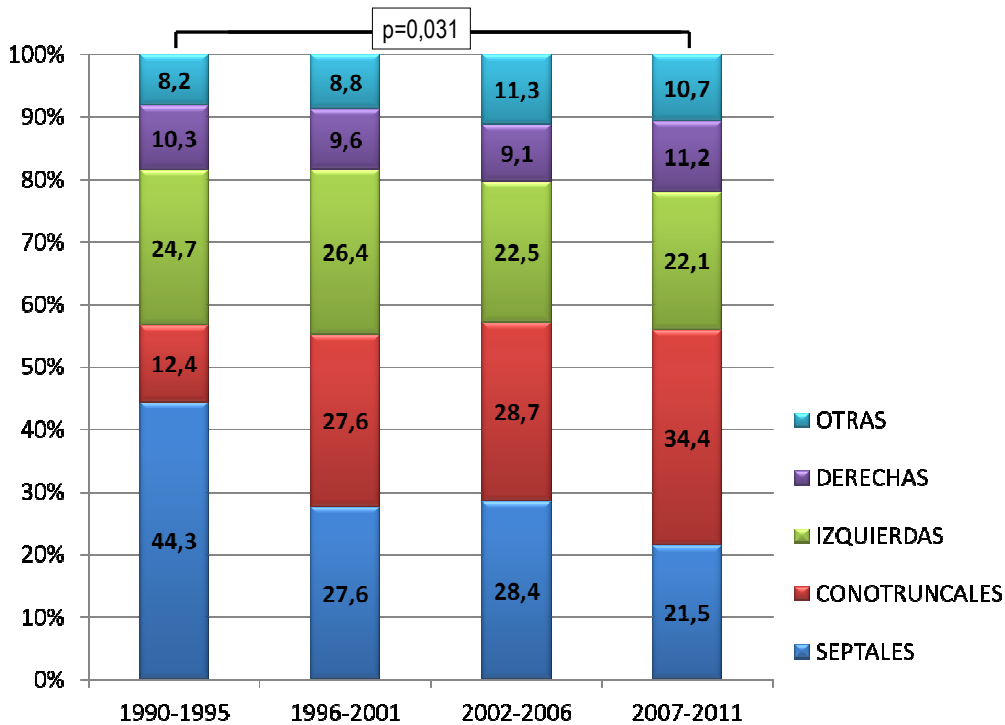


Figura 6. Evolución de la distribución del tipo de CC.

### 5.1.3 PRECISIÓN DIAGNÓSTICA

La precisión diagnóstica fue elevada, existiendo una concordancia entre los diagnósticos prenatales y los posnatales del 96% (1306/1362).

En la tabla 9 se recogen los 54 casos en los que se realizó un cambio en el diagnóstico realizado prenatalmente.

Asimismo se observó una mejoría en precisión diagnóstica a lo largo del tiempo, con un 92,8% de diagnósticos concordantes en el primer quinquenio hasta llegar a un 98,8% en el último ( $p<0,001$ ) (figura 7).



DIAGNÓSTICO POSNATAL	DIAGNÓSTICO PRENATAL	n (%)
CIV		8 (14,8)
	CoAoCIV	3 (37,5)
	TF	2 (25,0)
	IAA	1 (12,5)
	CoAo	1 (12,5)
	AT	1 (12,5)
TF		8 (14,8)
	TA	5 (62,5)
	DSVD	2 (25,0)
	CoAoCIV	1 (12,5)
CAV		5 (9,2)
	CIV	2 (40,0)
	AT	2 (40,0)
	SVIH	1 (20)
DSVD		4 (7,4)
	TGA	2 (50,0)
	CoAo	1 (25,0)
	TF	1 (25,0)
IAA		4 (7,4)
	CoAoCIV	3 (75,0)
	DSVD	1 (25,0)
SVIH		4 (7,4)
	CAV	1 (25,0)
	TF	1 (25,0)
	DSVD	1 (25,0)
	ISOMERISMO	1 (25,0)
VU		4 (7,4)
	AT	3 (75,0)
	TF	1 (25,0)
CoAo		3 (5,6)
	CoAoCIV	1 (33,3)
	CIV	1 (33,3)
	EBSTEIN/DT	1 (33,3)
EA		3 (5,6)
	CoAo	2 (66,7)
	CIV	1 (33,3)
ISOMERISMO		3 (5,6)
	CAV	2 (66,7)
	DSVD	1 (33,3)
CoAoCIV		2 (3,7)
	CIV	1 (50,0)
	CAV	1 (50,0)
EBSTEIN/DT		2 (3,7)
	AT	1 (50,0)
	APSI	1 (50,0)
DEXTROCARDIA		2 (3,7)
	ISOMERISMO	1 (50,0)
	CIV	1 (50,0)
TA		1 (1,8)
	APSI	1 (100,0)
APSI		1 (1,8)
	TF	1 (100,0)
<b>TOTAL</b>		<b>54 (100,0)</b>

**Tabla 9.** Cambios entre el diagnóstico prenatal y posnatal de las CC.

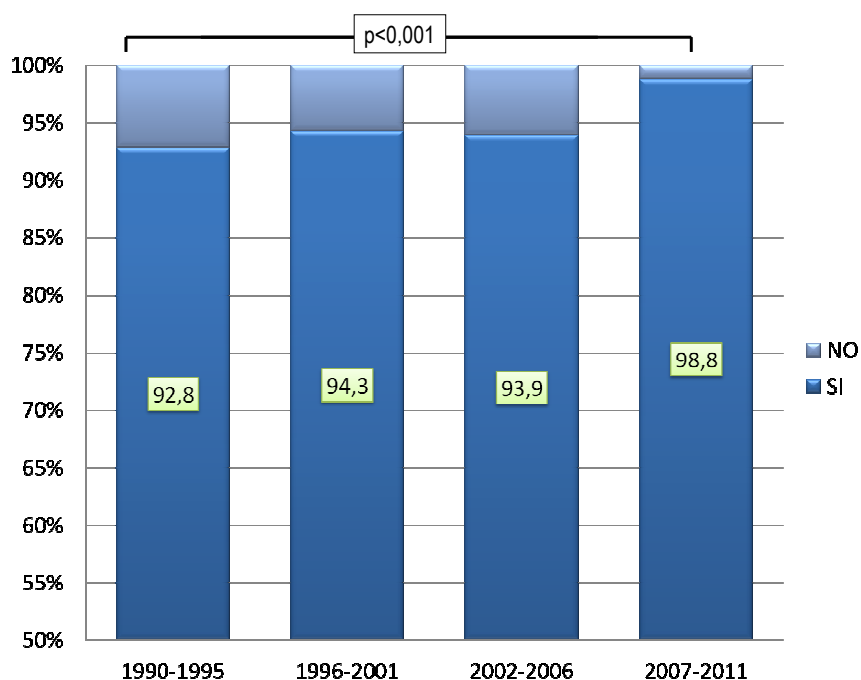


Figura 7. Evolución de la precisión diagnóstica.

#### 5.1.4 ORIGEN DE LOS CASOS

Con respecto al origen de las gestantes, la mayoría (916; 67,3%) correspondieron a pacientes procedentes de otras áreas sanitarias, hospitales y centros privados remitidas a nuestro centro para evaluación ecocardiográfica y morfológica fetal así como para un eventual asesoramiento y atención perinatal. El resto (446; 32,7%) se trataba de pacientes pertenecientes al área sanitaria de nuestro Hospital donde tenía lugar la vigilancia prenatal y seguimiento del embarazo así como la realización de los controles ecográficos rutinarios de la gestación.

Como se puede ver en la figura 8, el origen de las pacientes fue variando en el tiempo de modo que en el primer quinquenio tan solo una minoría de las pacientes procedía de fuera de nuestro Hospital (32%), mientras que en el periodo 2007-2011, más de tres cuartas partes nos fueron remitidas para evaluación ecográfica ( $p < 0,001$ ).

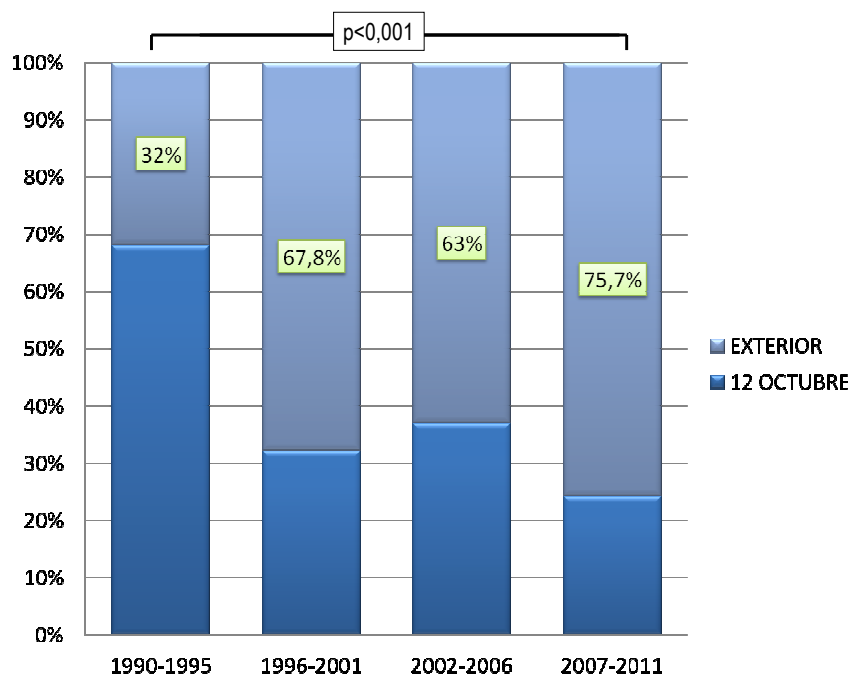


Figura 8. Evolución del origen de los casos.

### 5.1.5 MOTIVO DE REFERENCIA

Con respecto al motivo de referencia de las pacientes, la mayoría (1302; 95,6%) corresponden a pacientes en las que había sospechado algún tipo de anomalía fetal, bien una CC (918; 67,4%) o algún otro tipo de AEC (384; 28,2%). En resto (60; 4,4%) fueron pacientes con factores de riesgo de presentar una CC, bien por presentar una historia familiar de CC (46; 3,4%) o por el antecedente personal en la paciente de diabetes mellitus (14; 1%).

Aunque el porcentaje de pacientes remitidas por sospecha de CC fue aumentando con el tiempo, las diferencias entre periodos (56,7% en el primer quinquenio vs. 70,3% en el último), no alcanzaron significación estadística ( $p=0,162$ ) (figura 9).

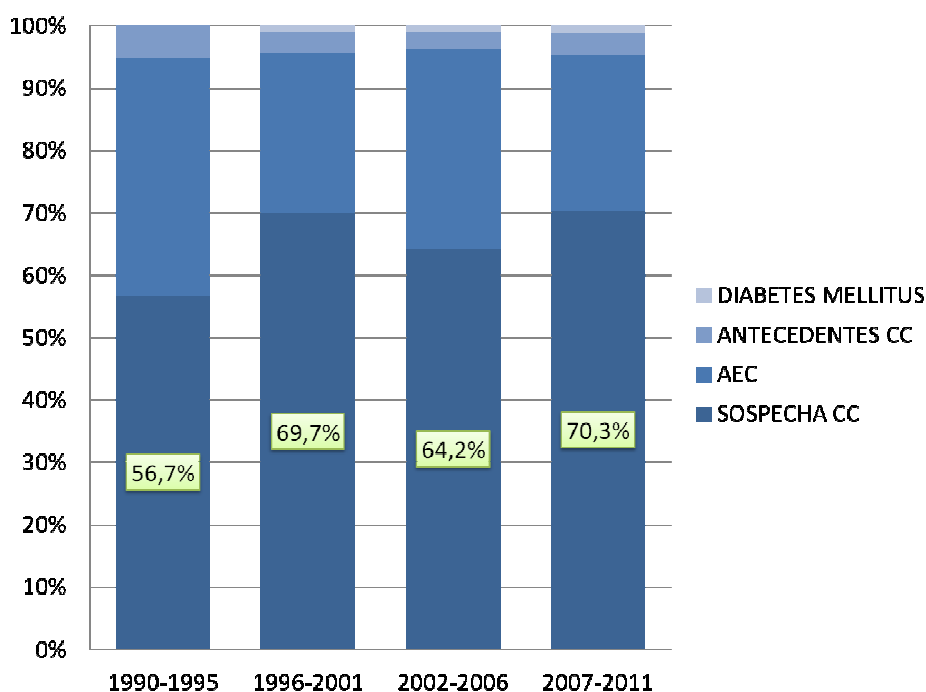


Figura 9. Evolución del motivo de referencia.

### 5.1.6 GEMELARIDAD

La tasa de gemelaridad de la serie fue del 5,1% (69 casos), incluyendo una gestación gemelar monocorial-biamniótica en la que ambos fetos se encontraban afectados de la misma CC, un SVIH.

### 5.1.7 EDAD MATERNA

La EM media al diagnóstico fue de  $31,8 \pm 5,7$  años (rango 12-47), siendo mayor en el último periodo ( $32,2 \pm 5,8$  años) que en el inicio de la serie ( $30,4 \pm 5,4$  años) ( $p=0,043$ ).

La EM al diagnóstico fue significativamente mayor en algunos tipos de CC, como la dextrocardia ( $37,0 \pm 0,7$  años), frente otros como la EA ( $29,2 \pm 6,4$  años) ( $p=0,048$ ) (figura 10).

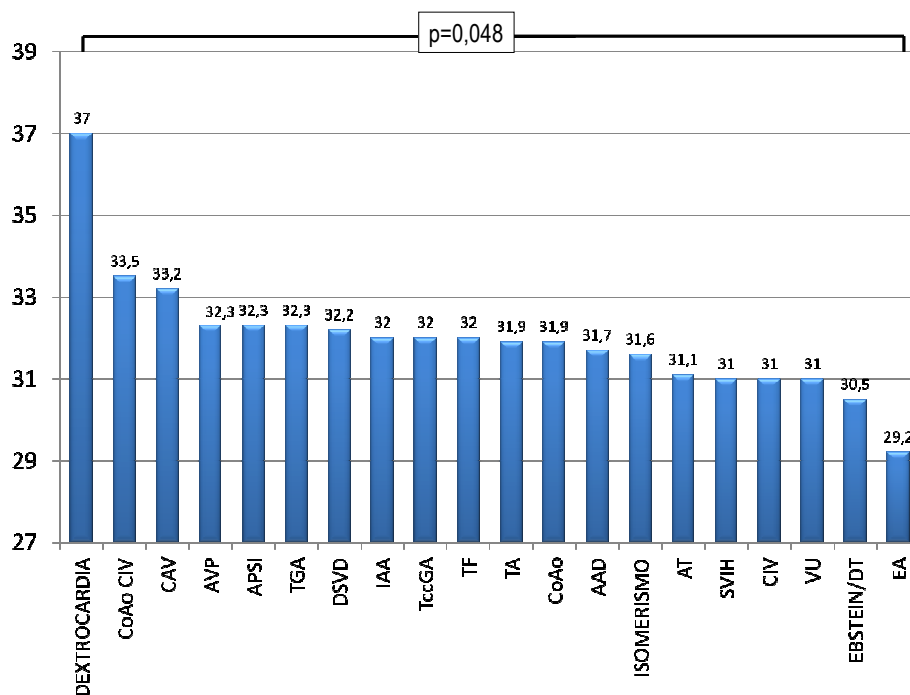


Figura 10. EM según el tipo de CC.

### 5.1.8 EDAD GESTACIONAL AL DIAGNÓSTICO

La EG media en la que se diagnosticó la CC fue de  $22,7 \pm 6,7$  semanas (rango 10-41). Como se muestra en la figura 11, el número de CC diagnosticadas fue aumentando de manera paulatina desde el primer quinquenio en el que se evaluaron 16,2 CC/año (97; 7,1%), llegando a alcanzar las 119,2 CC/año (596; 43,8%) en el último periodo. Asimismo, de manera inversa la EG al diagnóstico disminuyó a lo largo del periodo de estudio pasando de  $27,9 \pm 7,4$  semanas en el periodo 1990-1995 a  $21,2 \pm 5,3$  semanas en el último quinquenio ( $p < 0,001$ ).

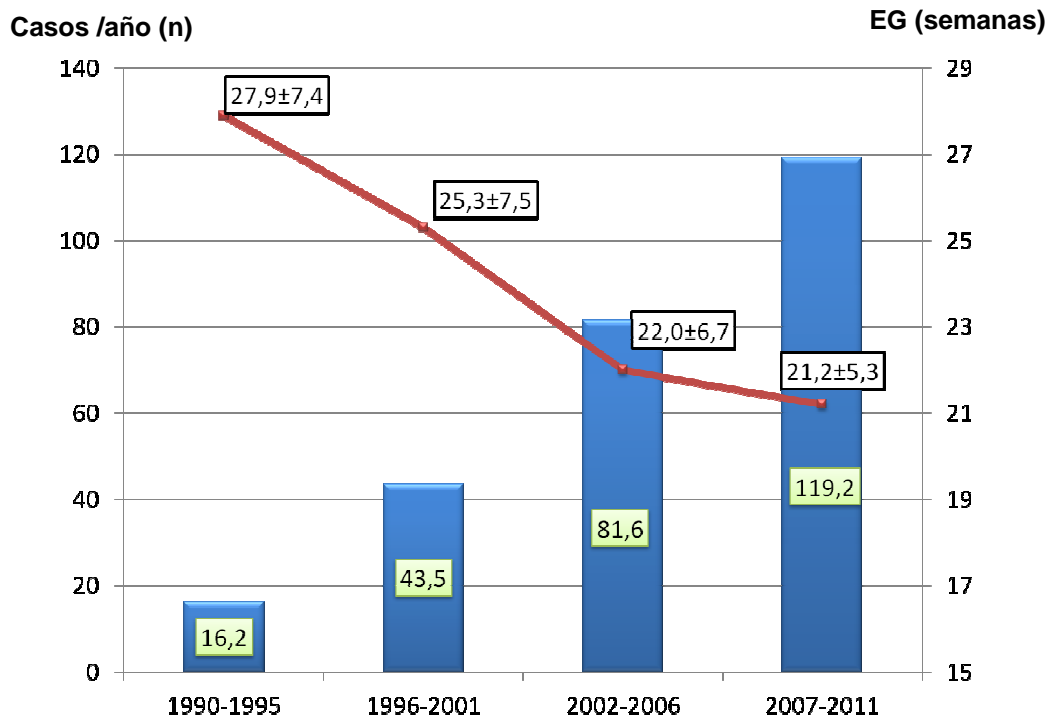


Figura 11. Evolución del número de CC diagnosticadas al año (barras azules) y EG al diagnóstico (línea roja).

El número de CC diagnosticadas antes de la semana 22 fue de 937 (68,8%). La figura 12 muestra cómo la disminución de la EG al diagnóstico que ya hemos puesto de manifiesto también afecta también al porcentaje de CC diagnosticadas precozmente ( $\leq 22$  semanas), pasando de un 35,1% en el primer quinquenio a un 80,2% en el periodo 2007-2011 ( $p < 0,001$ ).

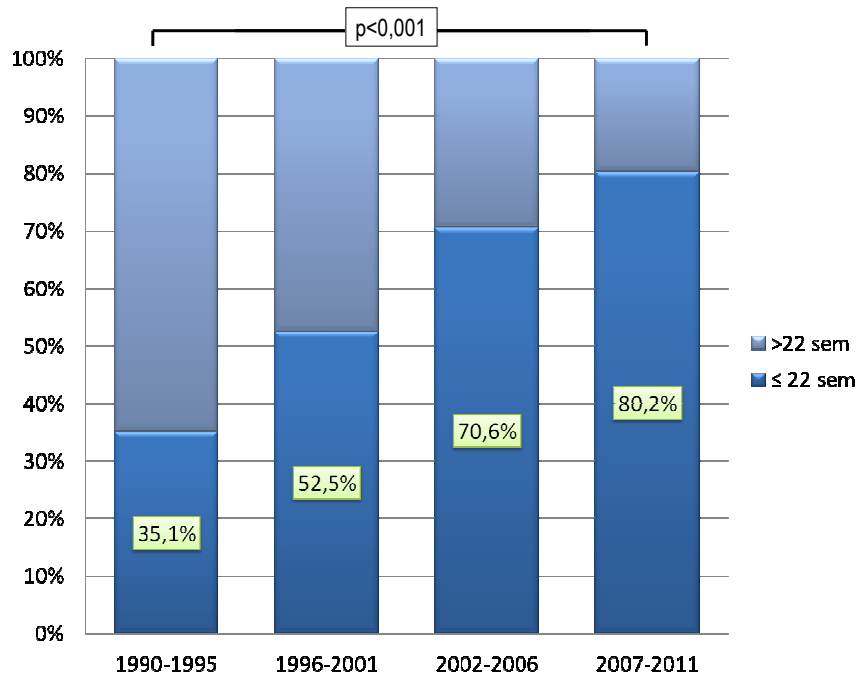


Figura 12. Evolución del número de casos diagnosticados antes de las 22 semanas.

Asimismo, la figura 13 muestra cómo la tasa de diagnósticos realizados precozmente ( $\leq 22$  semanas) fue mayor en las pacientes procedentes de nuestro centro frente a las remitidas desde otras áreas sanitarias y hospitales (74,7% vs. 65,9;  $p < 0,001$ ).

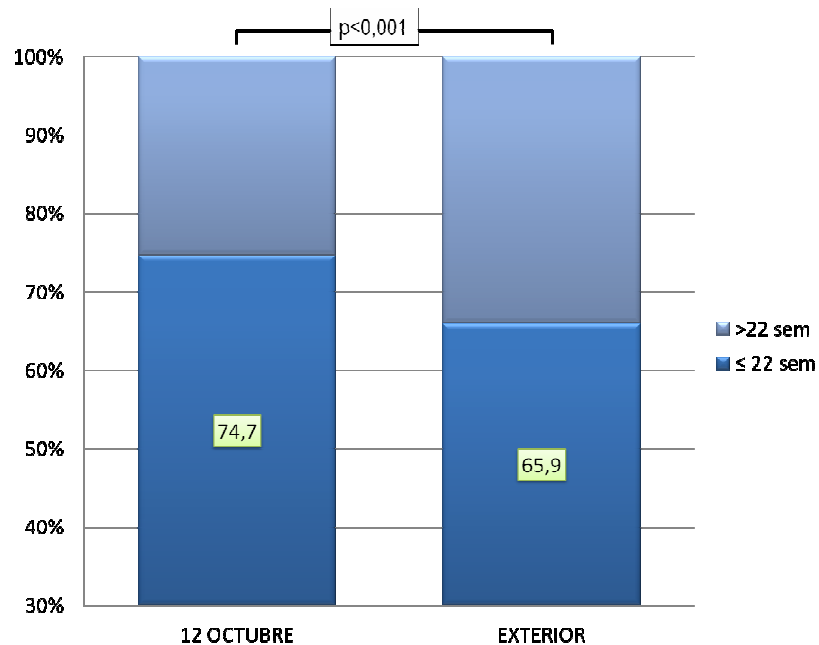


Figura 13. Diagnóstico antes de la semana 22 en función del origen de las pacientes.

Por último, la EG al diagnóstico fue significativamente mayor para algunas CC como el EBSTEIN/DT (26,9±7,6 semanas) frente a otras como la dextrocardia (21,4±4,7 semanas) o la CIV (21,6±7,2 semanas) ( $p=0,012$ ) (figura 14).

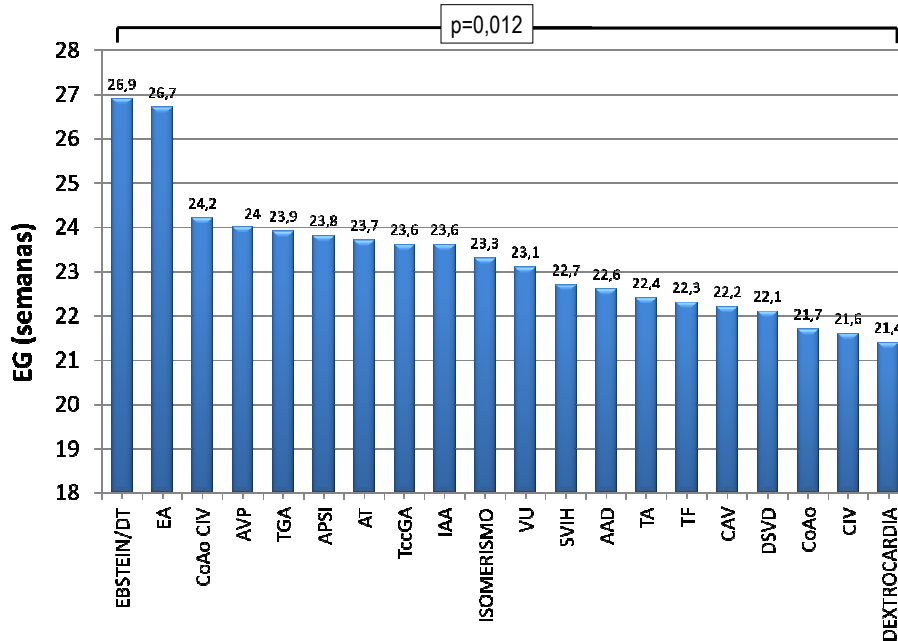


Figura 14. EG al diagnóstico según el tipo de CC.

## 5.1.9 ESTUDIO DEL CARIOTIPO FETAL

### 5.1.9.1 MOMENTO DE LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO CITOGENÉTICO

Por lo que respecta al análisis del cariotipo fetal, éste se realizó prenatalmente en la mayoría de los casos (1141; 83,8%), mientras que en los 221 pacientes restantes (16,2%), el estudio o bien se realizó posnatalmente o bien se excluyó clínicamente la presencia de CRX dada la ausencia de otras anomalías asociadas a la CC y de marcadores clínicos indicativos de aquella.

### 5.1.9.2 TÉCNICA DE OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Con respecto al tipo de técnica invasiva en la obtención de la muestra para estudio citogenético en aquellos casos en los que el estudio del cariotipo se realizó prenatalmente, salvo en una minoría en la que se realizó una BVC (91; 8%), en el resto de casos la muestra se obtuvo mediante amniocentesis o cordocentesis (525; 46% cada una de las técnicas).



El tipo de técnica utilizada para el estudio del cariotipo fetal también ha ido evolucionando a lo largo del tiempo. En la figura 15 se muestra la distribución del tipo de estudio citogenético por quinquenios. La BVC, ausente en el primer quinquenio, llega al 9,1% en el último periodo, mientras que la cordocentesis, técnica más frecuentemente utilizada en el periodo 1990-1995 (60; 61,9%), disminuyó hasta el 32,6% en los últimos 5 años del estudio ( $p<0,001$ ).

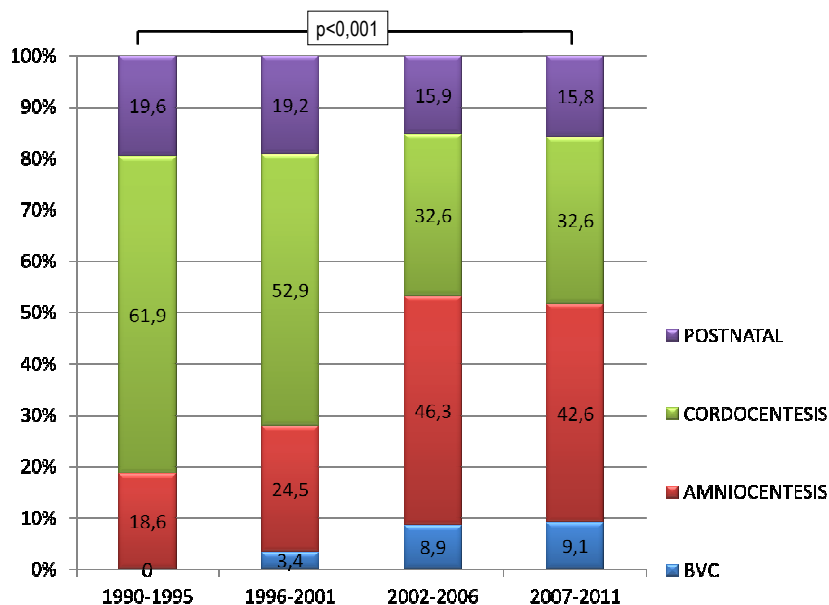


Figura 15. Evolución del tipo de estudio citogenético realizado.

### 5.1.9.3 MOMENTO DEL ESTUDIO CITOGENÉTICO EN RELACIÓN AL DEL DIAGNÓSTICO DE LA CC

En la mayoría de los casos (1171; 86,0%) el estudio citogenético se realizó tras el diagnóstico de la CC. Sin embargo, en un pequeño número de casos (191; 14,0%) el cariotipo fetal ya había sido analizado con anterioridad al diagnóstico de la CC bien por deseo materno, por EM avanzada, por la presencia de un riesgo elevado de aneuploidía, por antecedentes de CRX o bien porque éste hubiera sido analizado en su hospital de origen tras el diagnóstico de sospecha de la CC.

### 5.1.9.4 ANÁLISIS DE LAS CRX EN LAS CC DIAGNOSTICADAS

La tasa de CRX en toda la serie fue del 26,7% (363/1362).

En la figura 16 se muestra la evolución temporal de la presencia de CRX en los fetos con diagnóstico de CC, siendo significativamente menor en el último quinquenio que en el primero (42,3% vs. 20,3%,  $p<0,001$ ).

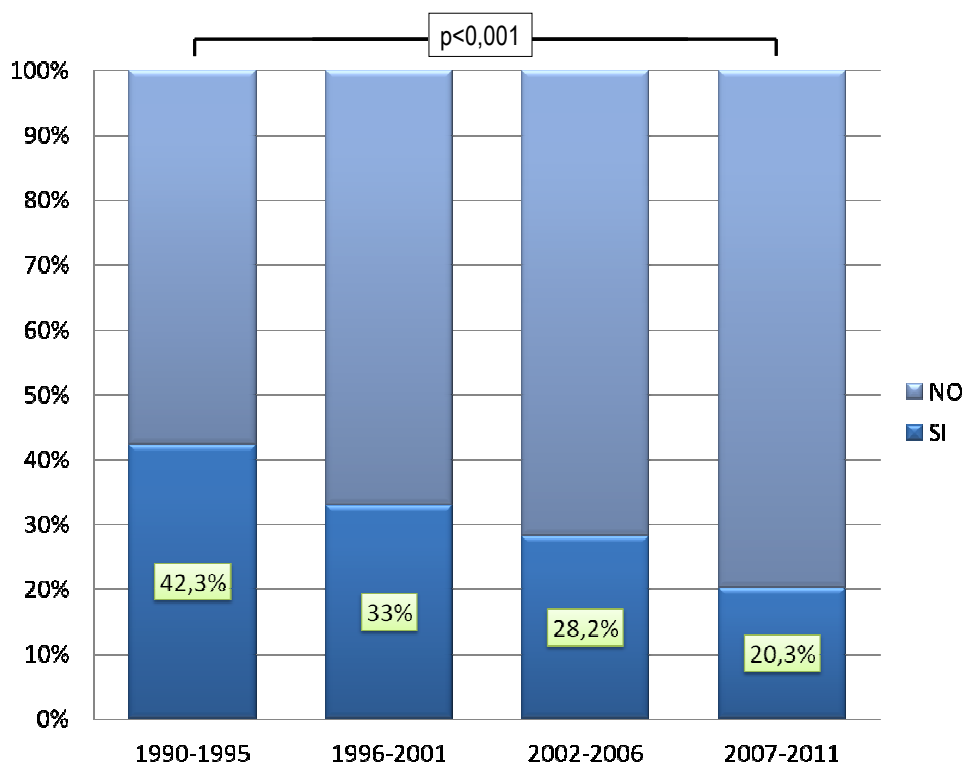


Figura 16. Evolución de la presencia de CRX en los fetos con diagnóstico de CC.

En la tabla 10 se muestra la distribución global del tipo de CRX diagnosticadas. La CRX más frecuentemente asociada a las CC fue la T21 (118; 32,5%) seguida de la T18 (105; 28,9%). En 26 casos (7,2%) se diagnosticó una DEL 22q11.

CC		FRECUENCIA	%
Trisomía 21		118	32,5
Trisomía 18		105	28,9
Trisomía 13		41	11,3
Monosomía X		34	9,4
Microdelección 22q11		26	7,2
Otras		39	10,7
	Triploidía	11	
	47XXY	2	
	47XXX	1	
	Derivados de traslocación	9	
	46XX, der(9) t(9;16)(p12;?) de novo		
	46XY, der(11)t(7;11)(q11;q25) pat		
	46XX, der(15)dup(15)(q15,q25) de novo		
	46XX, der(15)t(2,15) pat		
	46XY, der(5) t(5;?)(5q23;?) de novo		
	46XX, der(4) dup(4)(q21,qter) de novo		
	46XX, der(22) t(22;?)(q13;?) de novo		
	46XY, der(6)t(6;13) pat		
	46XY, der(6)t(6;15) mat		
	Deleciones	4	
	46XX, del(13)(q31,qter) de novo		
	46XX, del(16)(q22,q23) de novo		
	46XX, del(8)(p21,pter) de novo		
	46,XY del (2) (q35q36) de novo		
	Translocaciones recíprocas	2	
	46XY,t(15;16) de novo		
	46XX,t(2;15) de novo		
	Cromosomas en anillo	1	
	46XY/46XY,r(4)/45XY,-4 de novo		
	Cromosomas marcadores	3	
	47XY,+marc i(12p) de novo		
	47XX,+marc idic(22) de novo		
	47XY,+marc, i(15p) de novo		
	Inversiones	1	
	46XX, inv(1)(p21,q43) de novo		
	Trisomía 7	1	
	Trisomía 9	1	
	Trisomía 2	1	
	Doble aneuploidía 46X0+21	1	
	Tetraploidía 92XXYY	1	
	<b>TOTAL</b>	<b>363</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 10.** Distribución del tipo de CRX diagnosticadas en la serie completa de fetos con CC.

No se encontraron diferencias significativas en la distribución del tipo de CRX en los diferentes periodos de estudio ( $p=0,809$ ) (figura 17).

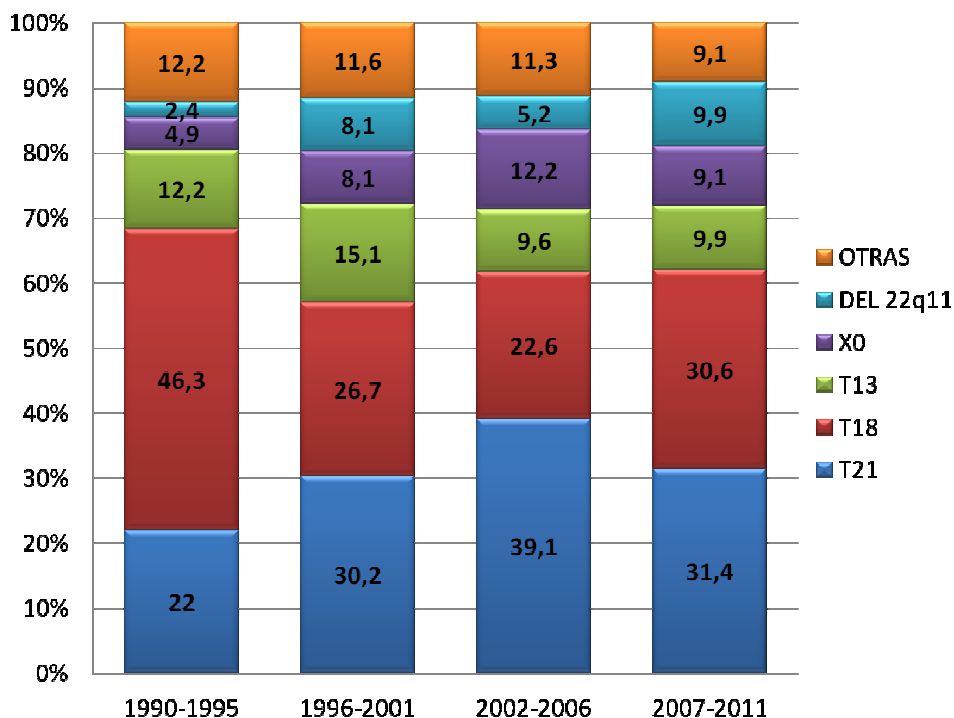


Figura 17. Evolución del tipo de CRX en los fetos con diagnóstico de CC.

De estos 363 casos el diagnóstico de la CRX se realizó mayoritariamente antes del parto (348; 95,9%). En los 15 restantes (4,1%), el diagnóstico se realizó posnatalmente. En estos casos, la razón para la no realización del estudio citogenético fue la negativa de los padres para su análisis (11; 73,3%), la EG avanzada fuera del periodo legal para la IVE (3; 20,0%) o el deterioro fetal que hacía recomendable la finalización inmediata de la gestación en el momento del diagnóstico (1; 6,7%). Estos 15 casos correspondieron a 10 fetos con T21, 1 caso de T13, 2 casos de DEL 22q11, 1 síndrome de Klinefelter (XXY) y 1 caso de delección del brazo largo del cromosoma 11.

La tabla 11 muestra la incidencia y la distribución del tipo de CRX encontradas en cada grupo de CC.

Aunque algunas CC presentaron una tasa de CRX muy elevada, por encima del 50%, como al CAV o la IAA, en otras no se encontró ningún caso con CRX, como el VU, EA, TGA, TccGA, DEXTROCARDIA y AVP.

Además, se ha observado que en algunas CC predominaba la asociación con determinados tipos de CRX como la T21 para el CAV (72,1%), la DEL 22q11 para la IAA (80%) o la X0 para la CoAo (68,8%).

CC	n	CRX, n (%)	T21, n (%)	T18, n (%)	T13, n (%)	XO, n (%)	DEL 22q11, n (%)	Otras, n (%)
CAV	165	111 (67.2)	80 (72.1)	20 (18)	2 (1.8)	0 (0)	0 (0)	9 (8.1)
IAA	18	10 (55.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (80)	2 (20)
TA	39	16 (41.0)	1 (6.3)	0 (0)	4 (25)	0 (0)	8 (50)	3 (18.8)
CIV	194	79 (40.7)	16 (20.3)	44 (55.7)	9 (11.4)	2 (2.5)	0 (0)	8 (10.1)
DSVD	72	23 (32)	0 (0)	13 (56.5)	6 (26.1)	0 (0)	1 (4.3)	3 (13)
CoAo	100	32 (32)	1 (3.1)	1 (3.1)	5 (15.6)	22 (68.8)	0 (0)	3 (9.4)
TF	145	41 (28.3)	10 (24.4)	10 (24.4)	9 (22)	0 (0)	8 (19.5)	4 (9.8)
CoAoCIV	23	4 (17.4)	1 (25)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)
SVIH	204	33 (16.1)	3 (9.1)	13 (39.4)	5 (15.2)	10 (30.3)	0 (0)	2 (6.1)
AT	49	6 (12.2)	0 (0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	3 (50)
EBSTEIN/DT	32	2 (6.2)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
APSI	55	3 (5.4)	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)
AAD	29	1 (3.4)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ISOMERISMO	69	2 (2.9)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
VU	38	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
EA	13	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TGA	92	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TccGA	17	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEXTROCARDIA	5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AVP	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL	1362	363 (26.7)	118 (32.5)	105 (28.9)	41 (11.3)	34 (9.4)	26 (7.2)	39 (10.7)

Tabla 11. Distribución del tipo de CRX en los diferentes tipos de CC.

#### **5.1.9.5 ANÁLISIS DE CC EN LAS CRX DIAGNOSTICADAS**

De manera inversa, la tabla 12 muestra la distribución del tipo de CC en aquellos fetos con CRX en los que se había diagnosticado prenatalmente algún tipo de defecto cardíaco. Aunque se ha podido encontrar diferentes tipos de CC en cada CRX, también parece existir cierta predominancia de algunos defectos cardíacos en determinadas CRX, como el CAV en la T21 (88; 67,6%), la CIV en la T18 (44; 41,9%) o la CoAo en el síndrome de Turner (22; 64,7%). Para la T13 la distribución de CC asociadas fue más uniforme, aunque predominan los defectos septales y conotruncales. Para la DEL 22q11 las CC relacionadas con mayor frecuencia también fue el grupo de las conotruncales.

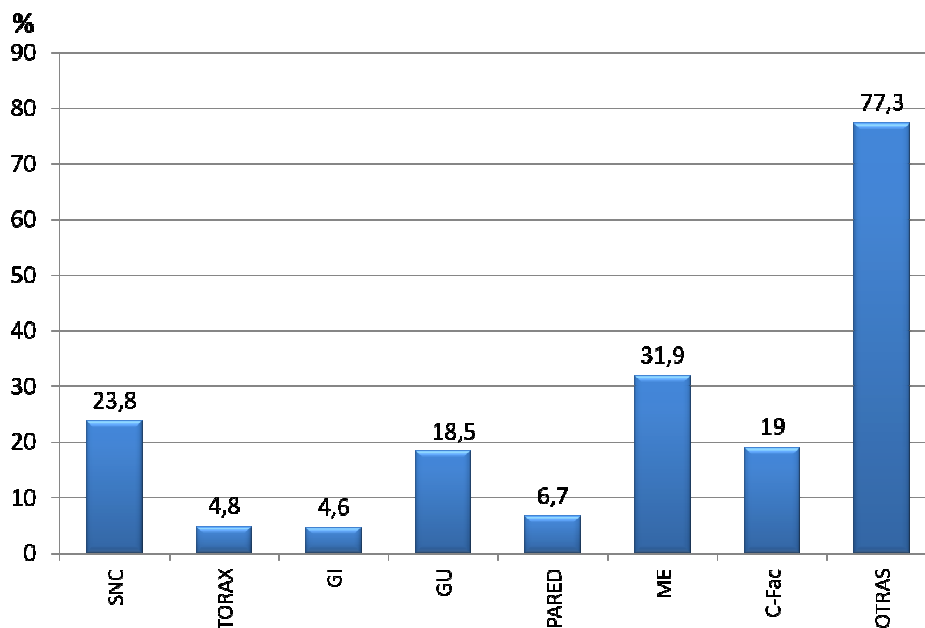
CC	n	CIV n(%)	CAV n(%)	TF n(%)	IAA n(%)	DSVD n(%)	TA, n(%)	SVIH n(%)	CoAo, n(%)	CoAoCIV, n(%)	APSI, n(%)	AT n(%)	EBSTEIN/DT n(%)	AAD, n(%)	Isomerismo n(%)
<b>TRISOMÍA 21</b>	118	16 (13,6)	80 (67,8)	10 (8,5)	-	-	1 (0,8)	3 (2,5)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,7)	-	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,7)
<b>TRISOMÍA 18</b>	105	44 (41,9)	20 (19,0)	10 (9,5)	-	13 (12,4)	-	13 (12,4)	1 (1,0)	2 (1,9)	-	2 (1,9)	-	-	-
<b>TRISOMÍA 13</b>	41	9 (22,0)	2 (4,9)	9 (22,0)	-	6 (14,6)	4 (9,8)	5 (12,2)	5 (12,2)	-	-	1 (2,4)	-	-	-
<b>MONOSOMIA X0</b>	34	2 (5,9)	-	-	-	-	-	10 (29,4)	22 (64,7)	-	-	-	-	-	-
<b>DEL 22q11</b>	36	-	-	8 (30,8)	8 (30,8)	1 (3,8)	8 (30,8)	-	-	1 (3,8)	-	-	-	-	-

**Tabla 12.** Distribución del tipo de CC en las diferentes CRX diagnosticadas.

### 5.1.9.8 ANÁLISIS DE LAS AEC ASOCIADAS

En algo menos de la mitad de los casos (626; 46,0%) la CC presentaba alguna AEC asociada, correspondiendo 345 de los casos (25,3%) a algún tipo de malformación mayor.

La figura 18 recoge la distribución del tipo de AEC encontradas. Las más frecuentes, excluyendo el subgrupo de "otras" que engloba los marcadores de CRX y las no codificadas, fueron las ME (200; 31,9%).



**Figura 18.** Distribución del tipo de AEC en los pacientes con diagnóstico de CC.

La tabla 13 muestra la presencia y distribución del tipo de AEC según el tipo de CC, habiéndose observado diferencias entre ellos ( $p < 0,001$ ). El CAV (125; 75,8%) y la CIV (142; 73,2%) muestran las tasas más altas de AEC asociadas frente a otros como la TGA (12; 13,0%) y el VU (4; 10,5%).



CC	n	AEC, n (%)	SNC, n (%)	TORAX, n (%)	GI, n (%)	GU, n (%)	PARED, n (%)	ME, n (%)	C-Fac, n (%)	OTRAS, n(%)
CIV	194	142 (73.2)	51 (35.9)	9 (6.4)	2 (1.4)	27 (19.0)	15 (10.6)	54 (38.0)	25 (17.6)	105 (73.9)
CAV	165	125 (75.8)	26 (20.8)	8 (6.4)	11 (8.8)	20 (16)	5 (4)	64 (51.2)	37 (29.6)	92 (73.6)
TF	145	72 (49.7)	14 (19.4)	1 (1.4)	5 (6.9)	15 (20.8)	6 (8.3)	25 (34.7)	15 (20.8)	53 (73.6)
IAA	18	12 (66.7)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	6 (50)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0)	9 (75)
TA	39	20 (51.3)	5 (25)	1 (5)	1 (5)	6 (30)	1 (5)	5 (25)	5 (25)	14 (70)
APSI	55	10 (18.2)	2 (20)	1 (10)	0 (0)	3 (30)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	8 (80)
DSVD	72	38 (52.8)	18 (47.4)	2 (5.3)	1 (2.6)	9 (23.7)	6 (15.8)	16 (42.1)	11 (28.9)	25 (65.8)
EBSTEIN/DT	32	6 (18.8)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (83.3)
SVIH	204	64 (31.4)	14 (21.9)	5 (7.8)	2 (3.1)	6 (9.4)	5 (7.8)	15 (23.4)	10 (15.6)	52 (81.3)
CoAo	100	51 (51)	5 (9.8)	1 (2)	1 (2)	11 (21.6)	2 (3.9)	10 (19.6)	7 (13.7)	46 (90.2)
CoAoCIV	23	14 (60.9)	4 (28.6)	0 (0)	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0)	1 (7.1)	1 (7.1)	14 (100)
AT	49	15 (30.6)	4 (26.7)	0 (0)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0)	4 (26.7)	2 (13.3)	14 (93.3)
VU	38	4 (10.5)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	3 (75)
EA	13	2 (15.4)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
TGA	92	12 (13.0)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	10 (83.3)
TccGA	17	4 (23.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100)
ISOMERISMO	69	28 (40.6)	2 (7.1)	1 (3.6)	2 (7.1)	5 (17.9)	0 (0)	2 (7.1)	4 (14.3)	22 (78.6)
DEXTROCARDIA	5	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
AVP	3	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
AAD	29	4 (13.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (75)
<b>TOTAL</b>	<b>1362</b>	<b>626 (46,0)</b>	<b>149 (23,8)</b>	<b>30 (4,8)</b>	<b>29 (4,6)</b>	<b>116 (18,5)</b>	<b>42 (6,7)</b>	<b>200 (31,9)</b>	<b>119 (19,0)</b>	<b>484 (77,3)</b>

Tabla 13. Distribución del tipo de AEC en los diferentes tipos de CC diagnosticadas.

En la figura 19, se muestra simultáneamente la presencia de malformaciones y de AEC en cada grupo de CC.

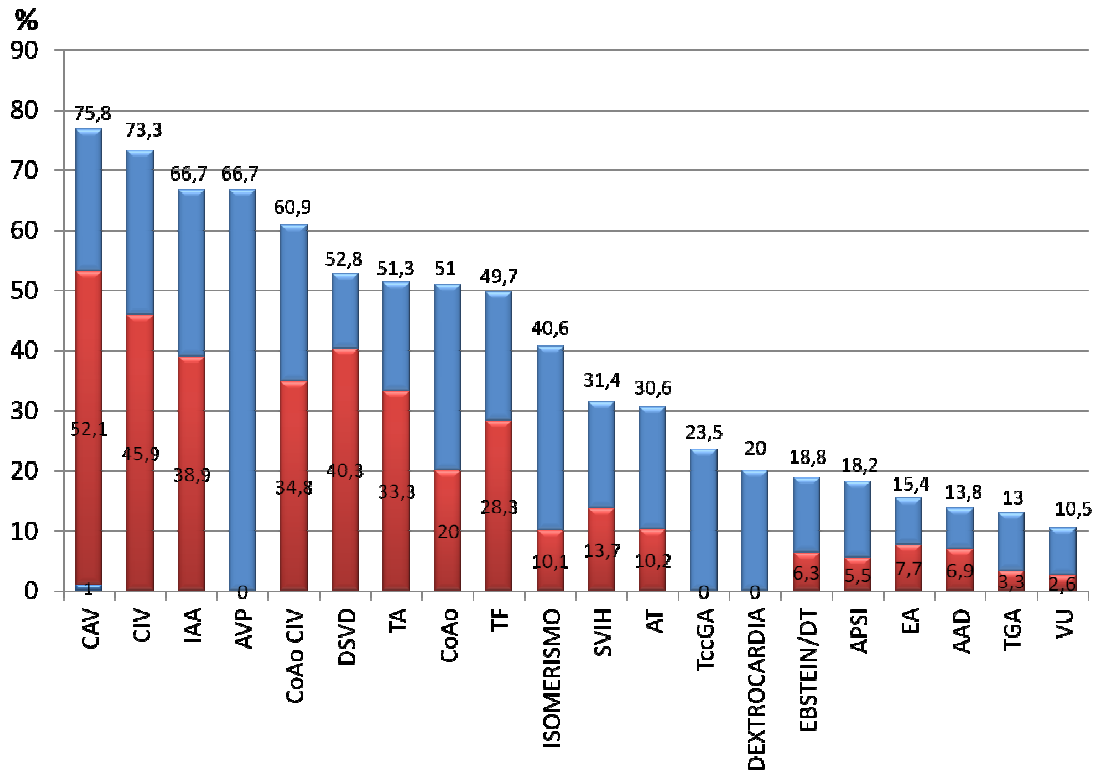


Figura 19. Presencia de malformaciones (barras rojas) y AEC (barras azules) en los diferentes tipos de CC.

En un total de 21 casos (1,5%) la CC se encuadró dentro del contexto de una entidad síndrómica. En la mayoría de ellos el defecto cardíaco forma parte de la expresividad del propio síndrome aunque en otros la CC coexiste con dicha entidad. La tabla 14 recoge los diferentes síndromes diagnosticados, así como la CC observada.

SÍNDROME	n	CC DIAGNOSTICADA	CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME
VACTERL	4	2 CAV 1 DSVD 1 CoAoCIV	Anomalías vertebrales Atresia anal CC Atresia esofágica Anomalías renales Anomalías miembros
CHARGE	3	2 CAV 1 ISOMERISMO	Coloboma CC Atresia coanas Retraso crecimiento GU Anomalías orejas
Cornelia de Lange	2	1 SVIH 1 CoAo	Microcefalia Retraso crecimiento Hirsutismo CC Retraso mental
Gardner-Silengo-Wachtel	1	CoAo	Pseudohermafroditismo Micrognatia Fisura palatina CC
Werdnig-Hoffman	1	CoAoCIV	Atrofia muscular espinal
Ellis Van Creveld	1	DSVD	Fisura facial Anomalías dentarias Polidactilia Retraso crecimiento CC
Roberts	1	CIV	Focomelia Fisuras faciales CC Poliquistosis renal
Jacobsen	1	CoAo	Retraso crecimiento Anomalías faciales CC Trombopenia GU Anomalías SNC
Larsen	1	TF	Anomalías articulares Anomalías faciales
Miller Dieker	1	CIV	Lisencefalia Anomalías faciales
Disostosis cráneo-facial	1	DSVD	Focomelia Anomalías faciales
Wolf-Hirschhorn	1	AT	Microcefalia Micrognatia Escoliosis CC GU
Holt Oram	1	CAV	Agenesia radios CC
Lin Gettig	1	CAV	Craneosinostosis Retraso mental Agenesia cuerpo calloso Contracturas Defecto pared abdominal
No clasificado	1	SVIH	Hidrocefalia Hipoplasia cuerpo calloso Displasia vertebral
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>		

**Tabla 14.** Entidades sindrómicas diagnosticadas.

## 5.2 RELACIÓN DE LAS CRX CON DIFERENTES PARÁMETROS

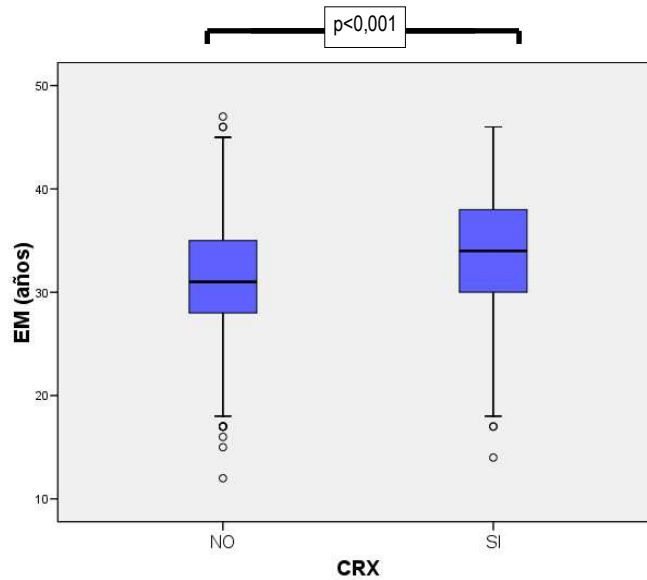
### EDAD MATERNA

La tabla 15 muestra las diferencias de EM en función de la presencia de CRX para el global de la serie y para cada grupo de CC.

CC	EM (años)	EM (años)		p
		Sin CRX	Con CRX	
CIV	31,0±6,6	29,9±5,5	32,7±7,6	0,006
CAV	33,2±5,8	29,7±5,4	34,8±5,2	<0,001
TF	32,0±5,9	31,0±5,4	34,4±5,0	0,001
IAA	32,0±4,3	31,1±4,8	32,8±4,0	0,427
TA	31,9±5,3	32,6±5,4	31,1±7,3	0,497
APSI	32,3±4,8	32,5±4,3	29,0 ±3,5	0,176
DSVD	32,3±5,5	31,6±5,2	33,6±5,4	0,130
EBSTEIN/DT	30,5±4,9	30,2±4,7	34,5±6,4	0,227
SVIH	31,0±5,5	30,6±5,5	32,6±5,4	0,068
CoAo	31,9±4,9	32,2±5,0	31,1±4,9	0,283
CoAoCIV	33,5±5,8	32,4±5,3	38,2±5,7	0,066
AT	31,1±5,1	31,0±5,4	31,2±3,6	0,961
VU	31,0±6,9	31,0±6,9	-	-
EA	29,2±6,4	29,2±6,4	-	-
TGA	32,3 ±4,9	32,3 ±4,9	-	-
TccGA	32,0±5,9	32,0±5,9	-	-
ISOMERISMO	31,6±5,1	31,5±5,1	35,5±7,8	0,284
DEXTROCARDIA	37,0±0,7	37,0±0,7	-	-
AVP	32,3±9,1	32,3±9,1	-	-
AAD	31,7±5,6	31,5±5,1	37,0	0,304
<b>TOTAL</b>	<b>31,8±5,6</b>	<b>31,2±5,4</b>	<b>33,4±5,9</b>	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 15. EM para cada tipo de CC en función de la presencia de CRX.

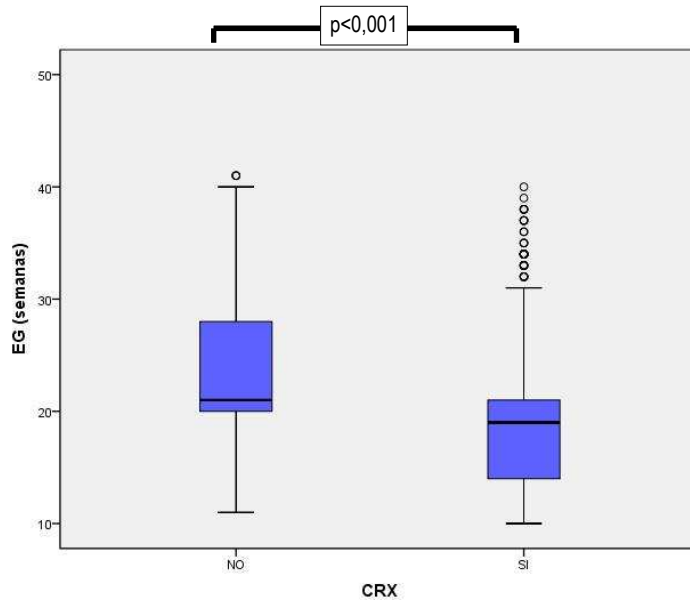
Se ha observado que la EM fue significativamente mayor en los casos que presentaban alguna CRX asociada (33,4±5,9 años) frente a los casos euploides (31,2±5,4 años) (p<0,001) (figura 20).



**Figura 20.** Distribución de la EM en función de la presencia de CRX.

## EDAD GESTACIONAL AL DIAGNÓSTICO

Se ha observado que la EG al diagnóstico fue significativamente menor en los casos de CC con CRX asociada (19,9+ 7,1 semanas vs. 23,7+6,2 semanas,  $p < 0,001$ ) (figura 21). La tabla 16 muestra las diferencias de EG al diagnóstico en función de la presencia de CRX para el total de CC y para cada grupo en particular.



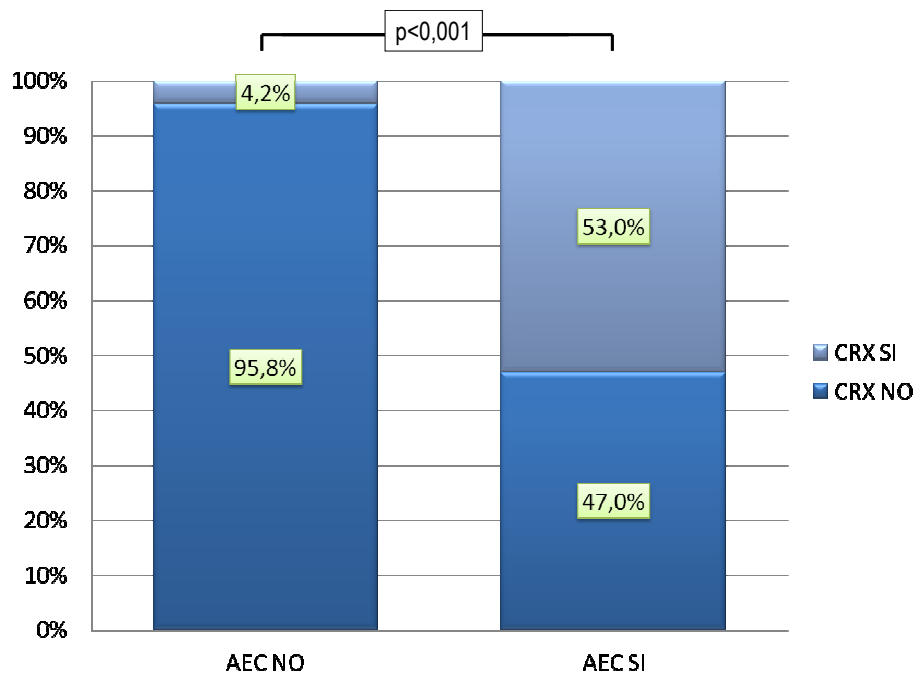
**Figura 21.** Distribución de la EG al diagnóstico en función de la presencia de CRX.

CC	EG (semanas)	EG (semanas)		p
		Sin CRX	Con CRX	
CIV	21,6±7,2	23,4±7,2	19,1±6,4	<0,001
CAV	22,2±7,6	24,7±5,9	20,9±8,0	0,002
TF	22,3±6,2	22,9±5,8	20,8±6,9	0,088
IAA	23,6±4,8	24,1±6,0	23,1±4,0	0,671
TA	22,4±6,3	23,5±5,3	20,9±7,6	0,224
APSI	23,8±5,7	24,0±5,6	20,3±8,5	0,287
DSVD	22,1±6,5	23,1±6,8	19,8±5,2	0,041
EBSTEIN/DT	26,9±7,6	26,8±7,5	29,0±11,3	0,698
SVIH	22,7±6,6	23,6±5,9	18,2±8,2	0,001
CoAo	21,7±7,0	24,4±6,4	15,9±4,0	<0,001
CoAoCIV	24,2±6,3	25,2±6,5	19,5±1,7	0,004
AT	23,7±6,3	24,0±6,1	22,0±8,2	0,480
VU	23,1±5,5	23,1±5,5	-	-
EA	26,7±7,6	26,7±7,6	-	-
TGA	23,9±6,2	23,9±6,2	-	-
TccGA	23,6±6,3	23,6±6,3	-	-
ISOMERISMO	23,3±6,5	23,2±6,5	25,5±6,3	0,634
DEXTROCARDIA	21,4±4,7	21,4±4,7	-	-
AVP	24,0±3,6	24,0±3,6	-	-
AAD	22,6±6,7	22,6±4,7	24,0	0,771
<b>TOTAL</b>	<b>22,7±6,7</b>	<b>23,7±6,2</b>	<b>19,9± 7,1</b>	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 16. EG al diagnóstico para cada tipo de CC en función de la presencia de CRX.

## ANOMALÍAS EXTRACARDIACAS

Se ha observado que la presencia de AEC supone un riesgo de que exista una CRX. El 53,0% de los fetos con AEC asociadas (332/626) presentaban algún tipo de CRX frente al 4,2% (31/736) de los fetos con CC aislada ( $p < 0,001$ ) (figura 22).



**Figura 22.** Presencia de CRX en función de la presencia de AEC.

La ausencia de AEC permite descartar la presencia de CRX con un valor predictivo negativo del 95,8%, de modo que ante una CC que se presenta de manera aislada el riesgo de CRX disminuye 8,33 veces.

Estudiando el caso particular de cada CC, se han podido demostrar diferencias significativas para la presencia de CRX en función de la existencia de AEC para todos los subgrupos excepto en el caso de la IAA, la CoAoCIV, el ISOMERISMO y el AAD (tabla 17).

CC	n	Sin AEC		Con AEC		p	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	RV(+) (IC 95%)	1IRV (-) (IC 95%)
		n	CRX, n (%)	n	CRX, n (%)							
CIV	194	52	5 (9.6)	142	74 (52.1)	<0,001	93.7	40.9	52.1	90.4	1.58 (1.35-1.86)	6,66 (2.70-16.67)
CAV	165	40	13 (32.5)	125	98 (78.4)	<0,001	88.3	50	78.4	67.5	1.77 (1.34-2.33)	4,35 (2.38-7.69)
TF	145	73	6 (8.2)	72	35 (48.6)	<0,001	85.4	64.4	48.6	91.8	2.40 (1.80-3.20)	4,35 (2.08-9.09)
IAA	18	6	3 (50)	12	7 (58.3)	1.0	70	37.5	58.3	50	1.12 (0.57-2.20)	1,25 (0.34-4.54)
TA	39	19	2 (10.5)	20	14 (70)	<0,001	87.5	73.9	70	89.5	3.35 (1.65-6.84)	5,88 (1.59-20)
APSI	55	45	1 (2.2)	10	2 (20)	0.082	66.7	84.6	20	97.8	4.33 (1.56-12)	2,56 (0.51-12.50)
DSVD	72	34	1 (2.9)	38	22 (57.9)	<0,001	95.7	67.3	57.9	97.1	2.93 (1.94-4.42)	16,67 (2.27-100)
EBSTEINIDT	32	26	0 (0)	6	2 (33.3)	0.030	100	86.7	33.3	100	7.50 (2.13-15)	-
SVIH	204	140	0 (0)	64	33 (51.6)	<0,001	100	81.9	51.6	100	5.52 (3.91-7.40)	-
CoAo	100	49	0 (0)	51	32 (62.7)	<0,001	100	72.1	62.7	100	3.58 (2.39-5.09)	-
CoAoCIV	23	9	0 (0)	14	4 (28.6)	0.127	100	47.4	28.6	100	1.90 (1.03-2.85)	-
AT	49	34	0 (0)	15	6 (40)	<0,001	100	79.1	40	100	4.78 (2.36-7.83)	-
VU	38	34	0 (0)	4	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-
EA	13	11	0 (0)	2	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-
TGA	92	80	0 (0)	12	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-
TccGA	17	13	0 (0)	4	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-
ISOMERISMO	69	41	0 (0)	28	2 (7.1)	0.161	100	61.2	7.1	100	2.58 (1.19-3.85)	-
DEXTROCARDIA	5	4	0 (0)	1	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-
AVP	3	1	0 (0)	2	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-
AAD	29	25	0 (0)	4	1 (25)	0.138	100	89.3	25	100	9.33 (1.75-22)	-
TOTAL	1362	736	31 (4.2)	626	332 (53.0)	<0,001	91,5	70,6	53,0	95,8	3,11 (2,81-3,44)	8,33 (5,88-11,11)

Tabla 17. Análisis de la presencia de CRX en función de la presencia de AEC.



En 622 de los 626 casos con AEC (99,4%), el diagnóstico de los hallazgos adicionales se realizó en el momento del diagnóstico de la CC. En 2 de los otros 4 casos el hallazgo de las AEC se realizó después del diagnóstico de la CC, aunque antes de la semana 22 (un caso de una CIV diagnosticada en la semana 19 con hallazgo de una arteria umbilical única en la semana 21 y una dextrocardia diagnosticada en la 18 con hallazgo de una persistencia de la vena cava superior izquierda en la semana 20, en una paciente con mala transmisión de los ultrasonidos). Ninguno de estos 2 casos tenía CRX asociada. En los otros 2 casos, que además presentaban una CRX asociada, el diagnóstico de la AEC se realizó después del hallazgo de la CC y más allá de la semana 22. Uno corresponde a una TF con T21 diagnosticada en la semana 21 en la que en la semana 29 se observaron rasgos típicos del síndrome de Down de como la macroglosia y un leve acortamiento femoral. Esta paciente presentó un IRC elevado en el I trimestre por lo que se realizó estudio citogenético. La otra paciente corresponde a una CoAo diagnosticada en la semana 21 con una ecografía del I trimestre normal sin TN aumentada. En la semana 24 se observó una dismorfia consistente en la presencia de un cráneo en fresa y una vena cava superior izquierda persistente ofreciéndose estudio citogenético que los padres rechazaron. Finalmente el recién nacido asoció una delección del brazo largo del cromosoma 11

Observamos 31 casos de fetos sin AEC en los que finalmente se demostró la presencia de CRX asociada. En estos casos las CC diagnosticadas fueron, 13 CAV, 6 TF, 5 CIV, 3 IAA, 2 TA, 1 APSI, 1 DSVD. Las CRX asociadas fueron 18 casos de T21, 1 T18, 9 DEL 22q11 y 3 casos de CRX poco frecuentes (1 caso de 47XXX, 1 inversión pericéntrica del cromosoma 1 y 1 paciente con 46XY (5q+)).

## **5.3 ANÁLISIS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CC**

### **DEFECTOS DEL SEPTO INTERVENTRICULAR**

En relación a la localización de la CIV, la mayoría correspondieron a defectos perimembranosos (137; 82,0%), encontrándose 13 casos de localización muscular (7,8%) y 17 casos malalineados (10,2%).

Se observaron diferencias significativas en la presencia de CRX en relación al tipo de localización de modo que no se observó ninguna CRX en los defectos musculares en comparación con el 39,6% (61/154) de CRX halladas en el resto de defectos ( $p=0,002$ ).

## DEFECTOS DEL SEPTO ATRIO-VENTRICULAR

La mayoría de las veces el diagnóstico se trataba de CAV balanceados (139; 84,2%) y solo 26 casos (15,8%) correspondían a CAV desbalanceados, asociando algún otro tipo de defecto cardíaco (TF, CoAo,...).

Se observó que la mayoría de los CAV balanceados presentaban con más frecuencia alguna CRX (102; 73,4%) que aquellos desbalanceados que formaban parte de una CC más compleja (9; 34,6%) ( $p < 0,001$ ).

## TETRALOGÍA DE FALLOT

En esta CC el subgrupo más frecuente fue la forma clásica que asocia EP (109; 75,2%), seguido de la AP con CIV (30; 20,7%) y finalmente TF con agenesia de válvula pulmonar (6; 4,1%).

Aunque la tasa de CRX para la TF con agenesia de válvula pulmonar fue mayor que para la forma clásica y la AP-CIV (50% vs. 27,5% vs. 26,7% respectivamente), las diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p = 0,467$ ).

También se observaron diferencias en el tipo CRX en función de la forma de TF ( $p = 0,057$ ). En la forma clásica, la CRX más frecuente fue la T21 (30,0%), mientras que en la AP con CIV y la TF con agenesia de la válvula pulmonar fue la DEL 22q11 (50,0% y 66,7% respectivamente)

El estudio de la anatomía cardíaca de los casos de TF mostró que en 42 casos (29%) existían anomalías del arco aórtico o del desarrollo del árbol pulmonar. En estos pacientes se observó una presencia de DEL 22q11 significativamente mayor que en aquellos con una anatomía cardíaca normal (17,5% vs. 1,3%,  $p = 0,002$ ; sensibilidad 87,5%, especificidad 69,7%, valor predictivo negativo 98,7%). En 4 de los 8 de los casos de TF con DEL 22q11 no se habían observado AEC asociadas aunque la anatomía cardíaca presentaba alguno de estos hallazgos.

## DOBLE SALIDA DEL VENTRÍCULO DERECHO

Se observó un 6,9% (5/72) de anomalías de lateralidad del arco aórtico y árbol pulmonar. En los pacientes con alguna de estas anomalías cardíacas, un 20% tenían una DEL 22q11 asociada, sin que se constataste ningún caso de esta CRX en los pacientes con una anatomía cardíaca normal ( $p = 0,094$ ). El único caso de DEL 22q11 que se observó en los pacientes con DSVD no tenía AEC asociadas, aunque sí un árbol pulmonar hipoplásico con atresia pulmonar.

## TRONCO ARTERIOSO COMÚN

La forma más frecuentemente observada de TA fue el tipo A1 (18; 46,2%), seguido del A2 (12; 30,8%), el A3 (3; 7,7%) y al A4 (2; 5,1%). No se observaron diferencias significativas para la presencia de CRX en relación al tipo de TA (38,9% en al A1; 33,3% en al A2; 33,3% en el A3 y 50% en el A4,  $p=0,968$ ). Todos los casos de TA tipo A3 y A4 correspondieron a DEL 22q11, mientras que en los tipos A1 y A2 esta anomalía supuso de manera respectiva 57,1% y el 50% de las CRX diagnosticadas ( $p=1,0$ ).

En 22 casos (56,4%) se observó alguna anomalía del arco aórtico o pulmonar. No se observaron diferencias significativas para la presencia de DEL 22q11 en función de la presencia o ausencia de dichas anomalías (23,8% vs. 21,4%).

## INTERRUPCIÓN DEL ARCO AÓRTICO

La forma más frecuentemente observada de IAA fue la tipo B (11; 64,7%). Se observaron 7 casos (17,6%) de IAA tipo A y C respectivamente. La presencia de CRX fue más frecuente en la tipo C (66,7%) que en la B (54,5% y en la C (33,3%) sin que las diferencias fueran significativas ( $p=0,701$ ). En todos los casos la CRX más frecuente fue la DEL 22q11 (100% en la A; 83,3% en la B y 50% en la C;  $p=0,501$ ).

El estudio de la anatomía cardíaca de los casos no mostró anomalías de lateralidad del arco aórtico o del desarrollo del árbol pulmonar.

## COARTACIÓN DE AORTA CON CIV

Al igual que en la IAA, no se observaron anomalías de lateralidad del arco aórtico o del desarrollo del árbol pulmonar en relación con la presencia de DEL 22q11

## ANOMALÍAS DE LA LATERALIDAD DEL ARCO AÓRTICO

La forma más frecuente fue el arco aórtico derecho con anillo vascular y arteria subclavia izquierda aberrante (26; 89,7%). Hubo 2 casos de doble arco aórtico (6,9%) y un único caso de arco aórtico derecho con salida especular de los troncos supraaórticos sin CC asociada (3,4%).

No se observaron diferencias significativas para la presencia de CRX en relación al tipo de AAD. Solo se observó CRX en un anillo vascular con arteria subclavia izquierda aberrante (3,6%), correspondiendo a una T21.

## 5.3 EVOLUCIÓN

### 5.3.1 INTERRUPCIÓN VOLUNTARIA DE LA GESTACIÓN

En un total 549 casos (40,3%) los padres optaron por la IVE de la gestación tras el diagnóstico de la CC. En las gestaciones con diagnóstico antes de las 22 semanas supuso el 56,7% (531/937).

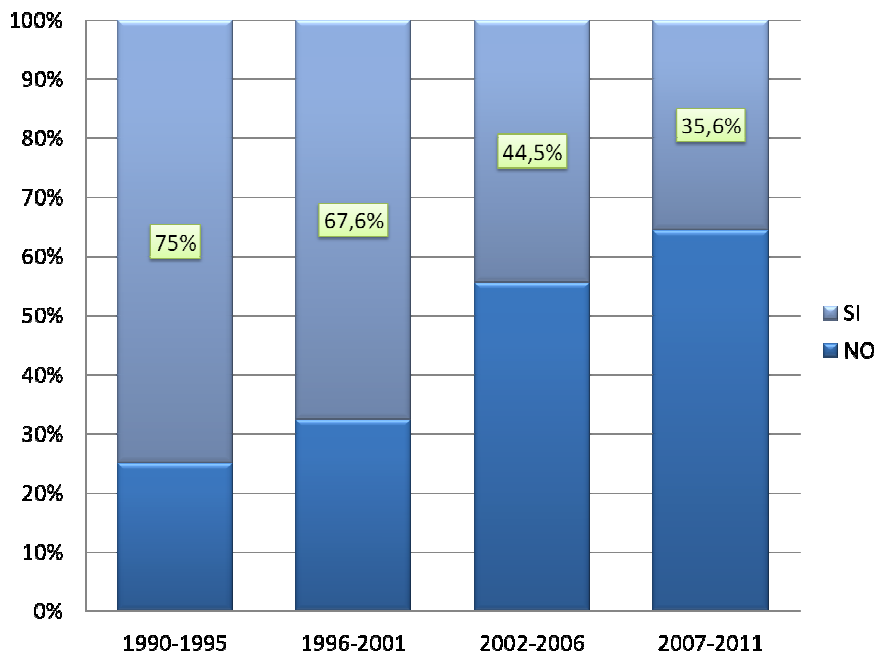
La tabla 18 recoge la tasa de IVE según el tipo de CC diagnosticada.

CC	IVE (n, %)	NO IVE			
		n (%)	PF, n (%)	MN, n (%)	Sv, n (%)
VU	21 (55,3)	17 (44,7)	0 (0)	1 (5,9)	16 (94,1)
AT	27 (55,1)	22 (44,2)	4 (18,2)	1 (4,5)	17 (77,3)
TA	21 (53,8)	18 (46,2)	0 (0)	4 (22,2)	14 (77,8)
SVIH	109 (53,4)	95 (46,6)	15 (15,8)	52 (54,7)	28 (29,5)
CAV	86 (52,1)	79 (47,9)	5 (6,3)	21 (26,6)	53 (67,1)
IAA	9 (50)	9 (50)	0 (0)	4 (44,4)	5 (55,6)
DSVD	36 (50)	36 (50)	5 (13,9)	7 (19,4)	24 (66,7)
CIV	93 (47,9)	101 (52,1)	14 (13,9)	6 (5,9)	81 (80,2)
TccGA	7 (41,2)	10 (58,8)	0 (0)	1 (10)	9 (90)
ISOMERISMO	25 (36,2)	44 (63,8)	6 (13,6)	10 (22,7)	28 (63,6)
CoAoCIV	8 (34,8)	15 (65,2)	2 (13,3)	4 (26,7)	9 (60)
TF	50 (34,5)	95 (65,5)	4 (4,2)	15 (15,8)	76 (80)
AVP	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (50)	0 (0)	1 (50)
CoAo	33 (33)	67 (67)	8 (11,9)	3 (4,5)	56 (83,6)
DEXTROCARDIA	1 (20)	8 (80)	0 (0)	0 (0)	4 (100)
APSI	9 (16,4)	46 (83,6)	3 (6,5)	5 (10,9)	38 (82,6)
EBSTEIN/DT	5 (15,6)	27 (84,4)	6 (22,2)	6 (22,2)	15 (55,6)
TGA	8 (8,7)	84 (91,3)	0 (0)	8 (9,5)	76 (90,5)
EA	0 (0)	13 (100)	0 (0)	1 (7,7)	12 (92,3)
AAD	0 (0)	29 (100)	0 (0)	0 (0)	29 (100)
<b>TOTAL</b>	<b>549 (40,3)</b>	<b>813 (59,7)</b>	<b>73 (9,0)</b>	<b>149 (18,3)</b>	<b>591 (72,7)</b>

Tabla 18. Evolución de la gestación en los distintos tipos de CC.

Se observaron diferencias significativas entre las diferentes CC ( $p < 0,001$ ) de modo que las tasas más elevadas de IVE se observaron en el VU, AT, TA, SVIH, CAV, DSVD e IAA, en los que más de la mitad de los casos optaron por la finalización de la gestación. Sin embargo, en otras como la TGA la interrupción fue rara (8; 8,7%), e incluso ausente en otras como la EA o el AAD.

La tasa de IVE en CC aisladas, sin CRX o AEC fue del 28,4% (209/736), llegando a un 43,1% (201/466) en las CC diagnosticadas antes de la semana 22. Esta tasa, además fue disminuyendo significativamente a lo largo del tiempo ( $p < 0,001$ ) (figura 23).



**Figura 23.** Evolución de la tasa de IVE en CC aisladas.

Se ha observado diferencias en la tasa de IVE en fetos con anomalías asociadas (CRX o AEC) frente a aquellos con presentación aislada (54,3% vs. 28,4%;  $p < 0,001$ )

La tabla 19 muestra el impacto de cada una de las anomalías asociadas sobre la IVE.

	AUSENTE (IVE, %)	PRESENTE (IVE, %)	RR (IC 95%)	P
AEC	28,4	54,3	1,95 (1,70-2,23)	<0,001
CRX	31,4	64,7	2,06 (1,83-2,32)	<0,001

**Tabla 19.** IVE en función de la presencia de AEC o CRX.

También se observaron diferencias significativas para la EG al diagnóstico en el grupo que finalizó en IVE ( $18,6 \pm 3,7$ ) frente a los que optaron por continuar con el embarazo ( $25,5 \pm 6,8$  semanas) ( $p < 0,001$ ) (figura 24).

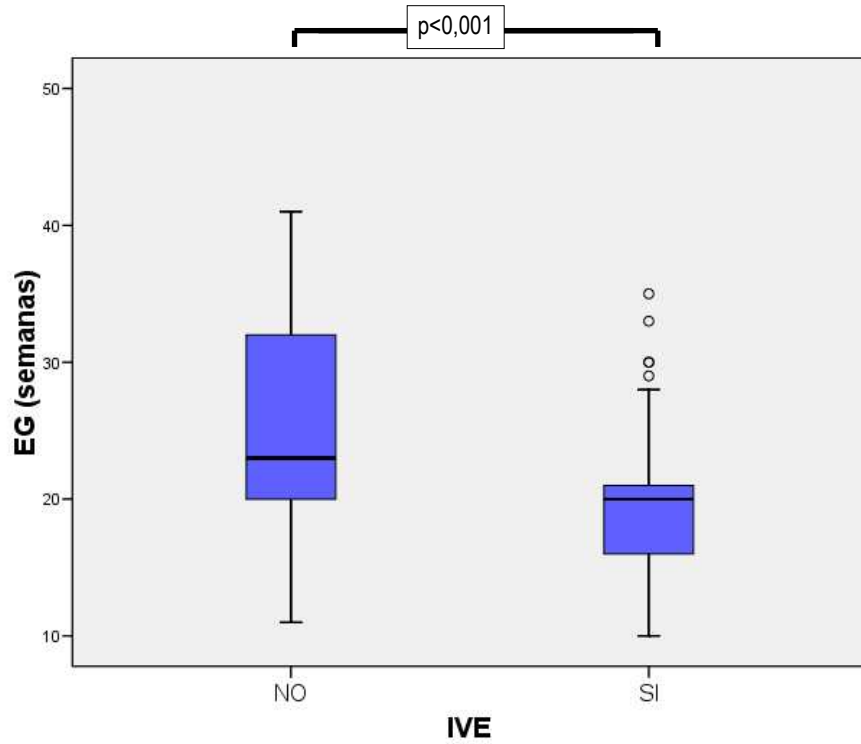


Figura 24. EG al diagnóstico en función de la existencia de IVE.

En la figura 25 se muestra de manera simultánea la frecuencia de IVE, AEC asociadas y CRX para cada tipo de CC.

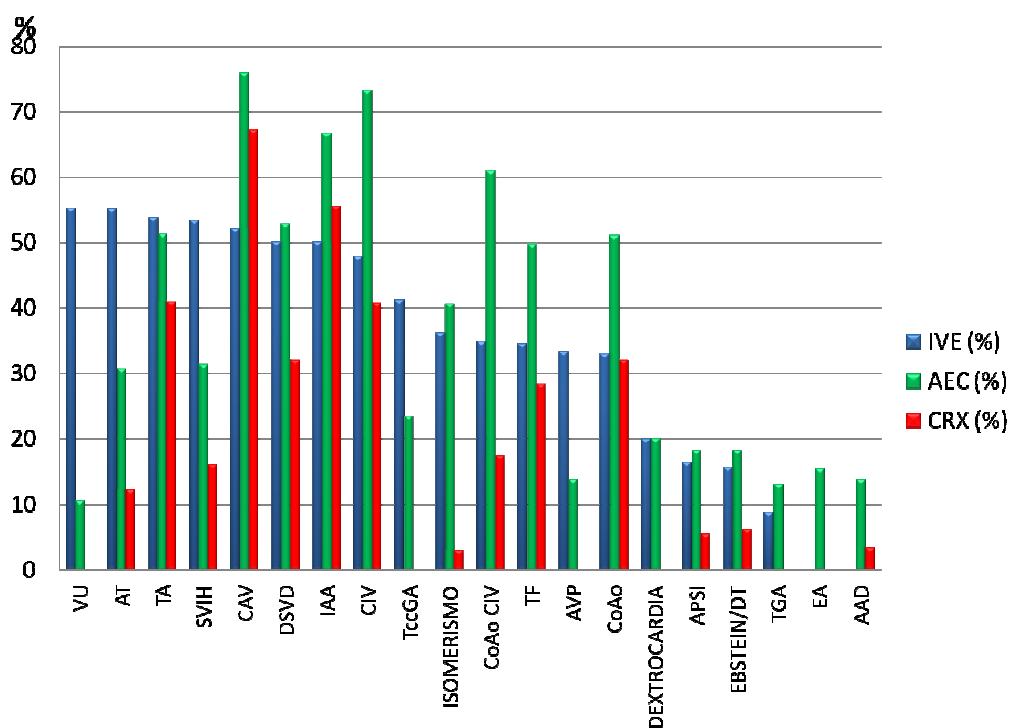


Figura 25. Representación simultánea de IVE, CRX y AEC en cada CC.

### 5.3.2 EVOLUCIÓN EN LAS GESTACIONES NO INTERRUMPIDAS

Para aquellos casos en los que los padres optaron por continuar con la gestación (813; 59,7%). La supervivencia media fue del 72,7% (591/813), mientras que las pérdidas fetales fueron del 9% y la mortalidad neonatal del 18,3%.

La evolución a lo largo del tiempo muestra una mejoría en la supervivencia (44,6% en el primer quinquenio vs. 79,5% en el último,  $p < 0,001$ ) a expensas de una reducción también significativa de las pérdidas fetales (18,5% vs. 6,9%,  $p = 0,018$ ) y la mortalidad neonatal (36,9% vs. 13,6%,  $p < 0,001$ ) (figura 26).

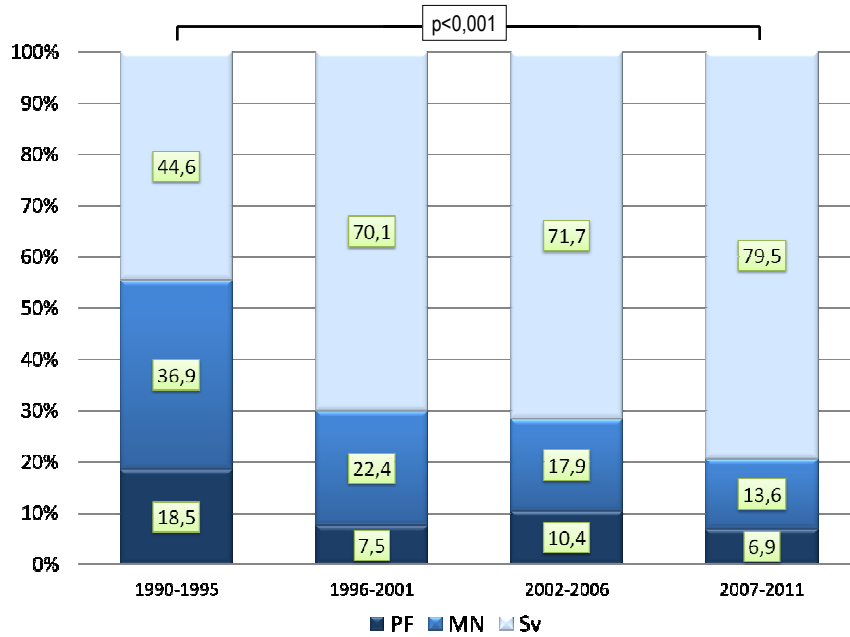


Figura 26. Evolución del pronóstico de las CC.

La tabla 18 y la figura 27 muestran la distribución de la evolución de la gestación en las distintas CC. Se observaron diferencias significativas entre las diferentes CC tanto para la para las pérdidas fetales como para la mortalidad neonatal y la supervivencia ( $p < 0,001$ )

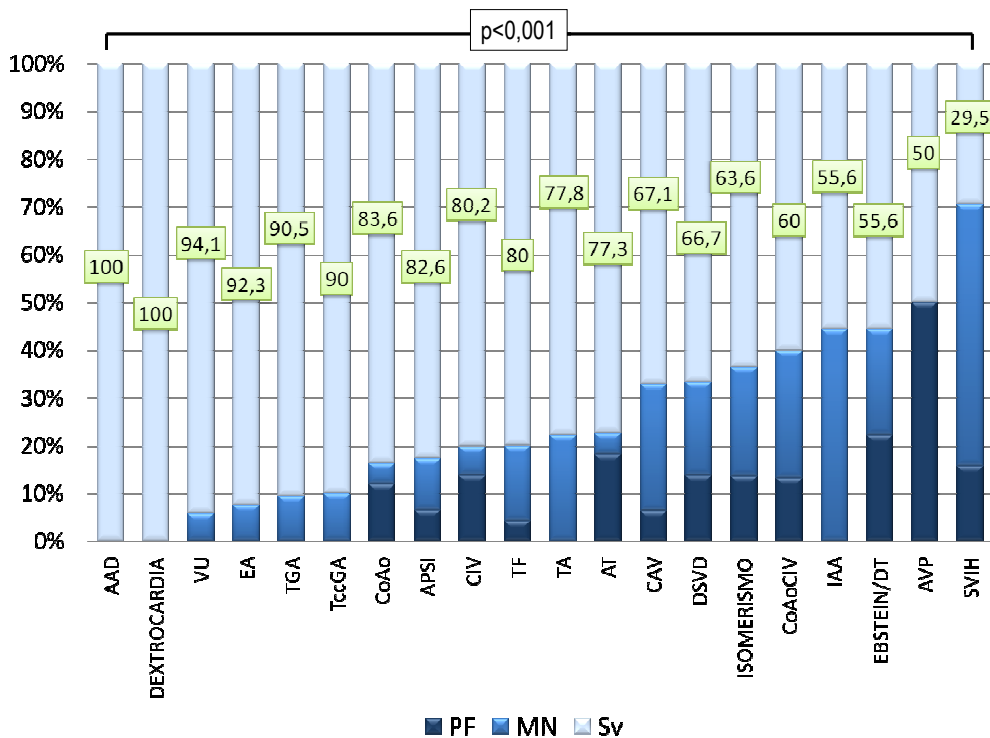


Figura 27. Evolución en las gestaciones no interrumpidas para cada CC.



Con respecto a las pérdidas fetales, las CC con mayores tasas fueron la AVP (1; 50%), y el EBSTEIN/DT (6; 22,2%) mientras que no se observaron muertes intrauterinas para CC como la IAA, TA, VU, EA, TGA, TccGA, dextrocardia y AAD.

En cuanto a la mortalidad neonatal, la CC que recoge la mayor tasa fue el SVIH (52; 54,7%). En otras como la CIV, el VU, la EA y TGA fue baja llegando a ser ausente en la dextrocardia, AVP y AAD.

La tasa de supervivencia neonatal alcanzó el 100% en la dextrocardia y el AAD (29; aunque en otras como el VU, la EA, la TGA y la TccGA supero el 90% Las menores tasas de supervivencia fueron para el SVIH (28; 29,5%).

En tabla 120 se muestra la evolución de la gestación en función de la presencia de CRX. Se obtuvieron diferencias significativas tanto para las pérdidas fetales, como para, la mortalidad neonatal y la supervivencia neonatal.

EVOLUCION	TOTAL, n (%)	CC CON CRX, n (%)	CC SIN CRX, n (%)	RR (IC 95%)	p
PF	73 (9,0)	39 (30,5)	34 (5,0)	6,14 (4,04-9,34)	<0,001
MN	149 (18,3)	39 (30,5)	110 (16,1)	1,90 (1,39-2,59)	<0,001
Sv	591 (72,7)	50 (39,1)	541 (79,0)	0,49 (0,40-0,62)	<0,001
<b>TOTAL</b>	<b>813 (59,7)</b>	<b>128 (35,3)</b>	<b>685 (68,6)</b>	<b>0,51 (0,44-0,59)</b>	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla 20.** Evolución en las gestaciones no interrumpidas en función de la presencia de CRX.

En los casos de pérdidas fetales con CRX, la mayoría eran T18 (17; 43,6%), seguidos de CRX inusuales (9; 23,1%), T21 (6; 15,4%) y X0 (5; 12,8%).

Para la mortalidad neonatal con CRX, la mayoría eran T18 (14; 25,9%), seguidos de T13 (10; 25,6%), T21 (6; 15,4%), CRX inusuales (5; 12,8%) y DEL 22q11 (4; 10,3%).

La supervivencia neonatal en fetos con CRX se dio sobre todo en casos con T21 (32; 64,0%) seguido de DEL 22q11 (9; 18,0%), CRX inusuales (5; 10,0%), T18 (3; 6,0%) y X0 (1; 2%).

En la tabla 21 se observa la evolución de la gestación para cada una de las diferentes CC en función de la presencia de CRX. En la mayoría de los casos se pudieron poner de manifiesto diferencias significativas en los diferentes parámetros evaluados.

CC	SIN CRX			CON CRX			p		
	n (%)	PF (n, %)	MN (n, %)	S (n, %)	n (%)	PF (n, %)		MN (n, %)	S (n, %)
CIV	80 (79.2)	2 (2.5)	3 (3.8)	75 (93.8)	21 (20.8)	12 (57.1)	3 (14.3)	6 (28.6)	<0.001
CAV	38 (48.1)	1 (2.6)	11 (29.8)	26 (68.4)	41 (51.9)	4 (9.8)	10 (24.4)	27 (65.9)	1.0
TF	79 (83.2)	2 (2.5)	8 (10.1)	69 (87.3)	16 (16.8)	2 (12.5)	7 (43.8)	7 (43.8)	<0.001
IAA	4 (44.4)	0 (0)	0 (0)	4 (100)	5 (55.6)	0 (0)	4 (80)	1 (20)	0.048
TA	10 (55.6)	0 (0)	1 (10)	9 (90)	8 (44.4)	0 (0)	3 (37.5)	5 (62.5)	0.275
APSI	44 (95.7)	2 (4.5)	4 (9.1)	38 (86.4)	2 (4.3)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0.027
DSVD	30 (83.3)	3 (10)	3 (10)	24 (80)	6 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	0 (0)	<0.001
EBSTEINDT	25 (92.6)	5 (20)	5 (20)	15 (60)	2 (7.4)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0.188
SVIH	83 (87.4)	9 (10.8)	46 (55.4)	28 (33.7)	12 (12.6)	6 (50)	5 (50)	0 (0)	0.016
CoAo	58 (86.6)	1 (1.7)	3 (5.2)	54 (93.1)	9 (13.4)	7 (77.8)	0 (0)	2 (22.2)	<0.001
CoAoCIV	14 (93.3)	1 (7.1)	4 (28.6)	9 (64.3)	1 (6.7)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0.400
AT	19 (86.4)	2 (10.2)	1 (5.3)	16 (84.2)	3 (13.6)	2 (66.7)	0 (0)	1 (33.3)	0.117
VU	70 (100)	0 (0)	1 (5.9)	16 (94.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
EA	13 (100)	0 (0)	1 (7.7)	12 (92.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
TGA	84 (100)	0 (0)	8 (9.5)	76 (90.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
TccGA	10 (100)	0 (0)	1 (10)	9 (90)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
ISOMERISMO	43 (97.7)	5 (11.6)	10 (23.3)	28 (65.1)	1 (2.3)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0.364
DEXTROCARDIA	4 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
AVP	2 (100)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
AAD	28 (100)	0 (0)	0 (0)	28 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
TOTAL	685 (84.3)	34 (5)	110 (16.1)	541 (79)	128 (15.7)	39 (30.5)	39 (30.5)	50 (39.1)	<0.001

Tabla 21. Evolución de la gestación en función de la presencia de CRX para cada CC.

La figura 28 muestra de manera simultánea las pérdidas fetales y las neonatales en relación con la presencia de CRX en cada uno de los diferentes grupos de CC.

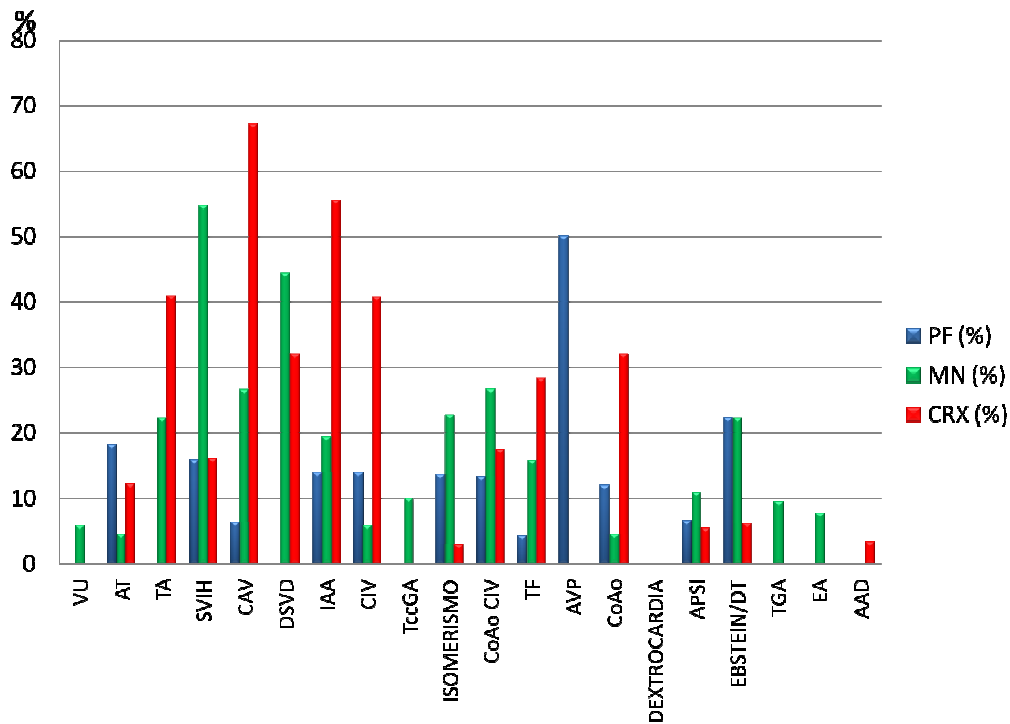


Figura 28. Representación simultánea de CRX, PF y MN para cada CC.

### 5.3.3 IMPACTO DE LAS ANOMALÍAS ASOCIADAS EN LA SUPERVIVENCIA NEONATAL

Finalmente se analizó el impacto del diagnóstico de diferentes anomalías asociadas sobre la supervivencia neonatal. La tabla 22 analiza la mejora que supone para la supervivencia la ausencia de CRX, tanto en la serie completa como en cada grupo de CC. La tabla 23 hace lo mismo ante la ausencia de AEC.

CC	TOTAL, n (%)	CC CON CRX, n (%)	CC SIN CRX, n (%)	RR (IC 95%)	p
CIV	101 (52,1)	6 (28,6)	75 (93,8)	11,4 (4,69-27,85)	<0,001
CAV	79 (47,9)	27 (65,9)	26 (68,4)	1,08 (0,57-2,03)	1,0
TF	95 (65,6)	7 (43,8)	69 (87,3)	4,44 (2,15-9,15)	<0,001
IAA	9 (50)	1 (20)	4 (100)	7,5 (0,5-108-28)	0,048
TA	18 (46,2)	5 (62,5)	9 (90)	3,75 (0,47-29,52)	0,275
APSI	46 (83,6)	0 (0)	38 (86,4)	7,33 (3,48-15,42)	0,027
DSVD	36 (50)	0(0)	24 (80)	5,00 (2,44-10,23)	<0,001
EBSTEIN/DT	27 (84,4)	0 (0)	15 (60)	2,5 (1,54-4,04)	0,188
SVIH	95 (46,6)	0 (0)	28 (33,7)	1,51 (1,29-1,76)	0,016
CoAo	67 (67)	2 (22,2)	54 (93,1)	11,27 (4,11-30,90)	<0,001
CoAoCIV	15 (65,2)	0 (0)	9 (64,3)	2,80 (1,38-5,65)	0,4
AT	22 (44,2)	1 (33,3)	16 (84,2)	4,22 (1,14-15,66)	0,117
VU	17 (44,7)	-	-	-	-
EA	13 (100)	-	-	-	-
TGA	84 (91,3)	-	-	-	-
TccGA	10 (58,8)	-	-	-	-
ISOMERISMO	44 (63,8)	0 (0)	28 (65,1)	2,87 (1,90-4,31)	0,364
DEXTROCARDIA	4(80)	-	-	-	-
AVP	2 (66,7)	-	-	-	-
AAD	29 (100)	1 (100)	28 (100)	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>813 (59,7)</b>	<b>50 (39,1)</b>	<b>541 (79,0)</b>	<b>2,89 (2,37-3,54)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 22. Impacto de la ausencia de CRX sobre la supervivencia neonatal en cada CC.

CC	TOTAL, n (%)	CC CON AEC, n (%)	CC SIN AEC n (%)	RR (IC 95%)	p
CIV	101 (52,1)	40 (66,7)	41 (100)	28,23 (1,75-454,03)	<0,001
CAV	79 (47,9)	31 (57,4)	22 (88,0)	3,55 (1,17-10,72)	0,009
TF	95 (65,6)	22 (61,1)	54 (91,5)	7,21 (2,99-17,35)	0,001
IAA	9 (50)	3 (60)	2 (50)	0,80 (0,18-3,42)	1,0
TA	18 (46,2)	6 (66,7)	8 (88,9)	3,00 (0,38-23,68)	0,576
APSI	46 (83,6)	7 (77,8)	31 (83,8)	1,37 (0,32-5,70)	0,645
DSVD	36 (50)	4(36,4)	20 (80)	3,18 (1,30-7,84)	0,020
EBSTEIN	27 (84,4)	0 (0)	15 (68,2)	3,14 (1,70-5,79)	0,010
SVIH	95 (46,6)	1 (4,3)	27 (37,5)	1,53 (1,25-1,87)	0,002
CoAo	67 (67)	13 (59,1)	43 (95,6)	9,20 (2,19-39,03)	<0,001
CoAoCIV	15 (65,2)	4 (50)	5 (71,4)	1,75 (0,45-6,82)	0,608
AT	22 (44,2)	2 (33,3)	15 (93,8)	10,66 (1,47-77,28)	0,009
VU	17 (44,7)	1 (100)	15 (93,8)	2,83 (0,16-48,76)	1,0
EA	13 (100)	1 (50)	11 (100)	12,00 (0,63-226,99)	0,154
TGA	84 (91,3)	8 (80)	68 (91,9)	2,47 (0,57-10,59)	0,241
TccGA	10 (58,8)	1 (100)	8 (88,9)	1,67 (0,10-27,89)	1,0
ISOMERISMO	44 (63,8)	8 (47,1)	20 (74,1)	2,04 (0,93-4,45)	0,108
DEXTROCARDIA	4(80)	1 (100)	3 (100)	-	-
AVP	2 (66,7)	1 (50)	1 (50)	-	-
AAD	29 (100)	4 (100)	25 (100)	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>813 (59,7)</b>	<b>158 (55,2)</b>	<b>433 (82,2)</b>	<b>2,51 (2,00-3,14)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 23. Impacto de la ausencia de AEC sobre la supervivencia neonatal en cada CC.

La supervivencia fue superior en el grupo de fetos euploides (79,0% vs. 39,1%,  $p < 0,001$ ), y en los fetos sin AEC (82,2% vs. 55,2%,  $p < 0,001$ ). Se observó que la probabilidad de supervivencia aumentaba 2,89 veces en ausencia de CRX y 2,51 veces en ausencia de AEC.

El análisis para cada grupo de CC demostró diferencias significativas para ambas variables en la mayoría de los casos. Para algunas CC se ha observado un mayor impacto de alguna de las variables sobre la supervivencia neonatal como las CRX en la IAA o las en el CAV.

## 6 DISCUSIÓN



## 6.1 ASPECTOS GLOBALES EPIDEMIOLÓGICOS

La elevada prevalencia de las CC y su repercusión sobre la morbi-mortalidad prenatal y posnatal ha alentado su estudio en los últimos años. Esto, junto con el progresivo desarrollo tecnológico, nos ha permitido asistir en las últimas décadas a un avance exponencial en la comprensión de aspectos etiopatogénicos de las mismas, así como en su diagnóstico prenatal y su pronóstico.

El amplio periodo de estudio que abarca este trabajo supone una revisión histórica de la actividad de la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Universitario “12 de Octubre” en el diagnóstico de las CC, y permite poner de manifiesto su evolución en el tiempo, siendo ésta, por otra parte un reflejo de la evolución del conocimiento de la comunidad científica.

### 6.1.1 DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE CC

La distribución de los distintos tipos de CC que observamos en nuestro trabajo coincide con lo descrito en otras series fetales<sup>171,181,342,368</sup> correspondiendo más de la mitad de las CC diagnosticadas a CC conotruncales o defectos septales y llegando hasta un 80% cuando se incluye la patología obstructiva del corazón izquierdo.

Por otro lado, el número de CC diagnosticadas ha ido aumentando a lo largo del tiempo de manera exponencial desde las 16,2 CC/año en el inicio hasta las 119,2 CC/año en el último periodo, concentrándose la mayoría de los casos en los últimos años de estudio (596; 43,8% del total de CC). Estos datos ponen de manifiesto cómo el desarrollo de la Medicina Fetal ha permitido un mayor número de diagnósticos<sup>6,369</sup>, sobre todo a expensas de CC menos expresivas ecográficamente<sup>5,159</sup> además de la consolidación en el tiempo de nuestra Unidad como centro de referencia para el diagnóstico de las CC.

### 6.1.2 EDAD GESTACIONAL AL DIAGNÓSTICO

El progreso tecnológico ha permitido disponer de mejores ecógrafos con sondas de mayor resolución y que proporcionan imágenes de mayor calidad. Esto, junto a la mejor formación de los ecografistas, la evolución en la técnica de exploración, que ha ido incorporando de manera progresiva la evaluación de nuevas estructuras y la aparición de nuevos marcadores de CC, muchos de ellos incluidos en la exploración del I trimestre han permitido que se realicen diagnósticos cada vez más precoces y más precisos<sup>180,341</sup>. Todo ello permite explicar la disminución progresiva de la EG media al diagnóstico en nuestra serie (de 27,9 semanas al inicio a 21,2 semanas al final del estudio) y la mejoría observada a lo largo del periodo de estudio en la precisión diagnóstica llegando a alcanzar una concordancia del 98,8%.



El diagnóstico prenatal de las CC permite planificar la atención perinatal de este tipo de pacientes en centros terciarios, mejorando las condiciones neonatales y prequirúrgicas, permite en determinados casos la posibilidad de ofertar un tratamiento farmacológico o quirúrgico intraútero que modifique la historia natural de la CC. Cuando el diagnóstico se realiza de manera precoz, éste permite además a los padres optar por la finalización de la gestación y que ésta se realice además de un modo más seguro.

En este sentido, hemos observado que la proporción de casos diagnosticados por debajo de la semana 22, edad límite para la interrupción legal de la gestación por motivos de malformación fetal en España, aumentó significativamente desde un 35,1% de los casos al inicio del estudio hasta alcanzar el 80,2% al final del mismo, correspondiendo además la mayoría de diagnósticos tardíos a los casos remitidos a nuestro centro para evaluación.

El análisis por subgrupos demostró que la EG al diagnóstico fue menor en aquellas CC que producen una mayor alteración de la anatomía cardíaca y que por tanto las hacen más fácilmente reconocibles, como pueden ser el SVIH o el CAV. Sin embargo, también observamos que algunos tipos de CC, que a priori pueden resultar fácilmente identificables como el EBSTEIN/DT presentaron una EG más avanzada al diagnóstico a diferencia de otras de más difícil detección, por lo sutil de la distorsión de la anatomía cardíaca, como pueden ser los defectos del septo interventricular. Esto puede verse condicionado, no solo por la naturaleza evolutiva del defecto que hace que éste no se haga evidente hasta etapas tardías de la gestación<sup>4</sup> sino también porque la presencia de otras anomalías asociadas puede facilitar su diagnóstico al poner sobre aviso al ecografista para realizar un estudio más detallado del resto de la anatomía fetal. De este modo, hemos observado que la EG al diagnóstico de las CC que se encontraban en el contexto de una CRX y con mayor presencia de AEC fue significativamente menor que las CC diagnosticadas en fetos euploides. La implementación de programas de cribado de aneuploidías en el I trimestre y el desarrollo y consolidación de marcadores como la TN y el flujo en el ductus venoso no solo como marcadores de CRX sino también de CC, también han contribuido a que los diagnósticos se realicen más precozmente<sup>179,370</sup>.

### **6.1.3 EDAD MATERNA AL DIAGNÓSTICO**

La EM al diagnóstico fue aumentando significativamente a lo largo del tiempo del estudio, probablemente como reflejo de la tendencia que se viene observando en la mujer de retrasar la maternidad cada vez más. Además nuestra serie muestra que la EM en los casos de CC con CRX asociada fue significativamente mayor que en los euploides, reflejo de la influencia de la EM en la aparición de CRX.

No encontramos diferencias significativas en la EM para los distintos tipos de CC. Aunque para la dextrocardia, CC en la que no se observó ninguna CRX, la EM fue superior, el número de casos diagnosticados de la misma fue muy reducido, y por tanto no es posible extraer conclusiones contundentes.

#### **6.1.4 ORIGEN DE LOS CASOS**

La mayoría de las pacientes evaluadas procedía de fuera de nuestro Hospital, habiéndose observado además un aumento progresivo de la proporción de pacientes remitidas a nuestra Unidad para evaluación con el paso del tiempo desde un 32% al inicio del estudio hasta el 75% en el último periodo. Entendemos que estos resultados se encuentran condicionados por la implicación cada vez mayor de los ecografistas que se encargan de las exploraciones de cribado en sus Hospitales en el diagnóstico de las CC, de modo que estas pacientes son remitidas con mayor frecuencia a centros terciarios como el nuestro.

#### **6.1.5 MOTIVO DE REFERENCIA**

Al igual que se muestra en otros trabajos<sup>371-374</sup>, nuestros datos confirman que la mayoría de casos de CC suelen concentrarse en la población de bajo riesgo. Tan solo en el 4,4% de los casos existían a priori factores de riesgo de desarrollar una CC: antecedentes de malformación cardíaca o DM.

El análisis por quinquenios muestra que la sospecha de CC como motivo de referencia fue aumentando con el paso del tiempo. Aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística, es cierto que ponen de manifiesto el interés cada vez mayor y el esfuerzo de los ecografistas en la exploración ecocardiográfica, más aún cuando la mayoría de los casos del último periodo correspondieron a pacientes remitidas desde fuera de nuestro Hospital.

#### **6.1.6 ESTUDIO DEL CARIOTIPO FETAL**

Aunque en la mayoría de los casos se realizó prenatalmente (83,8%), en ciertos casos el cariotipo fue evaluado tras el nacimiento, correspondiendo estos últimos en su mayoría a aquellas CC en las que por su baja asociación con CRX, el consejo parental se realizó en el sentido de evitar la técnica invasiva (TGA, TccGA, isomerismos, EP, VU y el SVIH en sus formas clásicas), aunque también se incluyen aquí los casos en los que los padres declinaron su estudio prenatal, aquellos casos con EG avanzada o aquellos en los que deterioro fetal hacia recomendable la extracción fetal urgente.

Aunque las principales técnicas de obtención de la muestra para el estudio prenatal del cariotipo fetal han sido tradicionalmente la amniocentesis y la cordocentesis, es cierto que hemos

asistido a un cambio significativo en la distribución de las pruebas invasivas realizadas de modo que la proporción de BVC ha ido aumentando progresivamente a lo largo del periodo de estudio, probablemente como consecuencia de la implementación del cribado de aneuploidías del I trimestre y el desarrollo de dicha técnica a lo largo del tiempo. Por el contrario, la cordocentesis, que fue la principal técnica invasiva en el primer periodo llegó a reducirse a la mitad en el último quinquenio. En estos resultados posiblemente también influya el hecho de que el diagnóstico de la CC se haya realizado cada vez con mayor precocidad, permitiendo el uso de técnicas más seguras como el estudio en líquido amniótico, ya que las técnicas de estudio citogenético actuales son capaces de ofrecer resultados con más rapidez de lo que sucedía hace unos años.

Finalmente, el estudio citogenético se llevó a cabo mayoritariamente tras el diagnóstico de la CC. El motivo de haberse evaluado el cariotipo con anterioridad al diagnóstico fue la realización de su estudio en su centro de referencia tras la sospecha diagnóstica de la CC o de alguna otra anomalía extracardiaca.

## 6.2 ASOCIACIÓN ENTRE CC Y CRX

La tasa de CRX en nuestra serie se situó en un 26,7% lo cual coincide con lo publicado en otras series prenatales. En las series revisadas, la tasa global se sitúa en torno al 31%, aunque el rango es muy amplio (17-56,3%). Esta disparidad de datos ofrecidos por los diferentes trabajos puede justificarse por diferentes aspectos: por un lado el tipo de población estudiada<sup>375</sup>, con resultados más elevados en población de alto riesgo, aunque también por la diferente distribución de las CC en cada serie, dada la diferente relación de las CRX con cada tipo de CC<sup>118,171,177,184</sup> o por la EG al diagnóstico que puede influir sobre las pérdidas fetales tanto espontáneas como voluntarias, pues es sabido que cuanto más precoz es el diagnóstico de la CC, más probabilidad de que exista una CRX asociada. Además, la incorporación al estudio del cariotipo de ciertas CRX estructurales no detectables con técnicas de estudio citogenético convencional como la DEL 22q11 también ha podido contribuir a un aumento progresivo de la incidencia de CRX en los estudios más recientes<sup>8</sup>.

Sin embargo, en el presente trabajo se ha observado una disminución significativa de la presencia de CRX desde el inicio hasta en el último periodo de estudio (42,3% vs. 20,3%), lo cual es explicable por el cambio en el espectro de las CC diagnosticadas al producirse un desplazamiento hacia CC menos severas, más sutiles y con asociadas con menor frecuencia a CRX frente a otras con mayores tasas de asociación que predominaban en el periodo inicial como los defectos septales.

La distribución del tipo de CRX muestra que la más frecuente fue la T21 (32,5%) seguida de la T18 (28,9%). Estos datos son superponibles a lo descrito en las series fetales revisadas, en los que la T21 supuso un 34,1% de las CRX y la T18 el 32%.

La distribución de los distintos grupos de CRX no varió significativamente en el tiempo de estudio, aunque el diagnóstico de algunos tipos como la DEL 22q11 aumentó del 2,4% en el primer quinquenio al 9,9% en el último periodo, al incorporarse su análisis de manera rutinaria desde 1999 en determinadas CC como la mayoría de las conotruncales.

El diagnóstico de la CRX se realizó prenatalmente en la práctica totalidad de los casos (95,9%). En aquellos en los que el diagnóstico se realizó tras el nacimiento siempre existía una causa que justificaba la no realización de un estudio prenatal, fundamentalmente la negativa de los padres a su realización, así como un pequeño grupo de diagnósticos tardíos en los que la existencia de una CRX no iba a modificar el pronóstico o la actitud perinatal.

### **6.2.1 PRESENCIA DE CRX EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE CC**

En el análisis de la prevalencia de CRX en los distintos tipos de CC hemos observado, al igual que en otras series, tanto posnatales<sup>60</sup> como fetales<sup>171,177,181</sup>, que dicha asociación no es uniforme.

Por un lado hemos constatado que existen CC en las que la asociación con CRX es nula o prácticamente inexistente, como el VU, la EA, la TGA, la TccGA, la dextrocardia o la AVP, en las que no encontramos ningún caso de CRX.

Aunque mayoría de las revisiones publicadas para dichas CC muestran resultados similares a los nuestros, algunas series han demostrado la presencia esporádica de algunos casos de CRX asociada<sup>66,177,264,267</sup>. Estos datos, más que demostrar una relación entre ambas probablemente correspondan a asociaciones casuales.

Por el contrario, para otras CC la asociación con CRX es altamente frecuente, afectando a más de un tercio de los casos como algunas CC conotruncales (TF, DSVD, TA), la CoAo y la CIV, y situándose por encima del 50% en otras CC como la IAA o el CAV. Las series prenatales revisadas más amplias para estas CC muestran datos similares a los hallados en nuestro estudio<sup>66,171,178,279,292,297</sup>.

### **6.2.2 ANÁLISIS DEL TIPO DE CRX EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE CC**

En nuestro estudio también hemos observado que parece existir una relación preferencial de determinadas CC con algunas CRX. Sin embargo, como se ha puesto de manifiesto, esta relación no resulta completamente exclusiva, de forma que el espectro de CRX

en cada entidad suele ser amplio, pudiendo coexistir en general cualquier CC con cualquier tipo de CRX.

La estrecha relación que hemos observado entre el CAV y la T21 también ha sido mostrada por otras series que han descrito un 60-80% de esta CRX<sup>196,343</sup>. Un trabajo de Langford *et al.*<sup>376</sup> ha demostrado que el diagnóstico del CAV supone un aumento de hasta 107 veces del riesgo de T21.

La relación preferencial de la IAA con la DEL 22q11 ha sido puesta de manifiesto en otros trabajos que demuestran un 92-100% de esta CRX<sup>184,304</sup> y que además precisan que esto sucede especialmente en las de tipo B.

También son similares los datos obtenidos para la CoAo y la X0 en series que han referido una asociación del 75%<sup>246</sup>.

Para otras como la CIV, aunque algunos trabajos<sup>66</sup> demuestran un 71% de T18, similar lo que hemos observado en nuestra serie, otros<sup>207</sup> observan una distribución más uniforme de CRX, quizá condicionado por las características de los defectos diagnosticados. En relación a este hecho, Paladini *et al.*<sup>67</sup> muestran que determinadas CIV pueden dejar de ser diagnosticadas por su pequeño tamaño o su localización subvalvular.

Del mismo modo, aunque algunas series<sup>184</sup> coinciden con nuestros resultados en mostrar una relación especial de la DSVD con la T18 de cerca del 50%, otras<sup>292</sup> la refieren con la DEL 22q11. Esto puede explicarse porque esta CRX no siempre se ha buscado de manera rutinaria, y por tanto su diagnóstico suele ser más frecuente en las series más actuales.

### **6.2.3 ANÁLISIS DE LA PRESENCIA DE CC EN LAS DIFERENTES CRX**

Igualmente hemos podido apreciar que el espectro de CC asociadas a los diferentes tipos de CRX también es variado, aunque parece existir igualmente una cierta predominancia de determinados defectos cardiacos en ciertas CRX.

Hemos observado, al igual que otros trabajos cerca de un 70% de CAV en fetos con T21<sup>70</sup> y un 67% de CoAo en fetos con X0<sup>99</sup>. Para la T18, aunque la mayoría de las series prenatales muestran como nuestro estudio cerca de un 40% de CIV, la amplia serie de Moyano *et al.*<sup>88</sup>, con 162 casos, muestra más equilibrio entre los distintos tipos de CC, quizá justificable por la dificultad en la detección prenatal de los defectos del septo interventricular. Diversos estudios sobre DEL 22q11<sup>117</sup> y T13<sup>93</sup> tampoco muestran un predominio claro de ningún tipo de defecto cardiaco, al igual que nuestros resultados.

A partir de todos estos datos podemos inferir que, por un lado, no siempre que se diagnostica una CC, existe una CRX asociada, por lo menos demostrable con los métodos de

estudio citogenético habituales y que, de manera análoga, no siempre que existe una CRX, la CC forma parte de su expresión fenotípica.

La razón de que la CC no siempre forme parte de la expresión de la CRX viene dada por la necesidad de que exista una interacción con otros mecanismos epigenéticos que faciliten la susceptibilidad a determinadas CC<sup>377</sup>. Estos mecanismos y la diversidad de interacciones génicas hacen que sea difícil identificar de las causas moleculares de la CC en trisomías como la 21, 18 o la 13 y por tanto explicarnos en qué casos se originará un defecto cardíaco<sup>75</sup>.

Además, la expresividad de las CRX no siempre se realiza en el mismo sentido, de modo que no siempre se desarrolla la misma CC cuando existe una CRX y a la inversa, no existe una única alteración genética que condicione la aparición de una determinada CC.

Por todo ello parece claro que la recomendación de realizar un estudio del cariotipo en fetos con CC debería realizarse de manera individualizada.

### 6.3 ASOCIACIÓN ENTRE CC Y AEC

Se ha observado un 46% de AEC en los fetos con CC, incluyendo un 25,3% de malformaciones asociadas. Los resultados que aportan otras series históricas muestran un 20-25% de AEC en las series posnatales<sup>6,73</sup> y llegando hasta el 50% en las prenatales<sup>189,322</sup>. Sin embargo, los resultados resultan difícilmente comparables entre los diferentes estudios ya que los datos ofrecidos pueden estar condicionadas por diversos aspectos<sup>13,157</sup>:

- Por un lado, la definición variable del concepto de AEC en los diversos trabajos, de modo que algunos solo incluyen las anomalías mayores con repercusión clínica, mientras que otros engloban también las menores e incluso los marcadores de CRX.
- La consideración de las anomalías cromosómicas y entidades sindrómicas como un tipo más de AEC también puede contribuir a estas diferencias: algunos autores evalúan la presencia de AEC solo en fetos con cariotipo normal, otros incluyen también las presentes en fetos con CRX y por último otros añaden la presencia de CRX en el grupo de AEC<sup>181</sup>.
- La contribución de las pérdidas fetales también influye en las cifras aportadas en las distintas series. En este sentido sabemos que cuanto más precoz es el diagnóstico de la CC, más probabilidad de que existan anomalías asociadas. Así las series en las que la EG al diagnóstico es más precoz, muestran cifras de AEC mayores<sup>378</sup>.
- Por otro lado, el sesgo de selección en estudios realizados en centros terciarios hace que las tasas de asociación sean mayores que en población de bajo riesgo, no solo por el tipo de

población, sino también opio la experiencia y habilidad del examinador para el diagnóstico de la anomalía.

- Por último, la mejora tecnológica y la aparición y descripción de nuevos marcadores hace que los resultados sean diferentes según el momento de publicación de las diferentes series.

Con respecto al tipo de AEC, tras los estigmas de CRX, las más frecuentemente encontradas fueron las que afectaban al sistema ME y del SNC, similar a lo observado en otros estudios como las amplias series de Dadvand *et al.*<sup>6</sup> sobre 5715 CC, o el de Güçer *et al.*<sup>13</sup>, sobre 305 necropsias pediátricas.

Asimismo también hemos observado que la presencia de AEC es especialmente frecuente en ciertas CC como el CAV, CIV o la IAA mientras que en otras como el VU o la TGA su presentación suele ser aislada. En general, los datos publicados en series prenatales son similares a los obtenidos en nuestra serie, con pequeñas diferencias en las tasas de algunos tipos de CC. Las CC que con más frecuencia asocian AEC en las series revisadas fueron las CC conotruncales<sup>184,279,297</sup>, el CAV<sup>343</sup> y la IAA<sup>306</sup> siendo prácticamente ausente en CC como la TGA<sup>13</sup>. Esto nuevamente se encuentra condicionado por los factores anteriormente expuestos. En cualquier caso, los datos ofrecidos pueden resultar de utilidad al examinador, ya que permite realizar un estudio morfológico dirigido ante la presencia de determinadas CC<sup>184</sup>.

Por último, los datos encontrados en nuestra serie muestran un total de 21 casos con entidades sindrómicas identificables, un 1,5% del total de la serie, lo cual se encuentra en consonancia con lo descrito en la literatura<sup>23,157</sup>.

## 6.4 IMPACTO DEL ESTUDIO ECOGRÁFICO EN LA RECOMENDACIÓN DE ESTUDIO CITOGENÉTICO

La elevada tasa de asociación observada entre CC y CRX ha hecho que de manera tradicional se haya recomendado de manera sistemática la realización de pruebas invasivas para el estudio del cariotipo fetal ante el diagnóstico de una CC<sup>77,151,163,165,173,174,182</sup>.

Sin embargo, a la hora de indicar una prueba de este tipo hemos de tener en cuenta otros factores que pueden condicionar el resultado final.

Por un lado es importante recordar que estas pruebas invasivas no son inocuas<sup>324</sup> y que por tanto se debe ponderar la tasa de complicaciones de las mismas. Éste es un aspecto que la mayoría de autores<sup>165</sup> no tienen en cuenta en sus trabajos cuando extraen sus conclusiones. Otros estudios<sup>379</sup> recomiendan que el estudio citogenético se realice en todos los casos

independiente de la EG a la que se realice el diagnóstico de la CC basándose en la posible modificación del manejo perinatal que puede suponer el diagnóstico de una CRX, especialmente aquellas de carácter letal. Sin embargo debe recordarse que las CRX de peor pronóstico como la T18 y la T13, son habitualmente más expresivas ecográficamente y por tanto fácilmente identificables.

Por otro lado, ha de tenerse en cuenta que la realización de un estudio citogenético no siempre es garantía de encontrar una alteración cromosómica. A pesar de que la tasa de CRX en fetos con CC es elevada, más de dos tercios de los casos corresponden a fetos euploides. Esto se debe a que la mayor parte de las veces la alteración genética responsable de la aparición de la CC no es susceptible de ser identificada mediante los métodos de análisis tradicionales. Y por otro lado, parece que el conjunto de las CC es un grupo heterogéneo ya que la asociación con CRX no es uniforme entre los distintos grupos, llegando a ser incluso ausente en algunos de ellos. Esta baja asociación de CRX demostrada para ciertas CC como el VU, la EA, la TGA, la TccGA, la dextrocardia o la AVP, hace que la recomendación de realizar una prueba invasiva para estudio citogenético prenatal pudiera obviarse en estos casos<sup>118</sup>, ya que para estas CC, a diferencia de lo postulado por Raymond *et al.*<sup>173</sup>, el riesgo de pérdida inherente a la prueba invasiva sí que es mayor que el de que exista una CRX.

Este aspecto tampoco es valorado por autores como Eronen *et al.*<sup>174</sup>, Baker *et al.*<sup>163</sup> o Tuuli *et al.*<sup>182</sup> a pesar de que en sus estudios se muestran CC sin asociación como la TGA, AT, APSI, VU, EBSTEIN/DT o los isomerismos.

Por otro lado, el carácter sindrómico que suelen tener las CRX hace que en su expresividad suela coexistir una gran variedad de anomalías morfológicas asociadas<sup>32,380</sup>. En este sentido, diversas series han puesto de manifiesto que la posibilidad de encontrar una CRX en el estudio citogenético de un feto con diagnóstico de una CC se encuentra claramente condicionada por la detección de otras malformaciones extracardiacas asociadas<sup>164,172,175,381</sup>:

En nuestro trabajo también hemos podido poner de manifiesto esta estrecha relación. A raíz de nuestros datos se ha mostrado que la coexistencia de alguna AEC permite predecir la existencia de alguna CRX con una sensibilidad del 91,5%, una especificidad del 70,6%, un valor predictivo positivo de 53% y un valor predictivo negativo del 95,8% haciendo que su diagnóstico suponga un aumento de hasta 3,11 veces el riesgo de CRX.

Estos datos están en consonancia con lo demostrado por otros autores como Song *et al.*<sup>184</sup> que se observan en un trabajo sobre 491 CC que la presencia de CRX es 2,4 veces más frecuente en fetos con malformaciones asociadas o la serie de 125 fetos con CC de Brown *et al.*<sup>169</sup> en la que el aumento del riesgo de CRX observado fue de 4,5 veces.



Este efecto multiplicador del riesgo de CRX, ha sido demostrado no solo para las CC en otros trabajos<sup>14,77,118,175,209,279</sup>, sino también para otras anomalías congénitas<sup>382-387</sup>.

Sin embargo, nos parece más importante llamar la atención sobre el hecho de que, de modo inverso, la ausencia de AEC reduce claramente el riesgo de CRX. Más aún, parece evidente que es esta reducción del riesgo la que pudiera condicionar en algún sentido la actitud de los padres a la hora de decantarse por la realización de una técnica invasiva para el estudio citogenético fetal: partiendo de la base de que la presencia de una CC ya de por sí puede hacer recomendable el análisis del cariotipo en ciertos casos, la coexistencia de otras anomalías no haría sino reforzar la recomendación que hemos de transmitir a los padres. Por el contrario la ausencia de AEC les pudiera hacer replantearse la necesidad de este estudio al disponer de un dato más a tener en cuenta a la hora de optar por una prueba con ciertos riesgos.

Los datos mostrados en el presente trabajo muestran que la ausencia de AEC, sitúa la probabilidad de que coexista alguna CRX en un 4,2%, suponiendo una reducción del riesgo de hasta 8,33 veces.

Esta perspectiva apenas ha sido mostrada en la literatura. En un trabajo sobre 428 fetos con todo tipo de malformaciones asociadas incluyendo 74 CC, Staebler *et al.*<sup>382</sup> cuestionan la necesidad de estudio citogenético sistemático cuando la malformación se presenta de manera aislada, especialmente en el diagnóstico de determinadas anomalías como las del tracto GU o las C-Fac. Con respecto a las CC, aunque una partir de los datos mostrados en su serie se deduce una reducción del riesgo de CRX de 2,9 veces, la tasa de CRX en las CC aisladas fue de un 8,7%, por lo que los autores no son taxativos para de poder evitar el estudio invasivo. Además los datos se analizaron globalmente sin evaluarse además en función del tipo de CC.

En otro trabajo, Forrester *et al.*<sup>198</sup> analizan retrospectivamente el registro de malformaciones congénitas de Hawai entre 1986 y 1999 incluyendo 5819 casos de recién nacidos con todo tipo de malformaciones, de las que 2501 eran CC. En su análisis muestran que cuando el defecto es aislado, la presencia de CRX era prácticamente nula en la mayoría de los diferentes subgrupos de CC, aunque la tasa de estudios citogenéticos realizados fue muy bajo, casi siempre por debajo del 10%.

Para determinadas CRX como la DEL 22q11 este hecho resultar especialmente importante ya que numerosos autores<sup>304,388-390</sup> muestran que la microdelección rara vez cursa de manera aislada. En concreto algunos hallazgos como la aplasia o hipoplasia de timo, fácilmente identificable por la pérdida de paralelismo de las arterias mamarias internas con tendencia a la confluencia<sup>391</sup> o a través de la evaluación del ratio timo-torácico<sup>392</sup> permite identificar la existencia de DEL 22q11 con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 98,5%<sup>121</sup>.

Nuestro estudio muestra además que esta disminución del riesgo afecta a todos los grupos de CC aunque se hace especialmente relevante para CC como el EBSTEIN/DT, el SVIH, la CoAo, o la AT en las que no se encontró ningún caso de CRX cuando la CC se presentaba de manera aislada. Tampoco se encontraron CRX en los casos aislados de CoAoCIV, isomerismos o AAD, aunque las diferencias encontradas no llegaron a alcanzar significación estadística, probablemente por la reducida casuística en estas entidades.

También parece de especial relevancia en otras CC como la DSVD, para la que la reducción del riesgo se sitúa en 16,67 veces, y en menor medida, para la CIV (6,66 veces), el TA (5,88 veces), el CAV y la TF (4,35 veces), todos ellos mostrando un VPN por encima del 90% y en algunos casos como la DSVD de más del 97%. En el caso de la IAA, tampoco se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas.

Tan solo se encontraron 31 casos de fetos sin AEC en los que finalmente se demostró la presencia de CRX asociada. En estos casos las CC diagnosticadas fueron 13 CAV, 6 TF, 5 CIV, 3 IAA, 2 TA, 1 APSI, 1 DSVD. Las CRX asociadas fueron 18 casos de T21, una T18, 9 DEL 22q11 y 3 casos de CRX poco frecuentes (1 caso de 47XXX, 1 inversión pericéntrica del cromosoma 1 y un paciente con 46XY 5q+)

Como puede apreciarse, la mayoría de CRX encontradas en fetos sin AEC corresponden a fetos afectados de T21 y T18. Para estos casos sabemos que existe de un test específico de cribado en el I trimestre, cuya implementación resulta cada vez mayor, de modo que su correcta aplicación permitiría mejorar la selección de los casos afectados de CRX. Por otro lado, la mayoría de estos casos finalizaron en IVE, muchos de ellos de manera precoz antes de la semana 20, lo cual impide saber si en exploraciones sucesivas a una EG más favorable hubieran podido demostrar la presencia de AEC.

Es lógico que estos datos puedan estar condicionados por la capacidad de detección prenatal de las malformaciones, lo cual se sabe que está claramente determinado por factores maternos y fetales (obesidad, oligohidramnios, gemelaridad, posición fetal...), pero también por la experiencia del examinador. Así, Song *et al.*<sup>184</sup> en un trabajo sobre 491 fetos con CC observan que un 46,4% de los casos presentaron malformaciones diagnosticadas en el estudio posnatal, de las cuales un 23,9% eran potencialmente identificables en vida fetal.

#### **6.4.1 ANÁLISIS EN LOS DIFERENTES TIPOS DE CC**

En relación a la CIV, nuestro trabajo ha podido demostrar diferencias significativas para la presencia de CRX en relación a la localización del defecto, sin que se identificase ningún caso de CRX en las CIV musculares. Este aspecto ya ha sido descrito por otros autores<sup>205</sup> incluyendo

un estudio reciente de Gómez *et al.*<sup>208</sup> en el que, al igual que en nuestra serie, no se observó ninguna CRX en los defectos de localización muscular.

Con respecto al CAV, nuestros hallazgos también se encuentran en consonancia con lo descrito en la literatura<sup>201</sup>, siendo más frecuente la presencia de CRX en los casos de CAV balanceados.

Para las CC conotruncales, la presencia de anomalías del arco aórtico y/o del árbol pulmonar nuestro estudio ha demostrado diferencias para la presencia de DEL 22q11 en algunas CC como la TF (17,3% vs 1,3%). En otras como la DSVD o el TA, aunque estas anomalías permitieron sospechar la presencia de la DEL 22q11 en un número considerable de casos, las diferencias no alcanzaron significación estadística, posiblemente por el reducido número de casos de la muestra. Sin embargo, en muchos casos, éste fue el único hallazgo ecográfico que hacía sospechar la presencia de CRX.

También observamos que la presencia de CRX era más frecuente en la TF con agenesia de la válvula pulmonar, el TA tipo A3 y la IAA tipo B, de acuerdo con lo descrito en la literatura<sup>276,278,298,303</sup>, aunque nuevamente el reducido número de casos impidió que las diferencias alcanzaran significación estadística.

En cualquier caso, parece obvio que los datos obtenidos a partir de la exploración ecocardiográfica sobre determinados aspectos de la anatomía del defecto cardíaco también pueden ser de gran relevancia para predecir o descartar la presencia de CRX y por tanto deben ser tenidos en cuenta en el momento de realizar el consejo prenatal.

Es cierto que la capacidad de análisis y detección de anomalías fetales se encuentra claramente condicionada y probablemente sesgada en nuestro estudio, llevado a cabo en un centro de referencia, donde la tasa de detección de malformaciones fetales siempre es mayor que en centros menos experimentados en los que además se trabaja con población de bajo riesgo, pero también es cierto que ante un diagnóstico de sospecha de CC, resulta recomendable que estos pacientes sean evaluados en este tipo de unidades donde además del diagnóstico ecográfico se cuente con otros profesionales de otras disciplinas que participarán en el manejo de estos pacientes, como los genetistas, cardiólogos infantiles, neonatólogos y cirujanos cardíacos pediátricos, los cuales de manera conjunta podrán asesorar de una manera más global y completa a los padres.

Además la propia evolución del conocimiento hace que con el tiempo se hayan descrito nuevos marcadores, muchos de ellos sutiles (hipoplasia de timo, arteria subclavia derecha aberrante, persistencia de vena cava superior izquierda, anomalías de la lateralidad el arco

aórtico,...) cuya búsqueda sistemática de haber sido posible en los primeros años del estudio hubiera contribuido a reducir la tasa de falsos negativos de la técnica.

Por ello, resulta un desafío esencial en el diagnóstico prenatal de las CC la consecución de la máxima precisión diagnóstica y la realización exhaustiva y minuciosa de un análisis morfológico tanto extracardiaco como de las características intrínsecas de la CC propiamente dicha, así como la revisión de la toda información recogida en exploraciones previas, dada la dependencia que de estos factores tiene la probabilidad de que el feto tenga una CRX y, por tanto, el impacto que puede tener en nuestra recomendación, más o menos contundente, de someter el embarazo a una técnica invasiva.

Es cierto que la decisión final de realizar o no una técnica invasiva para diagnóstico prenatal es competencia siempre de los padres, y probablemente en ningún caso podamos dejar de ofrecer a los padres su realización. Sin embargo, parece que a la vista de los resultados de nuestra serie, una de las mayores hasta la fecha proveniente de un único centro, consideramos que nuestra recomendación de someter el embarazo a dicha prueba tras el diagnóstico prenatal de una CC debe dejar de ser monótona y sistemática y debe pasar a ser una recomendación individualizada, dependiente de múltiples factores, como de la disponibilidad de un cribado de aneuploidías previo, del tipo de CC diagnosticada, y de otra serie de datos obtenidos de la exploración ecográfica como la presencia de otras anomalías extracardiacas o marcadores de CRX y de ciertas características intrínsecas del tipo de CC. En este sentido, si la CC se presenta de forma aislada y más aún si se dispone de un IRC de aneuploidías de bajo riesgo, podría recomendarse su no realización en algunos casos, o por lo menos ser ponderada por los padres a la hora de tomar su decisión. Esta conducta permitiría evitar la realización de un número considerable de técnicas invasivas en fetos con CC.

## **6.5 NUEVAS TÉCNICAS DE ESTUDIO CITOGENÉTICO**

Las nuevas técnicas de cribado y diagnóstico citogenético prenatal evolucionan rápidamente y a la vista de los estudios más recientes, parece que la tendencia actual es derivar hacia pruebas por un lado más sensibles y por otro menos invasivas. Sin embargo, a día de hoy los test de análisis del cariotipo fetal mediante estudio de DNA fetal en sangre materna siguen siendo caros y por tanto no accesibles al conjunto de la población y también son limitados pues de momento solo es posible estudiar un grupo de alteraciones cromosómicas, aunque importante por su frecuencia, limitado en el conjunto total de CRX. Por otro lado, estas alteraciones que son capaces de ser detectadas mediante este tipo de test son anomalías cromosómicas de carácter grosero. Sin embargo la técnica es incapaz por ahora de analizar trastornos más sutiles como

microdeleciones o reordenaciones del material genético, y además el rendimiento diagnóstico que ofrecen no llega a alcanzar el 100%, aunque es cierto que considerablemente mejores que el cribado combinado tradicional del I trimestre.

Con respecto al uso de la técnica de array-CGH en el diagnóstico de las CC debemos recordar que el mapa genético de los diferentes factores que controlan el desarrollo embriológico del corazón es todavía reducido, y por tanto el estudio que aportan estas nuevas técnicas es todavía limitado. Los resultados ofrecidos por diferentes trabajos ofrecen un aumento en la detección de anomalías citogenéticas en forma de CNV de significación patológica que varían entre el 2% y el 25%<sup>393,394</sup>. Un metaanálisis publicado en 2015 por Jansen *et al.*<sup>395</sup> que revisaba 13 trabajos incluyendo 1131 casos de CC mostró un aumento en la detección de CNV patológicas exceptuando la DEL 22q11 del 7,0% con un 3,4% de CNV de significado incierto.

Esta variabilidad en los resultados puede explicarse por diversos factores como los límites de resolución utilizados o la diferente distribución en las distintas CC. De este modo, trabajos como los de Mademont-Soler *et al.*<sup>393</sup> o el de Liao *et al.*<sup>394</sup> han puesto de manifiesto que la presencia de CNV patológicas es especialmente frecuente en CC en las que la citogenética tradicional ha demostrado una alta asociación de CRX como las CC septales, las relacionadas con la presencia de obstrucción al tracto de salida del VI o las CC conotruncales, a diferencia de otras en las que no se han observado alteraciones microscópicas o su presencia es esporádica como las CC del lado derecho, los isomerismos, la TGA o el VU.

Por otro lado, parece que la presencia de otras anomalías asociadas también puede condicionar la detección de CNV patológicas. El citado trabajo de Jansen *et al.*<sup>395</sup> demostró la presencia de alteraciones en el 3,4% de las CC con presentación aislada y un 9,3% en aquellas con malformaciones asociadas.

Por todo ello, aunque es cierto que sería necesario un análisis más detallado al respecto, parece que el beneficio del aumento en el diagnóstico de las anomalías citogenéticas que proporciona esta técnica pudiera estar condicionado por los mismos factores que los ya analizados en el presente trabajo con las técnicas de análisis citogenético tradicional, por lo que la recomendación de un estudio invasivo que incluyera el análisis mediante array-CGH pudiera también evitarse para ciertos tipos de CC y/o verse matizado ante la presencia o ausencia de AEC.

Como vemos, a pesar de lo prometedor de los resultados, la disponibilidad de la técnica, las indicaciones de su aplicación y los resultados son todavía controvertidos y su aplicación por tanto está todavía por validarse.

## 6.6 EVOLUCIÓN DE LOS FETOS CON DIAGNÓSTICO DE CC

### 6.6.1 INTERRUPCIÓN VOLUNTARIA DE LA GESTACIÓN

Los datos recogidos en el presente trabajo muestran una tasa de IVE del 40,3%, llegando a un 56,7% en los casos diagnosticados antes de la semana 22, algo por encima de lo publicado en diversas series<sup>179,181,183</sup>, aunque las cifras que éstas ofrecen se mueven en un amplio rango (7-80%). Esto es debido a la existencia de factores de carácter personal que pueden influir en la toma de decisiones como son las características socioculturales y religiosas de los padres, pero también otros como la legislación propia de cada país, el tipo de CC, la experiencia del personal que realiza la exploración, la EG al diagnóstico o la presencia de otras anomalías asociadas<sup>91,177,186,396</sup>. Así, Garne *et al.*<sup>397</sup> en un estudio del grupo EUROSCAN que agrupa datos de 20 registros de malformaciones congénitas de 12 países, observan en 2454 CC una tasa de IVE del 5% para defectos aislados, alcanzando un 17% cuando coexisten AEC asociadas, un 35% para las CRX y un 31% para aquellas que se encontraban en el contexto de entidades sindrómicas.

Nuestros datos muestran una menor presencia de IVE en aquellos fetos que presentaban una CC aislada, cuya tasa, además, fue disminuyendo significativamente a lo largo del tiempo. Este aspecto, también observado por otros estudios<sup>341</sup> probablemente esté en relación con la mejoría paulatina del pronóstico de las CC gracias al desarrollo tecnológico, la cual ha permitido que los padres optasen cada vez más por continuar con la gestación, aunque también por el diagnóstico cada vez más frecuente de CC menos expresivas, menos severas y con mejor pronóstico.

Según nuestros datos, la presencia de AEC suponía un aumento de riesgo de 1,95 veces de finalizar en IVE, y la presencia de CRX de hasta 2,06 veces, lo cual se encuentra en consonancia con lo mostrado por Paladini *et al.*<sup>178</sup> en un estudio sobre 400 CC en el que ambas variables suponen un aumento de riesgo de IVE de casi 2 veces. Es cierto que las tasas más elevadas en nuestro estudio correspondieron a aquellas CC que acumulan una mayor presencia de CRX y AEC, como el CAV, la DSVD, el TA o la IAA pero también hemos observado una tasa elevada en otras CC con una baja asociación de AEC y CRX. En concreto se trata de CC más severas con anatomía abocada a una corrección quirúrgica con circulación de tipo univentricular como el VU, la AT o el SVIH que condicionan un pronóstico perinatal peor<sup>91,181</sup>. La serie de Fesslová *et al.*<sup>66</sup> muestra que el 52,2% de los IVE tenían AEC o CRX asociadas pero hasta un 47,8% se daban en CC complejas y de pronóstico desfavorable.

También hemos observado que la EG al diagnóstico de los IVE es significativamente menor que la de las gestaciones en las que los padres optaron por continuar. Esto puede explicarse no solo por la imposibilidad de optar por el IVE en los casos de diagnóstico tardío sino también por la mayor facilidad en la identificación de los defectos más severos, con mayor distorsión de la anatomía cardíaca y con mayor presencia de AEC.

El análisis las series revisadas para cada entidad muestra en su mayoría tasas de IVE menores que lo observado en nuestro trabajo. Entendemos que la menor EG al diagnóstico en nuestra serie ha podido condicionar estos resultados. Sin embargo en algunas como la TGA, el AAD o EBSTEIN/DT nuestras tasas fueron menores que en las series revisadas, posiblemente influidas por la menor asociación con AEC en nuestra serie o por el tipo información que se transmita en el momento del diagnóstico, el cual se encuentra condicionado por factores determinantes como la evidencia científica y la experiencia en el manejo de la CC de cada momento o la propia del centro donde se va a llevar a cabo la atención perinatal.

## **6.6.2 EVOLUCIÓN EN LAS GESTACIONES NO INTERRUMPIDAS**

El pronóstico de las gestaciones que no optaron por la IVE demostró una tasa de pérdidas fetales del 9,0%, una mortalidad neonatal del 18,3% y una supervivencia del 72,7%, similar a lo observado en diversas series publicadas (6,9%, 22,9% y 70,2% respectivamente)<sup>91,183,184,368</sup>.

La variabilidad de los datos mostrados por las diferentes series revisadas puede verse condicionada por los factores ya explicados para las IVE y otros como la experiencia en el manejo tanto de los fetos como de los neonatos portadores de una CC, siempre mejor en estudios realizados en centros de referencia y en series más recientes<sup>5,178,398-400</sup>. También pueden influir las diferencias en los criterios usados para incluir los casos en cada como los cuidados compasivos y muertes posoperatorias como mortalidad neonatal o las pérdidas tras técnicas invasivas como pérdidas fetales<sup>66,401</sup>.

A la vista de esta disparidad de resultados, parece lógico que la información pronóstica que reciban los padres en el momento del diagnóstico de la CC debería apoyarse siempre en datos propios, basados en la experiencia de cada centro y de manera individualizada, ajustada por características que pueden condicionar la evolución del caso como son el tipo de CC o la presencia de anomalías asociadas, puesto que esta información puede influir claramente en las decisiones de los padres sobre la continuidad de la gestación o sobre su manejo peri y posnatal<sup>402</sup>.

También hemos observado una mejoría significativa de la supervivencia neonatal lo largo del tiempo (44,6% vs. 79,5%) a expensas de una reducción tanto de las pérdidas fetales como de la mortalidad neonatal. Esto puede estar condicionado por el cambio en el espectro de CC diagnosticadas, ya que la proporción de CC septales, con mayor asociación de AEC y CRX, fue disminuyendo con el tiempo, pero sobre todo por la notable evolución del conocimiento científico-tecnológico a lo largo de los años del estudio, la cual ha permitido un mejor manejo del feto y del neonato portador de una CC.

Además, también se observaron diferencias en el pronóstico de los distintos grupos de CC, con resultados similares a los ofrecidos por la mayoría de los trabajos publicados. Las diferencias encontradas en relación a la supervivencia y mortalidad perinatal de las diferentes CC entre nuestro trabajo y algunas de las series revisadas pueden explicarse por el diferente espectro de los defectos cardiacos incluidos en cada serie, el cual se encuentra condicionado por factores como la capacidad de diagnóstico de cada centro, el momento en el que se realiza el estudio, la experiencia en el manejo de los neonatos con CC, la diferente EG al diagnóstico o las mayores tasas de IVE que permiten una selección de los casos más favorables.

En general, parece que las muertes intraútero de los fetos con CC, atribuibles al defecto cardiaco pudieran estar en relación con la aparición de fallo cardiaco, sobre todo en CC con predisposición anatómica para la insuficiencia valvular o por disminución del gasto cardiaco cuando coexisten trastornos del ritmo<sup>177,180</sup> Sin embargo, el principal factor relacionado con la mortalidad neonatal, además de existencia de malformaciones asociadas es el pronóstico quirúrgico. En este sentido, en nuestra serie, la tercera parte de las muertes neonatales corresponden a SVIH para la que la mortalidad de su cirugía inicial es muy elevada.

Por último en relación al análisis de la supervivencia, debemos matizar que el seguimiento posnatal de la serie actual se ha limitado al periodo neonatal por lo que la supervivencia a largo plazo para algunas CC es habitualmente mucho menor de lo observado en este trabajo<sup>118,180</sup>. Así, nuestros resultados han podido verse influidos en parte por el adecuado manejo tras el nacimiento o la eficacia de los tratamientos paliativos, como puede ser el caso de CC como la AT, la APSI o el SVIH<sup>171</sup>. Este aspecto debe ser tenido en cuenta en el momento del asesoramiento a los padres cuando se realiza diagnóstico, al igual que otros aspectos de enorme relevancia que pueden condicionar la actitud de los padres como pueden ser la morbilidad asociada a la CC y en especial el posible impacto sobre el neurodesarrollo del recién nacido<sup>16-19,402</sup>.



### 6.6.3 EVOLUCIÓN EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE CRX

Los datos de nuestra serie corroboran los resultados esperados acerca del mal pronóstico que confiere la presencia de CRX al diagnóstico de las CC<sup>3,66,161,402</sup>. Así, se ha visto que la coexistencia de CRX suponen un aumento de riesgo de hasta 6 veces de que se produzca una pérdida fetal y del doble de que ésta pueda tener en el periodo de vida neonatal, disminuyendo de manera global la supervivencia a menos de la mitad (79,0 vs. 39,1%). Estos datos además son aplicables a la mayoría de CC.

Para alguna CC como el CAV no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia para la presencia de CRX. Diversos estudios ya han puesto de manifiesto que el pronóstico de esta CC se encuentra claramente condicionado por otros factores como la presencia de AEC asociadas o de que el defecto se encuentre en el contexto de una CC más compleja, de modo que el pronóstico suele ser mejor en los casos con CRX asociada, los cuales por otro lado suelen corresponder con casos de CAV con defectos de carácter más simple<sup>203,343</sup>.

Tampoco se han podido demostrar diferencias significativas en CC como el EBSTEIN/DT, la AT, los isomerismos y la CoAoCIV, probablemente por la casuística limitada, ya que la asociación con CRX en estas CC es esporádica aunque la mayoría de estos casos finalizaron en muertes intraútero.

Las diferencias observadas para la TF, el TA y la CIV, puede explicarse por la elevada incidencia de CRX de peor pronóstico como son la T18 y T13.

En algunas CC como la TF, el TA y la CIV, la APSI, la DSVD o el SVIH, las diferencias fueron muy llamativas, probablemente por el espectro de CRX asociadas en las que predominaban las CRX de carácter letal como la T18 y la T13. Es cierto que la casuística de estos grupos puede ser reducida, bien por la escasa asociación de CRX o bien porque ante un diagnóstico asociado de CRX los padres suelen optar por la interrupción de la gestación.

El peor pronóstico perinatal observado en algunas CC con baja tasa de CRX como el EBTEIN/DT o el SVIH puede ser explicado por las características intrínsecas de la CC al tratarse de defectos más severos, con mayor repercusión sobre la hemodinámica fetal o neonatal y que habitualmente requieren tratamientos más agresivos.

Todos los datos que se muestran pueden ser de enorme utilidad en el momento de realizar el asesoramiento parental, con el fin de que dicha información pronóstica pueda ser utilizada por los padres en el momento de tomar decisiones sobre el devenir de la gestación. Incidimos nuevamente en que es recomendable que dicha información se transmita de acuerdo a

criterios individualizados<sup>158,171</sup>, acorde al tipo de CC y a la presencia de CRX, y en la medida de lo posible, utilizando datos actualizados y correspondientes a series propias.

#### **6.6.4 IMPACTO DE LAS ANOMALÍAS ASOCIADAS EN LA SUPERVIVENCIA NEONATAL**

El análisis de la repercusión que tiene la presencia de las anomalías asociadas en el pronóstico de la CC ha demostrado que la ausencia de CRX y AEC supone una mejoría respectiva de 2,89 y 2,51 veces en supervivencia neonatal.

El mejor resultado en el pronóstico perinatal en ausencia de AEC no solo se explica por la menor presencia de CRX asociadas, sino también por el impacto que también pueda tener sobre la supervivencia global la presencia de malformaciones cuando estas se presentan fuera del contexto de una CRX<sup>6,177,178,180,181</sup>.

Algunos trabajos también han demostrado el impacto de estas variables sobre la supervivencia. Así, el estudio multicéntrico de Fesslová *et al.*<sup>66</sup> sobre 847 CC muestra que la mortalidad perinatal es del 68% en los casos con AEC asociadas y del 74% cuando coexiste una CRX, frente a un 47,3% en lesiones aisladas. Del mismo modo, Boldt *et al.*<sup>177</sup> muestran una mortalidad del 73% en fetos con CRX, y un 48% cuando coexisten AEC.

El análisis realizado en cada CC demostró diferencias significativas para la mayoría de los casos aunque la reducida casuística de algunos grupos impidió alcanzar la significación estadística. También se ha observado que aunque para algunas CC son las CRX lo que tiene un mayor impacto sobre la supervivencia neonatal, para otras lo son las AEC. Posiblemente esto esté en relación con la prevalencia pero sobre todo con la severidad de la CRX que predomine en cada grupo..

Nuevamente esta información puede ser relevante en el momento del asesoramiento pronóstico y especialmente en aquellos casos en los que los padres opten por la no realización de alguna prueba invasiva para el estudio del cariotipo fetal.

#### **6.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

El presente trabajo presenta ciertas limitaciones:

- Por un lado, aunque la recogida de información se realizó de manera prospectiva a lo largo del periodo de estudio, se trata de un estudio de carácter retrospectivo, con las limitaciones inherentes a este tipo de análisis, como la posible existencia de lagunas en la recogida de datos.

- Por otro lado, es seguro que exista un sesgo de carácter temporal dado que el periodo de estudio es muy amplio, abarcando un total de 22 años.

De este modo, los resultados pueden verse influidos por la evolución de los conocimientos científicos, la evolución tecnológica así como por la propia evolución estructural de la Unidad donde se ha realizado el análisis de los pacientes.

El progreso en los conocimientos ha permitido el desarrollo de nuevos marcadores ecográficos (TN, ductus venoso, insuficiencia tricúspide), nuevas anomalías (arteria subclavia derecha aberrante, persistencia de la vena cava superior izquierda, hipoplasia tímica), nuevas técnicas de exploración (corte de 3 vasos y tráquea) y nuevos enfoques diagnósticos (implementación del cribado combinado de aneuploidías en el I trimestre) los cuales han permitido una aproximación cada vez mejor y más precisa a la patología fetal. Esto supone no solo que los diagnósticos sean cada vez más numerosos y más precoces, sino que también haya hecho que la orientación pronóstica y de manejo de cada caso haya podido experimentar variaciones a lo largo de todos estos años.

El tiempo también ha permitido disponer de ecógrafos con una tecnología más avanzada que proporcionan imágenes más contrastadas, con mayor resolución y con nuevas herramientas que permiten una mejor aproximación al problema fetal, haciendo posible diagnósticos que hubiesen sido imposibles o muy difíciles de establecer en los primeros años del estudio.

Asimismo aunque el núcleo principal de examinadores que han participado en la recogida de información a lo largo de estos años ha permanecido constante durante todo el periodo de estudio, es cierto que también han participado profesionales que a lo largo de los años se han ido sumando a la actividad de la Unidad y cuya experiencia, por otro lado ha ido progresando con tiempo.

Finalmente, la evolución científico-tecnológica no solo afecta al diagnóstico prenatal sino también al manejo perinatal y al tratamiento tanto neonatal como cardiológico, de modo que los resultados que tienen que ver con la evolución y el pronóstico de las CC necesariamente han debido verse influidos por este carácter temporal.

- Por otro lado es indudable el sesgo que supone que el estudio haya tenido lugar en un centro terciario de referencia de CC.

Esto condiciona por un lado que la población de estudio sea de alto riesgo, ya seleccionada de antemano, y por otro, que el análisis de la información se haya realizado por parte de personal especializado, con una formación específica en ecografía y en especial en ecocardiografía, con conocimientos profundos de la fisiología y fisiopatología cardíaca fetal y familiarizado con las imágenes y disponiendo de la tecnología necesaria para ello. Todo ello permite que tanto las tasas de detección de CC sean más elevadas, así como que los defectos

cardiacos más sutiles hayan podido ponerse de manifiesto o que el diagnóstico de las anomalías asociadas pueda ser más preciso.

Sin embargo aunque esto condicione la capacidad de diagnóstico tanto de la CC como de otras posibles anomalías asociadas, es cierto que la evaluación, manejo y asesoramiento pronóstico de los fetos con CC, habida cuenta de la repercusión de las mismas, siempre debería realizarse en este tipo de centros con el fin de obtener los mejores resultados.

- Asimismo se ha realizado una segmentación de los datos al estratificar el análisis en cada subgrupo de CC.

Es cierto que este proceder supone una reducción drástica de la casuística en cada categoría y por tanto condiciona que los resultados puedan ser menos consistentes o incluso no alcancen la significación estadística en determinados casos. Sin embargo, a la vista de los datos que se han ofrecido, entendemos que el conjunto de CC constituye un grupo heterogéneo en el que cada entidad presenta unas características diferentes, con mecanismos etiopatogénicos distintos lo cual condiciona que las asociaciones con otros hallazgos y su evolución no sean superponibles. Es por esto que nos ha parecido oportuno el realizar un análisis individualizado para cada entidad.

Es cierto que la casuística de la serie es muy amplia, especialmente si se tiene en cuenta que los datos han sido recogidos en un único centro. Siendo así, la única manera de lograr una población de estudio aceptable supone realizar, tal y como se ha hecho, una ampliación del periodo de estudio, con las limitaciones que esto supone y que ya han sido puestas de manifiesto. Aún así, determinadas entidades como es el caso de la AVP, la dextrocardia aislada o la TccGA tienen una prevalencia tan baja que solo la realización de estudios multicéntricos permitiría obtener resultados con cierta consistencia que además sirvieran para confirmar los resultados obtenidos en este trabajo.

- Además, los datos ofrecidos pueden no reflejar con total exactitud de la presencia de CRX al verse condicionado por diversos factores, algunos de ellos difíciles de controlar.

Por un lado el hecho de que las pérdidas fetales sean más frecuentes en fetos con CRX, puede hacer que la prevalencia de esta última haya podido ser infraestimada.

Por otro, la evaluación de ciertos defectos como la DEL 22q11 no se ha implementado de manera rutinaria en nuestro centro hasta el año 1999 por lo que la tasa de CRX ha podido ser infraestimada en las CC diagnosticadas con anterioridad a esta fecha, y de manera especial en las CC conotruncuales.

Además, el estudio citogenético en aquellos casos sin análisis prenatal del cariotipo no se realizó de manera sistemática tras el parto en todos los fetos con CC. En este sentido, se ha

asumido como normal el cariotipo en la evaluación posnatal, siempre que el examen clínico no sugiriera la presencia de CRX. Esta estrategia hace posible que la tasa de CRX haya podido ser también infraestimada, ya que no todos los defectos cromosómicos pueden tener una expresividad clínica significativa. En este sentido, basta el ejemplo del trabajo de Moore *et al.*<sup>77</sup> en el que se observó hasta un 3% de DEL 22q11 en fetos euploides en los que solo un 17,6% presentaban alguna malformación asociada. Sin embargo, entendemos que en caso de existir, estas CRX deberían ser en su gran mayoría alteraciones con escasa o nula repercusión clínica, y por tanto con limitado impacto sobre los resultados que se han estudiado en este trabajo.

Finalmente hemos destacar que el constante desarrollo tecnológico ha permitido en los últimos años el desarrollo de técnicas de estudio citogenético de carácter no invasivo basadas en el estudio del DNA fetal en sangre materna. Aunque su uso todavía no se encuentra generalizado y sus resultados son todavía limitados resulta indudable que la propia evolución y desarrollo de estas herramientas hagan que el abordaje del estudio del cariotipo fetal pueda sufrir muy probablemente un cambio drástico en un futuro no muy lejano.

Asimismo la evolución técnica ha permitido la identificación de alteraciones citogenéticas cada vez más sutiles, muchas de ellas responsables de alteraciones del desarrollo cardiaco. Hoy en día no solo es posible la identificación de alteraciones groseras numéricas, sino que ya es posible identificar microdeleciones o mutaciones puntuales en genes específicos mediante técnicas FISH y de microarrays<sup>23,33</sup>. Es cierto que el conocimiento del mapa de genes implicados en la morfogénesis cardiaca todavía es muy limitado, y la interpretación de los resultados obtenidos mediante este tipo de técnicas puede ser todavía incierta. Además, esta tecnología, todavía es cara y no resulta accesible de manera universal.

Sin embargo es muy probable que en un futuro, estas herramientas sean de uso habitual en la práctica diaria y supongan un cambio drástico en el abordaje del feto con CC, permitiendo no solo comprender mejor los mecanismos de aparición de las anomalías morfológicas sino también transmitir a los padres una información pronóstica mucho más precisa ante un determinado problema.

## 7 CONCLUSIONES



1. La tasa de CRX en fetos con diagnóstico de CC se sitúa en el 26,7% correspondiendo la mayoría a T21 y T18. Además, las CC constituyen un conjunto heterogéneo de modo que en algunos casos la asociación con CRX es elevada, como en el CAV, la IAA, el TA o la CIV, mientras que en otros es esporádica o nula como es el caso del VU, la EA, la TGA, la TccGA, la dextrocardia o la AVP.

2. Aunque es posible encontrar cualquier tipo de CRX asociada a los diferentes subgrupos de CC, se ha observado que existe una relación preferencial de algunos tipos de CC con determinadas CRX, como la T21 en el CAV, la DEL 22q11 en la IAA o el TA, la T18 en la CIV y la DSVD o la X0 en la CoAo.

3. La coexistencia de AEC en los fetos con CC es frecuente afectando a un 46% de los mismos. Nuevamente la incidencia de AEC asociadas es variable según el tipo de defecto cardiaco. Así, mientras que en algunos tipos esta asociación frecuente como en el CAV o la CIV, en otras la presentación del defecto cardiaco suele ser aislado, como en el VU, la TGA, la APSI, EBSTEIN/DT, el AAD o la EA.

4. Habida cuenta que la expresión fenotípica de las CRX suelen implicar la presencia de anomalías morfológicas múltiples y que la sensibilidad de los estigmas de cromosopatía es elevada, es posible predecir la presencia de CRX ante la coexistencia de AEC con una sensibilidad del 91,5% y una especificidad del 70,6%. De este modo, la presencia de CRX es 3,11 veces cuando se observa alguna AEC asociada y de manera inversa, cuando la CC es aislada, ésta es hasta 8,33 veces menor, con un valor predictivo negativo del 95,8%. Esta relación es especialmente importante en determinadas CC, como los isomerismos, la CoAo, la AT, el SVIH o el EBSTEIN/DT.

5. El análisis de los datos obtenidos en el examen ecocardiográfico sobre las características del defecto o de la anatomía cardiaca puede resultar de utilidad en determinadas CC para establecer el riesgo de asociación con CRX.

6. La tasa de IVE en fetos con CC es elevada (40,3%), especialmente en los grupos en los que existe una alta asociación de CRX o AEC y en aquellos cuyo tratamiento implica procedimientos más agresivos, habitualmente de tipo paliativo y que conllevan una circulación de tipo univentricular. Sin embargo, como consecuencia de la mejora del pronóstico de las CC, esta tasa ha ido disminuyendo con el tiempo en las CC aisladas. La supervivencia neonatal en las gestaciones no interrumpidas es elevada (72,7%), aunque variable según el tipo de CC, de modo que algunos grupos como el EBSTEIN/DT o el SVIH acumularon las mayores tasas de mortalidad perinatal.



7. La presencia de CRX confiere un peor pronóstico a las CC, especialmente en entidades como la CIV, la TF, la DSVD o la CoAo, mientras que su ausencia o la de AEC supone un aumento de la supervivencia neonatal de 2,89 y 2,51 veces respectivamente.

8. Por todo ello, resulta recomendable que la información y asesoramiento prenatal ante el diagnóstico de una CC se realice de manera individualizada teniendo en cuenta tanto el tipo de defecto y sus características como la presencia de AEC asociadas. Aunque la información del cariotipo en fetos con CC puede ser de enorme relevancia en el pronóstico del paciente y para la toma de decisiones por parte de los padres, la recomendación de estudio citogenético prenatal debería dejar de ser universal, pudiendo evitarse los riesgos de la técnica invasiva diagnóstica en un número considerable de casos.

## 8 BIBLIOGRAFÍA



1. Thiene G, Frescura C. Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol* 2010;19:259-74.
2. Gowda SR, Gawde HM, Hyderi A, Savitha MR, Krishnamurthy B, Karat SC, et al. Chromosomal Anomalies and Congenital Heart Disease in Mysore, South India. *Int J Hum Genet* 2010;10:131-9.
3. Rosa RCM, Rosa RFM, Flores JAM, Golendziner E, Oliveira CAV de, Varella-Garcia M, et al. Malformations detected by abdominal ultrasound in children with congenital heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2012;99:1092-9.
4. Yagel S, Weissman A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, et al. Congenital heart defects: natural course and in utero development. *Circulation* 1997;96:550-5.
5. Lin, AE, Ardinger, HH. Genetic epidemiology of cardiovascular malformations. *Prog Pediatr Cardiol* 2005;20:113-26.
6. Dadvand P, Rankin J, Shirley MDF, Rushton S, Pless-Mulloli T. Descriptive epidemiology of congenital heart disease in Northern England. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:58-65.
7. Srivastava D, Baldwin HS. Molecular determinants of cardiac development and disease. En: Allen HD, Driscoll DJ, Shady RE, editores. *Moss and Adam's heart disease in infants, children and adolescents, including the fetus and young adults*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. páginas 510-23.
8. Botto LD, Goldmuntz D, Lin AE. Epidemiology and prevention of congenital heart defects. En: Allen HD, Driscoll DJ, Shady RE, editores. *Moss and Adam's heart disease in infants, children and adolescents, including the fetus and young adults*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. páginas 524-68.
9. Pinar H. Postmortem findings in term neonates. *Semin Neonatol* 2004;9:289-302.
10. Yang Q, Chen H, Correa A, Devine O, Mathews TJ, Honein MA. Racial differences in infant mortality attributable to birth defects in the United States, 1989-2002. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76:706-13.
11. Connor JA, Gauvreau K, Jenkins KJ. Factors associated with increased resource utilization for congenital heart disease. *Pediatrics* 2005;116:689-95.
12. Samánek M, Goetzová J, Benesová D. Distribution of congenital heart malformations in an autopsied child population. *Int J Cardiol* 1985;8:235-50.
13. Güçer S, Ince T, Kale G, Akçören Z, Ozkutlu S, Talim B, et al. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr* 2005;47:159-66.
14. Tennstedt C, Chaoui R, Körner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart Br Card Soc* 1999;82:34-9.
15. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and

- management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:1143-72.
16. 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;43:14-24.
  17. 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;34:666-72.
  18. Massaro AN, El-Dib M, Glass P, Aly H. Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart disease. *Brain Dev* 2008;30:437-46.
  19. Szwast A, Tian Z, McCann M, Soffer D, Rychik J. Comparative analysis of cerebrovascular resistance in fetuses with single-ventricle congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:62-7.
  20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Economic costs of birth defects and cerebral palsy--United States, 1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:694-9.
  21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospital stays, hospital charges, and in-hospital deaths among infants with selected birth defects--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:25-9.
  22. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW Jr, Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007;115:3015-38.
  23. Goldmuntz E, Lin AE. Genetics aspects of congenital heart defects. En: Allen HD, Driscoll DJ, Shady RE, editores. *Moss and Adam's heart disease in infants, children and adolescents, including the fetus and young adults*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. páginas 545-72.
  24. Wessels MW, Willems PJ. Genetic factors in non-syndromic congenital heart malformations. *Clin Genet* 2010;78:103-23.
  25. Nora JJ. Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. The genetic-environmental interaction. *Circulation* 1968;38:604-17.
  26. Kamp A, Peterson MA, Svenson KL, Bjork BC, Hentges KE, Rajapaksha TW, et al. Genome-wide identification of mouse congenital heart disease loci. *Hum Mol Genet* 2010;19:3105-13.
  27. Loffredo CA, Chokkalingam A, Sill AM, Boughman JA, Clark EB, Scheel J, et al. Prevalence of congenital cardiovascular malformations among relatives of infants with hypoplastic left heart, coarctation of the aorta, and d-transposition of the great arteries. *Am J Med Genet A* 2004;124A:225-30.

28. Lewin MB, McBride KL, Pignatelli R, Fernbach S, Combes A, Menesses A, et al. Echocardiographic evaluation of asymptomatic parental and sibling cardiovascular anomalies associated with congenital left ventricular outflow tract lesions. *Pediatrics* 2004;114:691-6.
29. Van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJM. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:50-60.
30. Payne RM, Johnson MC, Grant JW, Strauss AW. Toward a molecular understanding of congenital heart disease. *Circulation* 1995;91:494-504.
31. Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP, Winlaw DS. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust* 2012;197:155-9.
32. Zerres K, Rudnick-Schoeneborn S. Genetic counseling in families with congenital heart defects. En: Yaguel S, Silverman NH, Gembruch U, editores. *Fetal cardiology*. New York: Informa Healthcare; 2009. páginas 705-12.
33. Ware SM, Jefferies JL. New Genetic Insights into Congenital Heart Disease. *J Clin Exp Cardiol* 2012;S8.
34. Reich T, James JW, Morris CA. The use of multiple thresholds in determining the mode of transmission of semi-continuous traits. *Ann Hum Genet* 1972;36:163-84.
35. Burn J, Brennan P, Little J, Holloway S, Coffey R, Somerville J, et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998;351:311-6.
36. Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease: an analysis of 6,640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:923-9.
37. Bornstein E, Seubert D, Evans MI. Genetics and cardiac anomalies. En: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U, editores. *Fetal cardiology*. New York: Informa Healthcare; 2009. páginas 609-20.
38. Roessler E, Ouspenskaia MV, Karkera JD, Vélez JI, Kantipong A, Lacbawan F, et al. Reduced NODAL signaling strength via mutation of several pathway members including FOXH1 is linked to human heart defects and holoprosencephaly. *Am J Hum Genet* 2008;83:18-29.
39. Verkleij-Hagoort AC, van Driel LMJW, Lindemans J, Isaacs A, Steegers EAP, Helbing WA, et al. Genetic and lifestyle factors related to the periconception vitamin B12 status and congenital heart defects: a Dutch case-control study. *Mol Genet Metab* 2008;94:112-9.
40. Van Driel LMJW, Smedts HPM, Helbing WA, Isaacs A, Lindemans J, Uitterlinden AG, et al. Eight-fold increased risk for congenital heart defects in children carrying the nicotinamide N-methyltransferase polymorphism and exposed to medicines and low nicotinamide. *Eur Heart J* 2008;29:1424-31.
41. Kurnit DM, Aldridge JF, Matsuoka R, Matthyse S. Increased adhesiveness of trisomy 21 cells and atrioventricular canal malformations in Down syndrome: a stochastic model. *Am J Med Genet* 1985;20:385-99.

42. Kurnit DM, Layton WM, Matthyse S. Genetics, chance, and morphogenesis. *Am J Hum Genet* 1987;41:979-95.
43. Hoffman JIE. Epidemiology of congenital heart disease: etiology, pathogenesis, and incidence. En: Yaguel S, Silverman NH, Gembruch U, editores. *Fetal cardiology*. New York: Informa Healthcare; 2009. páginas 101-10.
44. Biben C, Harvey RP. Homeodomain factor Nkx2-5 controls left/right asymmetric expression of bHLH gene eHand during murine heart development. *Genes Dev* 1997;11:1357-69.
45. Yamagishi H, Yamagishi C, Nakagawa O, Harvey RP, Olson EN, Srivastava D. The combinatorial activities of Nkx2.5 and dHAND are essential for cardiac ventricle formation. *Dev Biol* 2001;239:190-203.
46. Rauch A, Hofbeck M, Leipold G, Klinge J, Trautmann U, Kirsch M, et al. Incidence and significance of 22q11.2 hemizyosity in patients with interrupted aortic arch. *Am J Med Genet* 1998;78:322-31.
47. Bruneau BG, Nemer G, Schmitt JP, Charron F, Robitaille L, Caron S, et al. A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the T-box transcription factor Tbx5 in cardiogenesis and disease. *Cell* 2001;106:709-21.
48. Siwik E, Erenberg F, Zahka KG. Tetralogy of Fallot. En: Allen HD, Driscoll DJ, Shady RE, editores. *Moss and Adam's heart disease in infants, children and adolescents, including the fetus and young adults*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. páginas 987-1004.
49. Hu T, Yamagishi H, Maeda J, McAnally J, Yamagishi C, Srivastava D. Tbx1 regulates fibroblast growth factors in the anterior heart field through a reinforcing autoregulatory loop involving forkhead transcription factors. *Dev Camb Engl* 2004;131:5491-502.
50. Ma L, Lu M-F, Schwartz RJ, Martin JF. Bmp2 is essential for cardiac cushion epithelial-mesenchymal transition and myocardial patterning. *Dev Camb Engl* 2005;132:5601-11.
51. Ranger AM, Grusby MJ, Hodge MR, Gravalles EM, de la Brousse FC, Hoey T, et al. The transcription factor NF-ATc is essential for cardiac valve formation. *Nature* 1998;392:186-90.
52. Barriot R, Breckpot J, Thienpont B, Brohée S, Van Vooren S, Coessens B, et al. Collaboratively charting the gene-to-phenotype network of human congenital heart defects. *Genome Med* 2010;2:16.
53. Tjio, JH, Levan, a. The chromosome number of man. *Hereditas* 1956;42:1-6.
54. Lejeune J, Turpin R, Gautier M. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bull Acad Natl Med* 1959;143:256-65.
55. Mellado S C. Síndromes por Microdelección. *Rev Chil Pediatr* 2004;75:473-82.
56. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352:343-6.

57. Van Karnebeek CD, Hennekam RC. Associations between chromosomal anomalies and congenital heart defects: a database search. *Am J Med Genet* 1999;84:158-66.
58. Evans PR. Cardiac anomalies in mongolism. *Br Heart J* 1950;12:258-62.
59. Warkany J, Passarge E, Smith LB. Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. *Am J Dis Child* 1960 1966;112:502-17.
60. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr* 1989;114:79-86.
61. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B, De Geeter B. Risk factors in congenital heart disease. *Eur J Epidemiol* 1989;5:382-91.
62. Hoe TS, Chan KC, Boo NY. Cardiovascular malformations in Malaysian neonates with Down's syndrome. *Singapore Med J* 1990;31:474-6.
63. Tubman TR, Shields MD, Craig BG, Mulholland HC, Nevin NC. Congenital heart disease in Down's syndrome: two year prospective early screening study. *BMJ* 1991;302:1425-7.
64. Wells GL, Barker SE, Finley SC, Colvin EV, Finley WH. Congenital heart disease in infants with Down's syndrome. *South Med J* 1994;87:724-7.
65. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998;80:213-7.
66. Fesslova' V, Nava S, Villa L. Evolution and long term outcome in cases with fetal diagnosis of congenital heart disease: Italian multicentre study. *Fetal Cardiology Study Group of the Italian Society of Pediatric Cardiology. Heart Br Card Soc* 1999;82:594-9.
67. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, et al. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:104-8.
68. Vida VL, Barnoya J, Larrazabal LA, Gaitan G, de Maria Garcia F, Castañeda AR. Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala. *Cardiol Young* 2005;15:286-90.
69. Nisli K, Oner N, Candan S, Kayserili H, Tansel T, Tireli E, et al. Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years. *Acta Cardiol* 2008;63:585-9.
70. Mogra R, Zidere V, Allan LD. Prenatally detectable congenital heart defects in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:320-4.
71. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child* 2012;97:326-30.
72. De Rubens Figueroa J, del Pozzo Magaña B, Pablos Hach JL, Calderón Jiménez C, Castrejón Urbina R. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:894-9.



73. Alabdulgader AA. Extra Cardiac Anomalies Associated With Congenital Cardiac Malformations in Saudi Arabian Population. *Res J Cardiol* 2012;5:12-9.
74. Shrestha M, Shrestha U. Down Syndrome and Congenital Heart Disease: Single centre, Prospective Study. *NJMS* 2013;2:96-101.
75. Hyett JA, Gooi A. Cardiac defects in chromosomally abnormal fetuses. En: Allen HD, Driscoll DJ, Shady RE, editores. *Moss and Adam's heart disease in infants, children and adolescents, including the fetus and young adults*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. páginas 621-34.
76. Berg C, Gembruch U, Geipel A. Associated anomalies in congenital heart disease. En: Yaguel S, Silverman NH, Gembruch U, editores. *Fetal cardiology*. New York: Informa Healthcare; 2009. páginas 635-58.
77. Moore JW, Binder GA, Berry R. Prenatal diagnosis of aneuploidy and deletion 22q11.2 in fetuses with ultrasound detection of cardiac defects. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2068-73.
78. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:81.
79. Matsuoka R, Misugi K, Goto A, Gilbert EF, Ando M. Congenital heart anomalies in the trisomy 18 syndrome, with reference to congenital polyvalvular disease. *Am J Med Genet* 1983;14:657-68.
80. Van Praagh S, Truman T, Firpo A, Bano-Rodrigo A, Fried R, McManus B, et al. Cardiac malformations in trisomy-18: a study of 41 postmortem cases. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1586-97.
81. Balderston SM, Shaffer EM, Washington RL, Sondheimer HM. Congenital polyvalvular disease in trisomy 18: echocardiographic diagnosis. *Pediatr Cardiol* 1990;11:138-42.
82. Lizárraga MA, Mintegui S, Sánchez Echániz J, Galdeano JM, Pastor E, Cabrera A. Heart malformations in trisomy 13 and trisomy 18. *Rev Esp Cardiol* 1991;44:605-10.
83. Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:F38-41.
84. Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207-16.
85. Shields LE, Carpenter LA, Smith KM, Nghiem HV. Ultrasonographic diagnosis of trisomy 18: is it practical in the early second trimester? *J Ultrasound Med* 1998;17:327-31.
86. DeVore GR. Second trimester ultrasonography may identify 77 to 97% of fetuses with trisomy 18. *J Ultrasound Med* 2000;19:565-76.
87. Yeo L, Guzman ER, Day-Salvatore D, Walters C, Chavez D, Vintzileos AM. Prenatal Detection of Fetal Trisomy 18 Through Abnormal Sonographic Features. *J Ultrasound Med* 2003;22:581-90.

88. Moyano D, Huggon I, Allan L. Fetal echocardiography in trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F520-2.
89. Kroes I, Janssens S, Defoort P. Ultrasound features in trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) in a consecutive series of 47 cases. *Facts Views Vis ObGyn* 2014;6:245-9.
90. Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 13. *Arch Dis Child* 1994;71:343-5.
91. Respondek ML, Binotto CN, Smith S, Donnenfeld A, Weil SR, Huhta JC. Extracardiac anomalies, aneuploidy and growth retardation in 100 consecutive fetal congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:272-8.
92. Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet* 1994;49:175-88.
93. Papp C, Beke A, Ban Z, Szigeti Z, Toth-Pal E, Papp Z. Prenatal Diagnosis of Trisomy 13 Analysis of 28 Cases. *J Ultrasound Med* 2006;25:429-35.
94. Aiassa D, Bosch B, Castellano M. Turner's syndrome 45,X/46Xdel(X)(q21): a case report. *Arch Argent Pediatr* 2013;111:e21-3.
95. Gøtzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sørensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994;71:433-6.
96. Sybert VP. Cardiovascular Malformations and Complications in Turner Syndrome. *Pediatrics* 1998;101:e11-e11.
97. Couceiro Gianzo JA, Pérez Cobeta R, Fuster Siebert M, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. The Turner syndrome and cardiovascular changes. *An Esp Pediatr* 1996;44:242-4.
98. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998;133:688-92.
99. Surerus E, Huggon IC, Allan LD. Turner's syndrome in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:264-7.
100. Völkl TMK, Degenhardt K, Koch A, Simm D, Dörr HG, Singer H. Cardiovascular anomalies in children and young adults with Ullrich-Turner syndrome the Erlangen experience. *Clin Cardiol* 2005;28:88-92.
101. Galindo, A, Masero, AR, González, C, Fernández, FJ, de la Fuente, P. Características prenatales del síndrome de Turner. *Prog En Obstet Ginecol* 2005;48:421-9.
102. Korpál-Szczyrska M, Aleszewicz-Baranowska J, Dorant B, Potaz P, Birkholz D, Kamińska H. Cardiovascular malformations in Turner syndrome. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2005;11:211-4.

103. Bondy CA. Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis* 2008;3:2-15.
104. Poprawski K, Michalski M, Ławniczak M, Łacka K. Cardiovascular abnormalities in patients with Turner syndrome according to karyotype: own experience and literature review. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:453-60.
105. Oskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004;89:148-51.
106. De la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981;57:253-6.
107. Carey AH, Kelly D, Halford S, Wadey R, Wilson D, Goodship J, et al. Molecular genetic study of the frequency of monosomy 22q11 in DiGeorge syndrome. *Am J Hum Genet* 1992;51:964-70.
108. Pierpont ME, Markwald RR, Lin AE. Genetic aspects of atrioventricular septal defects. *Am J Med Genet* 2000;97:289-96.
109. Del Campo Casanelles M, Pérez Rodríguez J, García Guereta L, Delicado A, Quero Jiménez J. Catch-22: current implication of the microdeletion in 22q11. *An Esp Pediatr* 1996;45:341-5.
110. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997;34:798-804.
111. Matsuoka R, Kimura M, Scambler PJ, Morrow BE, Imamura S, Minoshima S, et al. Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Hum Genet* 1998;103:70-80.
112. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns Geneva Switz* 1999;10:11-24.
113. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Anaclerio S, Giannotti A, Feltri C, et al. Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11. *Genet Med* 2001;3:45-8.
114. Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2005;164:146-53.
115. Digilio M, Marino B, Capolino R, Dallapiccola B. Clinical manifestations of Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). *Images Paediatr Cardiol* 2005;7:23-34.
116. Park I-S, Ko J-K, Kim Y-H, Yoo H-W, Seo E-J, Choi J-Y, et al. Cardiovascular anomalies in patients with chromosome 22q11.2 deletion: a Korean multicenter study. *Int J Cardiol* 2007;114:230-5.
117. Lee M-Y, Won H-S, Baek JW, Cho J-H, Shim J-Y, Lee P-R, et al. Variety of prenatally diagnosed congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57:11-6.

118. Wimalasundera RC, Gardiner HM. Congenital heart disease and aneuploidy. *Prenat Diagn* 2004;24:1116-22.
119. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993;30:852-6.
120. McElhinney DB, Driscoll DA, Levin ER, Jawad AF, Emanuel BS, Goldmuntz E. Chromosome 22q11 deletion in patients with ventricular septal defect: frequency and associated cardiovascular anomalies. *Pediatrics* 2003;112:e472.
121. Chaoui R, Kalache KD, Heling KS, Tennstedt C, Bommer C, Körner H. Absent or hypoplastic thymus on ultrasound: a marker for deletion 22q11.2 in fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:546-52.
122. Barrea C, Yoo S-J, Chitayat D, Valsangiacomo E, Winsor E, Smallhorn JF, et al. Assessment of the thymus at echocardiography in fetuses at risk for 22q11.2 deletion. *Prenat Diagn* 2003;23:9-15.
123. Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballin MR, et al. Prenatal detection of rare chromosomal autosomal abnormalities in Europe. *Am J Med Genet A* 2003;118A:319-27.
124. Srivastava D, Ivey KN. Potential of stem-cell-based therapies for heart disease. *Nature* 2006;441:1097-9.
125. Welch KK, Brown SA. The role of genetic counseling in the management of prenatally detected congenital heart defects. *Semin Perinatol* 2000;24:373-9.
126. Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A, Cottrill C, Zhang Y, Riggs S, et al. Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest* 1999;104:1567-73.
127. Krantz ID, Smith R, Colliton RP, Tinkel H, Zackai EH, Piccoli DA, et al. Jagged1 mutations in patients ascertained with isolated congenital heart defects. *Am J Med Genet* 1999;84:56-60.
128. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1960 1968;116:373-80.
129. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:161-79.
130. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005;37:1038-40.
131. Schubert C. The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:1178-97.
132. Francke U. Williams-Beuren syndrome: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet* 1999;8:1947-54.
133. Ciocca M, Alvarez F. Alagille syndrome. *Arch Argent Pediatr* 2012;110:509-15.

134. Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I, De Bie S, De Paepe A. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:2447-54.
135. Attias D, Stheneur C, Roy C, Collod-Bérout G, Detaint D, Faivre L, et al. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation* 2009;120:2541-9.
136. Stuart AG, Williams A. Marfan's syndrome and the heart. *Arch Dis Child* 2007;92:351-6.
137. Callan NA, Blakemore KJ, Kan JS. Counseling in congenital heart defects. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:651-5.
138. Lage K, Greenway SC, Rosenfeld JA, Wakimoto H, Gorham JM, Segrè AV, et al. Genetic and environmental risk factors in congenital heart disease functionally converge in protein networks driving heart development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:14035-40.
139. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007;115:2995-3014.
140. Correa-Villaseñor A, McCarter R, Downing J, Ferencz C. White-black differences in cardiovascular malformations in infancy and socioeconomic factors. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *Am J Epidemiol* 1991;134:393-402.
141. Kirby ML, Waldo KL. Role of neural crest in congenital heart disease. *Circulation* 1990;82:332-40.
142. Mitchell SC, Sellmann AH, Westphal MC, Park J. Etiologic correlates in a study of congenital heart disease in 56,109 births. *Am J Cardiol* 1971;28:653-7.
143. Freinkel N. Diabetic embryopathy and fuel-mediated organ teratogenesis: lessons from animal models. *Horm Metab Res* 1988;20:463-75.
144. Platt LD, Koch R, Azen C, Hanley WB, Levy HL, Matalon R, et al. Maternal phenylketonuria collaborative study, obstetric aspects and outcome: the first 6 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1150-60; discussion 1160-2.
145. Galindo, A, Escribano, D, Granados, MA, Mendoza, A. Bloqueo auriculoventricular congénito: El punto de vista del ginecólogo. *Cuad Estimul Card* 2012;5:23-32.
146. Lipson T. Fetal alcohol syndrome. *Aust Fam Physician* 1988;17:385-6.
147. Sulik KK, Johnston MC, Daft PA, Russell WE, Dehart DB. Fetal alcohol syndrome and DiGeorge anomaly: critical ethanol exposure periods for craniofacial malformations as illustrated in an animal model. *Am J Med Genet Suppl* 1986;2:97-112.
148. Watanabe M, Choudhry A, Berlan M, Singal A, Siwik E, Mohr S, et al. Developmental remodeling and shortening of the cardiac outflow tract involves myocyte programmed cell death. *Dev Camb Engl* 1998;125:3809-20.

149. Adams MM, Mulinare J, Dooley K. Risk factors for conotruncal cardiac defects in Atlanta. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:432-42.
150. Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol* 1999;150:675-82.
151. Berg KA, Clark EB, Astemborski JA, Boughman JA. Prenatal detection of cardiovascular malformations by echocardiography: an indication for cytogenetic evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:477-81.
152. Keck EW. Pulmonary hypertension and pulmonary vascular disease in congenital heart defects. *Z Für Kardiologie* 1989;78 Suppl 7:65-73.
153. Pradat P. Epidemiology of major congenital heart defects in Sweden, 1981-1986. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:211-5.
154. Kidd SA, Lancaster PA, McCredie RM. The incidence of congenital heart defects in the first year of life. *J Paediatr Child Health* 1993;29:344-9.
155. Witkowski R, Prokop O, Ulrich E. *Lexikon der Syndrome und Fehlbildungen: Ursachen, Genetik und Risiken*. Berlin: Springer; 1995.
156. Ferencz C, Loffredo A, Correa-Villaseñor P. *Defects of laterality and looping*. New York: Futura Publishing; 1997.
157. Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. *Int J Cardiol* 1999;68:151-6.
158. Harris JA, Francannet C, Pradat P, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part 2: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol* 2003;24:222-35.
159. Bosi G, Garani G, Scorrano M, Calzolari E, IMER Working Party. Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry. *J Pediatr* 2003;142:690-8.
160. Schellberg R, Schwanitz G, Grävingshoff L, Kallenberg R, Trost D, Raff R, et al. New trends in chromosomal investigation in children with cardiovascular malformations. *Cardiol Young* 2004;14:622-9.
161. Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects--chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2007;96:1142-5.
162. Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, Riehle-Colarusso T, Martin CL, Cragan JD, et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol* 2011;32:1147-57.
163. Baker K, Sanchez-de-Toledo J, Munoz R, Orr R, Kiray S, Shiderly D, et al. Critical congenital heart disease--utility of routine screening for chromosomal and other extracardiac malformations. *Congenit Heart Dis* 2012;7:145-50.

164. Wladimiroff JW, Stewart PA, Sachs ES, Niermeijer MF. Prenatal diagnosis and management of congenital heart defect: significance of associated fetal anomalies and prenatal chromosome studies. *Am J Med Genet* 1985;21:285-90.
165. Copel JA, Cullen M, Green JJ, Mahoney MJ, Hobbins JC, Kleinman CS. The frequency of aneuploidy in prenatally diagnosed congenital heart disease: an indication for fetal karyotyping. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:409-13.
166. Ferrazzi E, Fesslova V, Bellotti M, Agostoni G, Pardi G, Makowski EL. Prenatal diagnosis and management of congenital heart disease. *J Reprod Med* 1989;34:207-14.
167. Allan LD, Sharland GK, Chita SK, Lockhart S, Maxwell DJ. Chromosomal anomalies in fetal congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:8-11.
168. Bromley B, Estroff JA, Sanders SP, Parad R, Roberts D, Frigoletto FD, et al. Fetal echocardiography: accuracy and limitations in a population at high and low risk for heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1473-81.
169. Brown DL, Emerson DS, Shulman LP, Doubilet PM, Felker RE, Van Praagh S. Predicting aneuploidy in fetuses with cardiac anomalies: significance of visceral situs and noncardiac anomalies. *J Ultrasound Med* 1993;12:153-61.
170. Paladini D, Calabrò R, Palmieri S, D'Andrea T. Prenatal diagnosis of congenital heart disease and fetal karyotyping. *Obstet Gynecol* 1993;81:679-82.
171. 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;23:1452-8.
172. Gembruch U, Baschat AA, Knöpfle G, Hansmann M. Results of chromosomal analysis in fetuses with cardiac anomalies as diagnosed by first- and early second-trimester echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:391-6.
173. Raymond FL, Simpson JM, Sharland GK, Ogilvie Mackie CM. Fetal echocardiography as a predictor of chromosomal abnormality. *Lancet* 1997;350:930.
174. Eronen M. Outcome of fetuses with heart disease diagnosed in utero. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F41-6.
175. Chaoui R, Körner H, Bommer C, Göldner B, Bierlich A, Bollmann R. Prenatal diagnosis of heart defects and associated chromosomal aberrations. *Ultraschall Med* 1999;20:177-84.
176. Manji S, Roberson JR, Wiktor A, Vats S, Rush P, Diment S, et al. Prenatal diagnosis of 22q11.2 deletion when ultrasound examination reveals a heart defect. *Genet Med* 2001;3:65-6.
177. Boldt T, Andersson S, Eronen M. Outcome of structural heart disease diagnosed in utero. *Scand Cardiovasc J* 2002;36:73-9.
178. Paladini D, Russo M, Teodoro A, Pacileo G, Capozzi G, Martinelli P, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the Naples area during the years 1994-1999 -- the experience of a joint fetal-pediatric cardiology unit. *Prenat Diagn* 2002;22:545-52.

179. Comas Gabriel C, Galindo A, Martínez JM, Carrera JM, Gutiérrez-Larraya F, de la Fuente P, et al. Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population. *Prenat Diagn* 2002;22:586-93.
180. Fesslová V, Villa L, Kustermann A. Long-term experience with the prenatal diagnosis of cardiac anomalies in high-risk pregnancies in a tertiary center. *Ital Heart J* 2003;4:855-64.
181. Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas H-GK, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses--detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:252-65.
182. Tuuli MG, Dicke JM, Stamilio DM, Gray DL, Macones GA, Rampersad R, et al. Prevalence and likelihood ratios for aneuploidy in fetuses diagnosed prenatally with isolated congenital cardiac defects. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:390.e1-5.
183. McBrien A, Sands A, Craig B, Dornan J, Casey F. Major congenital heart disease: antenatal detection, patient characteristics and outcomes. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2009;22:101-5.
184. Song MS, Hu A, Dyamenahalli U, Dyamenahali U, Chitayat D, Winsor EJT, et al. Extracardiac lesions and chromosomal abnormalities associated with major fetal heart defects: comparison of intrauterine, postnatal and postmortem diagnoses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:552-9.
185. Bellucco FT da S, Belangero SIN, Farah LMS, Machado MVL, Cruz AP, Lopes LM, et al. Investigating 22q11.2 deletion and other chromosomal aberrations in fetuses with heart defects detected by prenatal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2010;31:1146-50.
186. Kleinman CS, Glickstein, J S, Shaw, R. Fetal Echocardiography and Fetal Cardiology. En: Allen HD, Driscoll DJ, Shady RE, editores. *Moss and Adam's heart disease in infants, children and adolescents, including the fetus and young adults*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. páginas 592-616.
187. Montaña E, Khoury MJ, Cragan JD, Sharma S, Dhar P, Fyfe D. Trends and outcomes after prenatal diagnosis of congenital cardiac malformations by fetal echocardiography in a well defined birth population, Atlanta, Georgia, 1990-1994. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1805-9.
188. Pradat P. Noncardiac malformations at major congenital heart defects. *Pediatr Cardiol* 1997;18:11-8.
189. Nell S, Wijngaarde CA, Pistorius LR, Sliker M, Ter Heide H, Manten GTR, et al. Fetal heart disease: severity, associated anomalies and parental decision. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:235-40.
190. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:31-6.
191. Maslen CL. Molecular genetics of atrioventricular septal defects. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:205-10.



192. Machado MV, Crawford DC, Anderson RH, Allan LD. Atrioventricular septal defect in prenatal life. *Br Heart J* 1988;59:352-5.
193. Hajdú J, Marton T, Papp C, Cesko I, Oroszné NJ, Papp Z. Prenatal diagnosis of atrioventricular septal defect and its prognostic significance. *Orv Hetil* 1998;139:23-6.
194. Delisle MF, Sandor GG, Tessier F, Farquharson DF. Outcome of fetuses diagnosed with atrioventricular septal defect. *Obstet Gynecol* 1999;94:763-7.
195. Allan LD. Atrioventricular septal defect in the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1250-3.
196. Huggon IC, Cook AC, Smeeton NC, Magee AG, Sharland GK. Atrioventricular septal defects diagnosed in fetal life: associated cardiac and extra-cardiac abnormalities and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:593-601.
197. Fesslova V, Villa L, Nava S, Boschetto C, Redaelli C, Mannarino S. Spectrum and outcome of atrioventricular septal defect in fetal life. *Cardiol Young* 2002;12:18-26.
198. Forrester MB, Merz RD. Impact of excluding cases with known chromosomal abnormalities on the prevalence of structural birth defects, Hawaii, 1986-1999. *Am J Med Genet A* 2004;128A:383-8.
199. Machlitt A, Heling K-S, Chaoui R. Increased cardiac atrial-to-ventricular length ratio in the fetal four-chamber view: a new marker for atrioventricular septal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:618-22.
200. Hajdú J, Beke A, Pete B, Oroszné NJ, Papp Z. Prenatal diagnosis of the atrioventricular septal defect and its effect on the outcome of the pregnancies. *Orv Hetil* 2005;146:1775-80.
201. Rasiah SV, Ewer AK, Miller P, Wright JG, Tonks A, Kilby MD. Outcome following prenatal diagnosis of complete atrioventricular septal defect. *Prenat Diagn* 2008;28:95-101.
202. Yıldırım G, Gungorduk K, Yazıcıoğlu F, Gul A, Cakar F, Celikkol O, et al. Prenatal diagnosis of complete atrioventricular septal defect: perinatal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol Int* 2009;2009:958496.
203. Beaton AZ, Pike JI, Stallings C, Donofrio MT. Predictors of repair and outcome in prenatally diagnosed atrioventricular septal defects. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:208-16.
204. Penny DJ, Vick GW 3rd. Ventricular septal defect. *Lancet* 2011;377:1103-12.
205. Paladini D, Palmieri S, Lamberti A, Teodoro A, Martinelli P, Nappi C. Characterization and natural history of ventricular septal defects in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:118-22.
206. Minette MS, Sahn DJ. Ventricular septal defects. *Circulation* 2006;114:2190-7.
207. Axt-Fliedner R, Schwarze A, Smrcek J, Germer U, Krapp M, Gembruch U. Isolated ventricular septal defects detected by color Doppler imaging: evolution during fetal and first year of postnatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:266-73.

208. Gómez O, Martínez JM, Olivella A, Bennasar M, Crispi F, Masoller N, et al. Isolated ventricular septal defects in the era of advanced fetal echocardiography: risk of chromosomal anomalies and spontaneous closure rate from diagnosis to age of 1 year. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:65-71.
209. Allen RH, Benson CB, Haug LW. Pregnancy outcome of fetuses with a diagnosis of hypoplastic left ventricle on prenatal sonography. *J Ultrasound Med* 2005;24:1199-203.
210. Fyler DC. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics* 1980;65:375-461.
211. Guenthard J, Buehler E, Jaeggi E, Wyler F. Possible genes for left heart formation on 11q23.3. *Ann Genet* 1994;37:143-6.
212. McBride KL, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, Koehler D, Menesses-Diaz A, Fernbach S, et al. Linkage analysis of left ventricular outflow tract malformations (aortic valve stenosis, coarctation of the aorta, and hypoplastic left heart syndrome). *Eur J Hum Genet* 2009;17:811-9.
213. McElhinney DB, Geiger E, Blinder J, Benson DW, Goldmuntz E. NKX2.5 mutations in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1650-5.
214. Allan LD, Apfel HD, Printz BF. Outcome after prenatal diagnosis of the hypoplastic left heart syndrome. *Heart Br Card Soc* 1998;79:371-3.
215. Reis PM, Punch MR, Bove EL, van de Ven CJ. Obstetric management of 219 infants with hypoplastic left heart syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1150-4.
216. Brackley KJ, Kilby MD, Wright JG, Brawn WJ, Sethia B, Stumper O, et al. Outcome after prenatal diagnosis of hypoplastic left-heart syndrome: a case series. *Lancet* 2000;356:1143-7.
217. Verheijen PM, Lisowski LA, Plantinga RF, Hitchcock JF, Bennink GBWE, Stoutenbeek P, et al. Prenatal diagnosis of the fetus with hypoplastic left heart syndrome management and outcome. *Herz* 2003;28:250-6.
218. Rasiah SV, Ewer AK, Miller P, Wright JG, Barron DJ, Brawn WJ, et al. Antenatal perspective of hypoplastic left heart syndrome: 5 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F192-7.
219. Galindo A, Nieto O, Villagrà S, Grañeras A, Herraiz I, Mendoza A. Hypoplastic left heart syndrome diagnosed in fetal life: associated findings, pregnancy outcome and results of palliative surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:560-6.
220. Rychik J, Szwast 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;36:465-70.
221. Axt-Fliedner R, Enzensberger C, Fass N, Vogel M, Kawecki A, Weichert J, et al. Fetal diagnosis of hypoplastic left heart, associations and outcomes in the current era. *Ultraschall Med* 2012;33:E51-6.

222. Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, et al. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet A* 2004;129A:51-61.
223. Connor JA, Thiagarajan R. Hypoplastic left heart syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:23.
224. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JGC, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet* 2009;374:551-64.
225. Sarkozy A, Conti E, D'Agostino R, Digilio MC, Formigari R, Picchio F, et al. ZFPM2/FOG2 and HEY2 genes analysis in nonsyndromic tricuspid atresia. *Am J Med Genet A* 2005;133A:68-70.
226. Abdul-Sater Z, Yehya A, Beresian J, Salem E, Kamar A, Baydoun S, et al. Two heterozygous mutations in NFATC1 in a patient with Tricuspid Atresia. *PloS One* 2012;7:e49532.
227. Wald RM, Tham EB, McCrindle BW, Goff DA, McAuliffe FM, Golding F, et al. Outcome after prenatal diagnosis of tricuspid atresia: a multicenter experience. *Am Heart J* 2007;153:772-8.
228. Berg C, Lachmann R, Kaiser C, Kozlowski P, Stressig R, Schneider M, et al. Prenatal diagnosis of tricuspid atresia: intrauterine course and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:183-90.
229. Dearani JA, Danielson GK. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Ebstein's anomaly and tricuspid valve disease. *Ann Thorac Surg* 2000;69:S106-17.
230. Digilio MC, Bernardini L, Lepri F, Giuffrida MG, Guida V, Baban A, et al. Ebstein anomaly: Genetic heterogeneity and association with microdeletions 1p36 and 8p23.1. *Am J Med Genet A* 2011;155A:2196-202.
231. Hornberger LK, Sahn DJ, Kleinman CS, Copel JA, Reed KL. Tricuspid valve disease with significant tricuspid insufficiency in the fetus: diagnosis and outcome. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:167-73.
232. Sharland GK, Chita SK, Allan LD. Tricuspid valve dysplasia or displacement in intrauterine life. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:944-9.
233. Barre E, Durand I, Hazelzet T, David N. Ebstein's anomaly and tricuspid valve dysplasia: prognosis after diagnosis in utero. *Pediatr Cardiol* 2012;33:1391-6.
234. Lasa JJ, Tian Z-Y, Guo R, Rychik J. Perinatal course of Ebstein's anomaly and tricuspid valve dysplasia in the fetus. *Prenat Diagn* 2012;32:245-51.
235. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2789-800.
236. Rice MJ, McDonald RW, Pilu G, Chaoui R. Cardiac Malformations. En: Nyberg D, McGahan JP, Pretorius DH, Pilu G, editores. *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. páginas 451-506.
237. Rosenthal E. Coarctation of the aorta from fetus to adult: curable condition or life long disease process? *Heart Br Card Soc* 2005;91:1495-502.

238. Kenny D, Hijazi ZM. Coarctation of the aorta: from fetal life to adulthood. *Cardiol J* 2011;18:487-95.
239. Peterson RT, Shaw SY, Peterson TA, Milan DJ, Zhong TP, Schreiber SL, et al. Chemical suppression of a genetic mutation in a zebrafish model of aortic coarctation. *Nat Biotechnol* 2004;22:595-9.
240. Xu C, Zarins CK, Bassiouny HS, Briggs WH, Reardon C, Glagov S. Differential transmural distribution of gene expression for collagen types I and III proximal to aortic coarctation in the rabbit. *J Vasc Res* 2000;37:170-82.
241. Hornberger LK, Sahn DJ, Kleinman CS, Copel J, Silverman NH. Antenatal diagnosis of coarctation of the aorta: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:417-23.
242. Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart Br Card Soc* 2002;87:67-9.
243. Paladini D, Volpe P, Russo MG, Vassallo M, Sclavo G, Gentile M. Aortic coarctation: prognostic indicators of survival in the fetus. *Heart Br Card Soc* 2004;90:1348-9.
244. Head CEG, Jowett VC, Sharland GK, Simpson JM. Timing of presentation and postnatal outcome of infants suspected of having coarctation of the aorta during fetal life. *Heart Br Card Soc* 2005;91:1070-4.
245. Matsui H, Mellander M, Roughton M, Jicinska H, Gardiner HM. Morphological and physiological predictors of fetal aortic coarctation. *Circulation* 2008;118:1793-801.
246. Axt-Fliedner R, Hartge D, Krapp M, Berg C, Geipel A, Koester S, et al. Course and outcome of fetuses suspected of having coarctation of the aorta during gestation. *Ultraschall Med* 2009;30:269-76.
247. McCandless RT, Puchalski MD, Minich LL, Menon SC. Prenatally diagnosed coarctation: a more sinister disease? *Pediatr Cardiol* 2012;33:1160-4.
248. Gómez-Montes E, Herraiz I, Mendoza A, Escribano D, Galindo A. Prediction of coarctation of the aorta in the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:298-305.
249. Todros T, Paladini D, Chiappa E, Russo MG, Gaglioti P, Pacileo G, et al. Pulmonary stenosis and atresia with intact ventricular septum during prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:228-33.
250. Ekman Joelsson BM, Sunnegårdh J, Hanseus K, Berggren H, Jonzon A, Jögi P, et al. The outcome of children born with pulmonary atresia and intact ventricular septum in Sweden from 1980 to 1999. *Scand Cardiovasc J* 2001;35:192-8.
251. Gelb BD. Molecular genetics of congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:321-8.
252. Chitayat D, McIntosh N, Fourn JC. Pulmonary atresia with intact ventricular septum and hypoplastic right heart in sibs: a single gene disorder? *Am J Med Genet* 1992;42:304-6.

253. Daubeney PE, Sharland GK, Cook AC, Keeton BR, Anderson RH, Webber SA. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: impact of fetal echocardiography on incidence at birth and postnatal outcome. UK and Eire Collaborative Study of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum. *Circulation* 1998;98:562-6.
254. Maeno Y, Boutin C, Hornberger L, McCrindle B, Cavalle-Garrido T, Gladman G, et al. Prenatal diagnosis of right ventricular outflow tract obstruction with intact ventricular septum, and detection of ventriculocoronary connections. *Heart* 1999;81:661-8.
255. Dyamenahalli U, McCrindle BW, McDonald C, Trivedi KR, Smallhorn JF, Benson LN, et al. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: management of, and outcomes for, a cohort of 210 consecutive patients. *Cardiol Young* 2004;14:299-308.
256. Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F. Prediction of therapeutic strategy and outcome for antenatally diagnosed pulmonary atresia/stenosis with intact ventricular septum. *Circ J* 2008;72:1471-5.
257. Gómez-Montes E, Herraiz I, Mendoza A, Albert L, Hernández-García JM, Galindo A. Pulmonary atresia/critical stenosis with intact ventricular septum: prediction of outcome in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2011;31:372-9.
258. Tuo G, Volpe P, Bondanza S, Volpe N, Serafino M, De Robertis V, et al. Impact of prenatal diagnosis on outcome of pulmonary atresia and intact ventricular septum. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2012;25:669-74.
259. Li C, Chudley AE, Soni R, Divekar A. Pulmonary atresia with intact ventricular septum and major aortopulmonary collaterals: association with deletion 22q11.2. *Pediatr Cardiol* 2003;24:585-7.
260. Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:27.
261. Muncke N, Jung C, Rüdiger H, Ulmer H, Roeth R, Hubert A, et al. Missense mutations and gene interruption in PROSIT240, a novel TRAP240-like gene, in patients with congenital heart defect (transposition of the great arteries). *Circulation* 2003;108:2843-50.
262. Goldmuntz E, Bamford R, Karkera JD, dela Cruz J, Roessler E, Muenke M. CFC1 mutations in patients with transposition of the great arteries and double-outlet right ventricle. *Am J Hum Genet* 2002;70:776-80.
263. Paladini D, Rustico M, Todros T, Palmieri S, Gaglioti P, Benettoni A, et al. Conotruncal anomalies in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:241-6.
264. Tometzki AJ, Suda K, Kohl T, Kovalchin JP, Silverman NH. Accuracy of prenatal echocardiographic diagnosis and prognosis of fetuses with conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1696-701.
265. Paladini D, Volpe P, Marasini M, Russo MG, Vassallo M, Gentile M, et al. Diagnosis, characterization and outcome of congenitally corrected transposition of the great arteries in the fetus: a multicenter series of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:281-5.

266. Sharland G, Tingay R, Jones A, Simpson J. Atrioventricular and ventriculoarterial discordance (congenitally corrected transposition of the great arteries): echocardiographic features, associations, and outcome in 34 fetuses. *Heart Br Card Soc* 2005;91:1453-8.
267. Wan AW, Jevremovic A, Selamet Tierney ES, McCrindle BW, Dunn E, Manlhiot C, et al. Comparison of impact of prenatal versus postnatal diagnosis of congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2009;104:1276-9.
268. Poon LCY, Huggon IC, Zidere V, Allan LD. Tetralogy of Fallot in the fetus in the current era. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:625-7.
269. Lammer EJ, Chak JS, Iovannisci DM, Schultz K, Osoegawa K, Yang W, et al. Chromosomal abnormalities among children born with conotruncal cardiac defects. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:30-5.
270. Hornberger LK, Sanders SP, Sahn DJ, Rice MJ, Spevak PJ, Benacerraf BR, et al. In utero pulmonary artery and aortic growth and potential for progression of pulmonary outflow tract obstruction in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:739-45.
271. Chessa M, Butera G, Bonhoeffer P, Iserin L, Kachaner J, Lyonnet S, et al. Relation of genotype 22q11 deletion to phenotype of pulmonary vessels in tetralogy of Fallot and pulmonary atresia-ventricular septal defect. *Heart Br Card Soc* 1998;79:186-90.
272. Yoo SJ, Lee YH, Kim ES, Ryu HM, Kim MY, Yang JH, et al. Tetralogy of Fallot in the fetus: findings at targeted sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:29-37.
273. Azancot A, Eydoux P, Vuillard E, Cusin V, Baumann C, Blot P. Clinical spectrum of prenatal tetralogy of Fallot. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:587-93.
274. Mahle WT, Crisalli J, Coleman K, Campbell RM, Tam VKH, Vincent RN, et al. Deletion of chromosome 22q11.2 and outcome in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 2003;76:567-71.
275. Pepas LP, Savis A, Jones A, Sharland GK, Tulloh RMR, Simpson JM. An echocardiographic study of tetralogy of Fallot in the fetus and infant. *Cardiol Young* 2003;13:240-7.
276. Volpe P, Paladini D, Marasini M, Buonadonna AL, Russo MG, Caruso G, et al. Characteristics, associations and outcome of absent pulmonary valve syndrome in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:623-8.
277. Galindo A, Gutiérrez-Larraya F, Martínez JM, Del Rio M, Grañeras A, Velasco JM, et al. Prenatal diagnosis and outcome for fetuses with congenital absence of the pulmonary valve. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:32-9.
278. Vesel S, Rollings S, Jones A, Callaghan N, Simpson J, Sharland GK. Prenatally diagnosed pulmonary atresia with ventricular septal defect: echocardiography, genetics, associated anomalies and outcome. *Heart Br Card Soc* 2006;92:1501-5.
279. Kaguelidou F, Fermont L, Boudjemline Y, Le Bidois J, Batische A, Bonnet D. Foetal echocardiographic assessment of tetralogy of Fallot and post-natal outcome. *Eur Heart J* 2008;29:1432-8.

280. Hirji A, Bernasconi A, McCrindle BW, Dunn E, Gurofsky R, Manlhiot C, et al. Outcomes of prenatally diagnosed tetralogy of Fallot: Implications for valve-sparing repair versus transannular patch. *Can J Cardiol* 2010;26:e1-6.
281. Escribano D, Herraiz I, Granados M, Arbues J, Mendoza A, Galindo A. Tetralogy of Fallot: prediction of outcome in the mid-second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2011;31:1126-33.
282. Mivelaz Y, Lim KI, Templeton C, Campbell AI, Potts JE, Sandor GGS. Population-based review of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve: is prenatal diagnosis really associated with a poor prognosis? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:536-41.
283. Bhat AH, Kehl DW, Tacy TA, Moon-Grady AJ, Hornberger LK. Diagnosis of tetralogy of Fallot and its variants in the late first and early second trimester: details of initial assessment and comparison with later fetal diagnosis. *Echocardiogr Mt Kisco N* 2013;30:81-7.
284. Wertaschnigg D, Jaeggi M, Chitayat D, Shannon P, Ryan G, Thompson M, et al. Prenatal diagnosis and outcome of absent pulmonary valve syndrome: contemporary single-center experience and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:162-7.
285. Digilio MC, Marino B, Grazioli S, Agostino D, Giannotti A, Dallapiccola B. Comparison of occurrence of genetic syndromes in ventricular septal defect with pulmonic stenosis (classic tetralogy of Fallot) versus ventricular septal defect with pulmonic atresia. *Am J Cardiol* 1996;77:1375-6.
286. Hajdú J, Pete B, Harmath A, Beke A, Papp C, Szigeti Z, et al. Congenitally absent pulmonary valve--analysis of ten prenatally diagnosed cases and review of the literature. *Orv Hetil* 2007;148:1557-61.
287. Obler D, Juraszek AL, Smoot LB, Natowicz MR. Double outlet right ventricle: aetiologies and associations. *J Med Genet* 2008;45:481-97.
288. Gedikbasi A, Oztarhan K, Gul A, Sargin A, Ceylan Y. Diagnosis and prognosis in double-outlet right ventricle. *Am J Perinatol* 2008;25:427-34.
289. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-900.
290. Kim N, Friedberg MK, Silverman NH. Diagnosis and prognosis of fetuses with double outlet right ventricle. *Prenat Diagn* 2006;26:740-5.
291. Puerto B, Olivella A, Bennasar M, Del Río M, Gómez O, Martínez JM, et al. OP21.12: Perinatal outcome after prenatal diagnosis of double outlet right ventricle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:385-385.
292. Lagopoulos ME, Manlhiot C, McCrindle BW, Jaeggi ET, Friedberg MK, Nield LE. Impact of prenatal diagnosis and anatomical subtype on outcome in double outlet right ventricle. *Am Heart J* 2010;160:692-700.
293. Hartge DR, Niemeyer L, Axt-Flidner R, Krapp M, Gembruch U, Germer U, et al. Prenatal detection and postnatal management of double outlet right ventricle (DORV) in 21 singleton pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:58-63.

294. Peirone AR, Benson LN, Freedom RM. Clinical findings in common arterial trunk. *Prog Pediatr Cardiol* 2002;15:23-31.
295. Gittenberger-de Groot AC, Bartelings MM, Bogers AJJ., Boot MJ, Poelmann RE. The embryology of the common arterial trunk. *Prog Pediatr Cardiol* 2002;15:1-8.
296. Duke C, Sharland GK, Jones AM, Simpson JM. Echocardiographic features and outcome of truncus arteriosus diagnosed during fetal life. *Am J Cardiol* 2001;88:1379-84.
297. Volpe P, Paladini D, Marasini M, Buonadonna AL, Russo MG, Caruso G, et al. Common arterial trunk in the fetus: characteristics, associations, and outcome in a multicentre series of 23 cases. *Heart* 2003;89:1437.
298. Marino B, Digilio MC, Toscano A. Common arterial trunk, DiGeorge syndrome and microdeletion 22q11. *Prog Pediatr Cardiol* 2002;15:9-17.
299. Brown JW, Ruzmetov M, Okada Y, Vijay P, Rodefeld MD, Turrentine MW. Outcomes in patients with interrupted aortic arch and associated anomalies: a 20-year experience. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2006;29:666-73; discussion 673-4.
300. Oosterhof T, Azakie A, Freedom RM, Williams WG, McCrindle BW. Associated factors and trends in outcomes of interrupted aortic arch. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1696-702.
301. Schreiber C, Mazzitelli D, Haehnel JC, Lorenz HP, Meisner H. The interrupted aortic arch: an overview after 20 years of surgical treatment. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1997;12:466-9; discussion 469-70.
302. Boudjemline Y, Fermont L, Le Bidois J, Lyonnet S, Sidi D, Bonnet D. Prevalence of 22q11 deletion in fetuses with conotruncal cardiac defects: a 6-year prospective study. *J Pediatr* 2001;138:520-4.
303. Volpe P, Marasini M, Caruso G, Gentile M. Prenatal diagnosis of interruption of the aortic arch and its association with deletion of chromosome 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:327-31.
304. Volpe P, Marasini M, Caruso G, Marzullo A, Buonadonna AL, Arciprete P, et al. 22q11 deletions in fetuses with malformations of the outflow tracts or interruption of the aortic arch: impact of additional ultrasound signs. *Prenat Diagn* 2003;23:752-7.
305. Vogel M, Vernon MM, McElhinney DB, Brown DW, Colan SD, Tworetzky W. Fetal diagnosis of interrupted aortic arch. *Am J Cardiol* 2010;105:727-34.
306. Volpe P, Tuo G, De Robertis V, Campobasso G, Marasini M, Tempesta A, et al. Fetal interrupted aortic arch: 2D-4D echocardiography, associations and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:302-9.
307. Axt-Fliedner R, Kawecki A, Enzensberger C, Wienhard J, Degenhardt J, Schranz D, et al. Fetal and neonatal diagnosis of interrupted aortic arch: associations and outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2011;30:299-305.



308. Martin DM, Mindell MH, Kwierant CA, Glover TW, Gorski JL. Interrupted aortic arch in a child with trisomy 5q31.1q35.1 due to a maternal (20;5) balanced insertion. *Am J Med Genet A* 2003;116A:268-71.
309. Cuturilo G, Drakulic D, Stevanovic M, Jovanovic I, Djukic M, Miletic-Grkovic S, et al. A rare association of interrupted aortic arch type C and microdeletion 22q11.2. *Eur J Pediatr* 2008;167:1195-8.
310. Lin J-H, Chang C-I, Wang J-K, Wu M-H, Shyu M-K, Lee C-N, et al. Intrauterine diagnosis of heterotaxy syndrome. *Am Heart J* 2002;143:1002-8.
311. Lin AE, Ticho BS, Houde K, Westgate MN, Holmes LB. Heterotaxy: associated conditions and hospital-based prevalence in newborns. *Genet Med* 2000;2:157-72.
312. Berg C, Geipel A, Smrcek J, Krapp M, Germer U, Kohl T, et al. Prenatal diagnosis of cardiopulmonary syndromes: a 10-year experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:451-9.
313. Berg C, Geipel A, Kamil D, Knüppel M, Breuer J, Krapp M, et al. The syndrome of left isomerism: sonographic findings and outcome in prenatally diagnosed cases. *J Ultrasound Med* 2005;24:921-31.
314. Pepes S, Zidere V, Allan LD. Prenatal diagnosis of left atrial isomerism. *Heart Br Card Soc* 2009;95:1974-7.
315. Khairy P, Poirier N, Mercier L-A. Univentricular heart. *Circulation* 2007;115:800-12.
316. Gidvani M, Ramin K, Gessford E, Aguilera M, Giacobbe L, Sivanandam S. Prenatal diagnosis and outcome of fetuses with double-inlet left ventricle. *AJP Rep* 2011;1:123-8.
317. Galindo A, Nieto O, Nieto MT, Rodríguez-Martín MO, Herraiz I, Escribano D, et al. Prenatal diagnosis of right aortic arch: associated findings, pregnancy outcome, and clinical significance of vascular rings. *Prenat Diagn* 2009;29:975-81.
318. Patel CR, Lane JR, Spector ML, Smith PC. Fetal echocardiographic diagnosis of vascular rings. *J Ultrasound Med* 2006;25:251-7.
319. Berg C, Bender F, Soukup M, Geipel A, Axt-Fliedner R, Breuer J, et al. Right aortic arch detected in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:882-9.
320. Zidere V, Tsapakis EG, Huggon IC, Allan LD. Right aortic arch in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:876-81.
321. Jain S, Kleiner B, Moon-Grady A, Hornberger LK. Prenatal diagnosis of vascular rings. *J Ultrasound Med* 2010;29:287-94.
322. Gül A, Güngördük K, Yıldırım G. Perinatal outcomes and anomalies associated with fetal right aortic arch. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2012;13:184-6.
323. Miranda JO, Callaghan N, Miller O, Simpson J, Sharland G. Right aortic arch diagnosed antenatally: associations and outcome in 98 fetuses. *Heart Br Card Soc* 2014;100:54-9.

324. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007;110:687-94.
325. Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, et al. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2008;112:813-9.
326. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93.
327. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: a single center's 16-year experience. *Obstet Gynecol* 2008;111:589-95.
328. Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Michalas S. Fetal blood sampling--indication-related losses. *Prenat Diagn* 1998;18:934-40.
329. Lim JH, Park SY, Ryu HM. Non-invasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 21 using cell-free fetal DNA in maternal blood. *Obstet Gynecol Sci* 2013;56:58-66.
330. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350:485-7.
331. Lun FMF, Chiu RWK, Chan KCA, Leung TY, Lau TK, Lo YMD. Microfluidics digital PCR reveals a higher than expected fraction of fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem* 2008;54:1664-72.
332. Lo YMD, Chan KCA, Sun H, Chen EZ, Jiang P, Lun FMF, et al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med* 2010;2:61ra91.
333. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:15-33.
334. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:34-40.
335. Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A, McMullan DJ, Davison EV, Maher ER, et al. Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:6-14.
336. Faas BHW, van der Burgt I, Kooper AJA, Pfundt R, Hehir-Kwa JY, Smits APT, et al. Identification of clinically significant, submicroscopic chromosome alterations and UPD in fetuses with ultrasound anomalies using genome-wide 250k SNP array analysis. *J Med Genet* 2010;47:586-94.
337. Schou KV, Kirchhoff M, Nygaard U, Jørgensen C, Sundberg K. Increased nuchal translucency with normal karyotype: a follow-up study of 100 cases supplemented with CGH and MLPA analyses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:618-22.

338. Huang J, Poon LC, Akolekar R, Choy KW, Leung TY, Nicolaides KH. Is high fetal nuchal translucency associated with submicroscopic chromosomal abnormalities on array CGH? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:620-4.
339. de Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LCP, Van Opstal D, Galjaard RJH, Go ATJI. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:139-46.
340. Miller, DT. Use of chromosomal microarray in obstetrics. En: Wilkins-Haug, L, Barss, VA, editores. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2015.
341. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Lhomme A, Bonnet D, et al. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based evaluation. *Pediatrics* 2005;115:95-101.
342. Germanakis I, Sifakis S. The impact of fetal echocardiography on the prevalence of liveborn congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2006;27:465-72.
343. Berg C, Kaiser C, Bender F, Geipel A, Kohl T, Axt-Fliedner R, et al. Atrioventricular septal defect in the fetus--associated conditions and outcome in 246 cases. *Ultraschall Med* 2009;30:25-32.
344. McElhinney DB, Salvin JW, Colan SD, Thiagarajan R, Crawford EC, Marcus EN, et al. Improving outcomes in fetuses and neonates with congenital displacement (Ebstein's malformation) or dysplasia of the tricuspid valve. *Am J Cardiol* 2005;96:582-6.
345. Tzifa A, Barker C, Tibby SM, Simpson JM. Prenatal diagnosis of pulmonary atresia: impact on clinical presentation and early outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F199-203.
346. Swanson TM, Selamet Tierney ES, Tworetzky W, Pigula F, McElhinney DB. Truncus arteriosus: diagnostic accuracy, outcomes, and impact of prenatal diagnosis. *Pediatr Cardiol* 2009;30:256-61.
347. Iacobelli R, Pasquini L, Toscano A, Raimondi F, Michielon G, Tozzi AE, et al. Role of tricuspid regurgitation in fetal echocardiographic diagnosis of pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:31-5.
348. Van Velzen CL, Haak MC, Reijnders G, Rijlaarsdam MEB, Bax CJ, Pajkrt E, et al. Prenatal detection of transposition of the great arteries reduces mortality and morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:320-5.
349. Taketazu M, Loughheed J, Yoo S-J, Lim JSL, Hornberger LK. Spectrum of cardiovascular disease, accuracy of diagnosis, and outcome in fetal heterotaxy syndrome. *Am J Cardiol* 2006;97:720-4.
350. Del Rio M, Gómez O, Bartrons J. Defectos del septo auriculoventricular. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 178-90.

351. Gómez O, Bennasar M, Bartrons J. Defectos del septo interventricular. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 168-78.
352. Arbues J, Herraiz I, Galindo A. Síndrome del ventrículo izquierdo hipoplásico: atresia mitro-aórtica, atresia aórtica, síndrome de Shone. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 286-303.
353. Grañeras A, Arbues J, Galindo A. Patología congénita de la válvula tricúspide. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 211-30.
354. Nieto O, Escribano D, Galindo A. Estenosis aórtica. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 277-86.
355. Gómez-Montes E, Escribano D, Galindo A. Coartación de aorta. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 304-20.
356. Arbues J, Escribano D, Galindo A. Interrupción del arco aórtico. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 320-9.
357. Grañeras A, Gómez-Montes E, Galindo A. Atresia pulmonar con septo íntegro. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 243-56.
358. Martínez JM, Bennasar M, Bartrons J. Tetralogía de Fallot. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 330-43.
359. Bennasar M, Gómez O, Bartrons J. Ventrículo derecho de doble salida. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 358-68.
360. Bennasar M, Gómez O, Bartrons J. Truncus arterioso. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 368-77.
361. Van Praagh R, Van Praagh S. The anatomy of common aortcopulmonary trunk (truncus arteriosus communis) and its embryologic implications. A study of 57 necropsy cases. *Am J Cardiol* 1965;16:406-25.
362. Bennasar M, Gómez O, Bartrons J. Transposición de grandes vasos. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 344-53.
363. Bennasar M, Gómez O, Bartrons J. Transposición corregida de grandes vasos. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 353-8.
364. Gómez O, Bennasar M, Bartrons J. Ventrículo único de doble entrada. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 190-9.
365. Masoller N, Gómez O, Bennasar M. Alteraciones del situs. Síndromes de heterotaxia. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 146-58.

366. Nieto O, Escribano D, Galindo A. Anomalías del arco aórtico. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM, editores. *Cardiología fetal*. Madrid: Marban; 2015. páginas 378-91.
367. Sholler GF, Kasparian NA, Pye VE, Cole AD, Winlaw DS. Fetal and post-natal diagnosis of major congenital heart disease: implications for medical and psychological care in the current era. *J Paediatr Child Health* 2011;47:717-22.
368. Marek J, Tomek V, Skovránek J, Povysilová V, Samánek M. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart Br Card Soc* 2011;97:124-30.
369. Grabitz RG, Joffres MR, Collins-Nakai RL. Congenital heart disease: incidence in the first year of life. The Alberta Heritage Pediatric Cardiology Program. *Am J Epidemiol* 1988;128:381-8.
370. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:22-9.
371. Buskens E, Stewart PA, Hess J, Grobbee DE, Wladimiroff JW. Efficacy of fetal echocardiography and yield by risk category. *Obstet Gynecol* 1996;87:423-8.
372. Sharland G. Routine fetal cardiac screening: what are we doing and what should we do? *Prenat Diagn* 2004;24:1123-9.
373. Martínez-Moratalla JM, Escribano D, Gómez-Montes E, Herraiz I, Galindo A. Prenatal ultrasound screening for congenital heart defects: current and future strategies. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2012;7:535-44.
374. Allan L. Antenatal diagnosis of heart disease. *Heart Br Card Soc* 2000;83:367.
375. Hafner E, Scholler J, Schuchter K, Sterniste W, Philipp K. Detection of fetal congenital heart disease in a low-risk population. *Prenat Diagn* 1998;18:808-15.
376. Langford K, Sharland G, Simpson J. Relative risk of abnormal karyotype in fetuses found to have an atrioventricular septal defect (AVSD) on fetal echocardiography. *Prenat Diagn* 2005;25:137-9.
377. Li C-M, Guo M, Salas M, Schupf N, Silverman W, Zigman WB, et al. Cell type-specific over-expression of chromosome 21 genes in fibroblasts and fetal hearts with trisomy 21. *BMC Med Genet* 2006;7:24.
378. Martínez JM, Comas M, Borrell A, Bennasar M, Gómez O, Puerto B, et al. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:267-72.
379. Zybiewski SC, Hill EG, Shirali G, Atz A, Forbus G, Gonzalez J, et al. Chromosomal anomalies influence parental treatment decisions in relation to prenatally diagnosed congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2009;30:1105-11.
380. Yates R. Fetal cardiac abnormalities and their association with aneuploidy. *Prenat Diagn* 1999;19:563-6.

381. Bao B, Wang Y, Hu H, Yao H, Li Y, Tang S, et al. Karyotypic and molecular genetic changes associated with fetal cardiovascular abnormalities: results of a retrospective 4-year ultrasonic diagnosis study. *Int J Biol Sci* 2013;9:463-71.
382. Staebler M, Donner C, Van Regemorter N, Duprez L, De Maertelaer V, Devreker F, et al. Should determination of the karyotype be systematic for all malformations detected by obstetrical ultrasound? *Prenat Diagn* 2005;25:567-73.
383. Heider AL, Strauss RA, Kuller JA. Omphalocele: clinical outcomes in cases with normal karyotypes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:135-41.
384. Daniel A, Athayde N, Ogle R, George AM, Michael J, Pertile MD, et al. Prospective ranking of the sonographic markers for aneuploidy: data of 2143 prenatal cytogenetic diagnoses referred for abnormalities on ultrasound. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:16-26.
385. Rizzo N, Pittalis MC, Pilu G, Orsini LF, Perolo A, Bovicelli L. Prenatal karyotyping in malformed fetuses. *Prenat Diagn* 1990;10:17-23.
386. Gonen R, Dar H, Degani S. The karyotype of fetuses with anomalies detected by second trimester ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;58:153-5.
387. Kurjak A, Kos M, Stipoljev F, Latin V, Funduk-Kurjak B, Kos M, et al. Ultrasonic markers of fetal chromosomal abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;85:105-8.
388. Amati F, Mari A, Digilio MC, Mingarelli R, Marino B, Giannotti A, et al. 22q11 deletions in isolated and syndromic patients with tetralogy of Fallot. *Hum Genet* 1995;95:479-82.
389. Boudjemline Y, Fermont L, Le Bidois J, Villain E, Sidi D, Bonnet D. Can we predict 22q11 status of fetuses with tetralogy of Fallot? *Prenat Diagn* 2002;22:231-4.
390. Marino B, Digilio MC, Grazioli S, Formigari R, Mingarelli R, Giannotti A, et al. Associated cardiac anomalies in isolated and syndromic patients with tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1996;77:505-8.
391. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:488-92.
392. Chaoui R, Heling K-S, Sarut Lopez A, Thiel G, Karl K. The thymic–thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:397-403.
393. Mademont-Soler I, Morales C, Soler A, Martínez-Crespo JM, Shen Y, Margarit E, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses with abnormal cardiac ultrasound findings: evaluation of chromosomal microarray-based analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:375-82.
394. Liao C, Li R, Fu F, Xie G, Zhang Y, Pan M, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart defect by genome-wide high-resolution SNP array. *Prenat Diagn* 2014;34:858-63.
395. Jansen F a. R, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:27-35.

396. Mellander M. Perinatal management, counselling and outcome of fetuses with congenital heart disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:586-93.
397. Garne E, Stoll C, Clementi M, Euroscan Group. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:386-91.
398. Boneva RS, Botto LD, Moore CA, Yang Q, Correa A, Erickson JD. Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation* 2001;103:2376-81.
399. Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999;99:916-8.
400. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001;103:1269-73.
401. Sharland GK, Lockhart SM, Chita SK, Allan LD. Factors influencing the outcome of congenital heart disease detected prenatally. *Arch Dis Child* 1991;66:284-7.
402. Allan LD, Huggon IC. Counselling following a diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn* 2004;24:1136-42.







## 9 ANEXOS



AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	N	CC (%)	CAV (%)	CIV (%)	CIA (%)	TF (%)	CoAo (%)	DAP (%)	OTRAS (%)
Evans <sup>58</sup>	1950	Posmortem	63	44,4	14,3	35,7	28,5	7,1		3,6	10,7
Warkany <sup>59</sup>	1966	Posnatal	272	52,0							
Ferencz <sup>60</sup>	1989	Posnatal	218		60,1	15,6	9,6	7,3	2,3	3,2	1,9
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	45		46,7	33,3	2,2	2,2	4,4	8,9	2,2
Hoe <sup>62</sup>	1990	Posnatal	34	50,0	11,7	53,0				17,6	17,6
Tubman <sup>63</sup>	1991	Posnatal	81	42,0	41,2	17,6	20,6			17,6	2,9
Wells <sup>64</sup>	1994	Posnatal	118	48,0							
Freeman <sup>65</sup>	1998	Posnatal	227	44,0	45,0	35,0	8,0	4,0		7,0	1,0
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	59		69,5	11,9		6,8			11,8
Paladini <sup>67</sup>	2000	Prenatal	41	56,1	43,5	47,8		4,3	4,3		
De Rubens <sup>72</sup>	2003	Posnatal	275	58,1	8,7	31,2	35,0			20,6	4,5
Vida <sup>68</sup>	2005	Posnatal	349	54,1							
Nisli <sup>69</sup>	2008	Posnatal	1042	40,4							
Mogra <sup>70</sup>	2011	Prenatal	917	33,7	70,1	4,2		9,1	3,6		12,8
Irving y Chaudhari <sup>71</sup>	2012	Posnatal	821	41,6	43,0	31,0	15,2	4,7		4,1	2,0
Alabdulanger <sup>73</sup>	2012	Posnatal	81		32,1	29,6	13,6	4,9		11,1	8,7
Shrestha <sup>74</sup>	2013	Posnatal	50	40,0	15,0	22,5	15,0	7,5		25,0	7,5
<b>TOTAL</b>			<b>4693</b>	<b>42,9</b>	<b>44,1</b>	<b>23,7</b>	<b>13,0</b>	<b>5,1</b>	<b>3,4</b>	<b>6,7</b>	<b>6,1</b>

Tabla A1. Estudios que muestran la presencia de CC en pacientes con T21.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	N	CC (%)	CAV (%)	CIV (%)	TF (%)	DSVD (%)	TA (%)	OTRAS (%)
Matsuoka <sup>79</sup>	1983	Posmortem	15	100						
Van Praagh <sup>80</sup>	1989	Posmortem	41	100						
Balderston <sup>81</sup>	1990	Posnatal	15	100						
Lizárraga <sup>82</sup>	1991	Posnatal	20	100						
Embleton <sup>83</sup>	1996	Posmortem	25	84,0	23,8	33,3	4,8	9,5		28,6
Hyett <sup>84</sup>	1997	Prenatal	23	100		73,9				26,1
Shields <sup>85</sup>	1998	Prenatal	35	37,0	10,0	70,0				20,0
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	62		20,9	43,5	6,4	12,9	4,8	11,5
DeVore <sup>86</sup>	2000	Prenatal	30	80						
Yeo <sup>87</sup>	2003	Prenatal	38	76,3	41,4	31,0				27,6
Moyano <sup>88</sup>	2005	Prenatal	162	72,8	24,6	19,5	6,8	4,2	2,5	42,4
<b>TOTAL</b>			<b>466</b>	<b>78,9</b>	<b>23,2</b>	<b>31,9</b>	<b>4,4</b>	<b>3,4</b>	<b>1,4</b>	<b>35,6</b>

Tabla A2. Estudios que muestran la presencia de CC en pacientes con T18.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	N	CC (%)	CAV (%)	CIV (%)	TF (%)	DSVD (%)	TA (%)	CoAo (%)	SVIH (%)	OTRAS (%)
Wyllie <sup>90</sup>	1994	Posmortem	16	87,2	7,2	50,0	7,2	7,2				28,4
Respondek <sup>91</sup>	1994	Prenatal	6		66		17				17	
Baty <sup>92</sup>	1994	Posnatal	32	64,0								
Hyett <sup>84</sup>	1997	Prenatal	17	94,1	12,5	6,3	37,5		18,8			24,9
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	18		11,2	5,6	27,7	22,2	22,2		5,5	5,6
Papp <sup>93</sup>	2006	Prenatal	28	53,6		26,7			6,6	6,6	13,3	46,8
<b>TOTAL</b>			<b>117</b>	<b>70,4</b>	<b>6,7</b>	<b>26,7</b>	<b>15,6</b>	<b>2,2</b>	<b>8,9</b>	<b>2,2</b>	<b>4,4</b>	<b>33,3</b>

**Tabla A3.** Estudios que muestran la presencia de CC en pacientes con T13.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	N	CC (%)	CoAo (%)	VAB (%)	EA (%)	SVIH (%)	EA/AA (%)	CIV (%)	TF (%)	OTRAS (%)
Gotzsche <sup>95</sup>	1994	Posnatal	176	26,1	39,1	37,0	13,0					10,9
Couceiro <sup>97</sup>	1996	Posnatal	19	26,3	60,0	20,0						20,0
Hyett <sup>84</sup>	1997	Prenatal	6	33,3	100,0							
Sybert <sup>96</sup>	1998	Posnatal	244	39,3	35,4	25,0	11,4					28,2
Mazzanti y Cacciar <sup>98</sup>	1998	Posnatal	594	23,0	59,0	30,0						11,0
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	6		50,0		16,7	16,7			16,6	
Surerus <sup>99</sup>	2003	Prenatal	53	62,2	72,7			21,2				6,1
Volki <sup>100</sup>	2005	Posnatal	117	29,9								
Galindo <sup>101</sup>	2005	Prenatal	39	38,4	53,3			33,3		6,7		6,7
Korpal-Szczyrska <sup>102</sup>	2005	Posnatal	55	32,7								
Bondy <sup>103</sup>	2008	Posnatal	250	50,0								
Poprawski <sup>104</sup>	2009	Posnatal	34	20,6	14,3	28,6			14,3	28,6		14,2
<b>TOTAL</b>			<b>1782</b>	<b>31,9</b>	<b>48,7</b>	<b>26,6</b>	<b>5,9</b>	<b>3,1</b>	<b>1,8</b>	<b>0,8</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>13,1</b>

**Tabla A4.** Estudios que muestran la presencia de CC en pacientes con X0.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	N	CC (%)	TF (%)	TA (%)	CoAo (%)	IAA (%)	DSVD (%)	EP (%)	CIA (%)	CIV (%)	CAV (%)	TGA (%)	DAP (%)	OTRAS (%)
Ryan <sup>10</sup>	1997	Postnatal	545	79,8	34,5	11,7		17,0		3,0	1,8	17,2	1,1	0,9		12,8
Metsioke <sup>11</sup>	1998	Postnatal	163	85,8	68,8	2,5	0,6	4,4	1,9		1,3	15,3	0,6	0,6		4,0
McDonald y McGinn <sup>12</sup>	1999	Postnatal	250	74,0	29,7	9,7		20,0			4,8	20,0				15,8
Marino <sup>13</sup>	2001	Postnatal	88		26,1	11,4		9,1	1,1		2,3	17,0		3,4		29,5
Oskarsdotter <sup>14</sup>	2005	Postnatal	100	64,0	28,1	15,6	1,5	9,4	2,9	3,1	3,1	23,4		1,5	4,7	9,6
Diglio <sup>15</sup>	2005	Postnatal	165	82,4	50,7	9,6		10,3			2,2	18,1				5,1
Park <sup>16</sup>	2007	Postnatal	222	85,6	62,6	1,0	0,5	5,3	3,7		4,2	20,5			0,1	2,1
Lee <sup>17</sup>	2014	Prenatal	53		45,3	1,9	7,5	18,9	7,5			9,4				9,5
<b>TOTAL</b>			<b>1606</b>	<b>79,7</b>	<b>43,3</b>	<b>8,3</b>	<b>0,5</b>	<b>12,7</b>	<b>1,4</b>	<b>1,1</b>	<b>2,6</b>	<b>18,0</b>	<b>0,4</b>	<b>0,7</b>	<b>0,2</b>	<b>10,8</b>

Tabla A5. Estudios que muestran la presencia de CC en pacientes con DEL 22q11.

AUTOR	AÑO	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Berg <sup>151</sup>	1988	268	12,7	90	5	5	<1		0
Keck <sup>152</sup>	1989	-	5						
Stoll <sup>61</sup>	1989	801	11,3	62	21	10	1		6
Ferencz <sup>60</sup>	1989	2102	12,9	84	7	6	3	0	<1
Pradat <sup>153</sup>	1992	1605	13	83	7	3	1	0	6
Kidd <sup>154</sup>	1993	1479	9,5						
Witkowski <sup>155</sup>	1995	-	4,5						
Ferencz <sup>156</sup>	1997	4390	12,1						
Grech y Gaat <sup>157</sup>	1999	231	9	90	5	0	0	0	5
Harris <sup>158</sup>	2003	12932	18	70	13	6	1	0	9
Bosi <sup>159</sup>	2003	2442	9,1	76	6	3	4	11	
Schellberg <sup>160</sup>	2004	376	16						
Meberg <sup>161</sup>	2007	662	7,8	60	17	6	4	0	3
Dadvand <sup>6</sup>	2009	5715	11,6	55	12	5	0	0	17
Gowda <sup>2</sup>	2010	192	16,2	77	0	0	0	0	23
Hartman <sup>162</sup>	2011	4430	12,3	53	13	6	2	12	14
Baker <sup>163</sup>	2012	141	18	36	0	0	5	23	36
Rosa <sup>3</sup>	2012	164	17	71	4	0	0	14	11
Alabdulgader <sup>73</sup>	2012	1010	8,7	92	2	0	3	0	3
<b>TOTAL</b>		<b>38940</b>	<b>13,7</b>	<b>66,5</b>	<b>11,7</b>	<b>5,4</b>	<b>1,2</b>	<b>1,7</b>	<b>9,9</b>

**Tabla A6.** Estudios pediátricos que muestran la presencia de CRX en pacientes con CC.

AUTOR	AÑO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Wladimiroff <sup>164</sup>	1985	27	13	46,2	17	66	17	0		0
Copel <sup>165</sup>	1988	-	34	32	18	27	18	0		37
Ferrazzi <sup>166</sup>	1989	29	32	19	50	50	0	0		0
Allan <sup>167</sup>	1991	20-28	467	16,5	32	32	8	10		18
Bromley <sup>168</sup>	1992	>18	69	17	67	25	8	0		0
Brown <sup>169</sup>	1993	27	125	34,4	21	37	14	9		19
Paladini <sup>170</sup>	1993	-	31	48	40	26	26	0	0	8
Respondek <sup>91</sup>	1994	24	100	19	43	14	43	0	0	0
Allan <sup>171</sup>	1994	24	1006	42						
Gembruch <sup>172</sup>	1997	-	36	48,6	23	41	0	29	0	6
Raymond <sup>173</sup>	1997	20-24	210	25	47	12	10	5	5	21
Eronen <sup>174</sup>	1997	16-41	55	38	29	48	5	0	0	17
Fesslová <sup>66</sup>	1999	28	847	19,6	35	37	11	4		13
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	11-41	129	33,3	44	26	14	7		9
Chaoui <sup>175</sup>	1999	-	203	22	28	30	11	11		20
Manji <sup>176</sup>	2001	-	64	35,9						
Boldt <sup>177</sup>	2002	28	93	28	35	50	0	0		15
Paladini <sup>178</sup>	2002	26	400	29,3	46	29	5	7		13
Comas <sup>179</sup>	2002	14	48	56,3	48	18	7	11	4	12
Fesslová <sup>180</sup>	2003	28	670	14,6	39	33	7			21
Moore <sup>77</sup>	2004	-	1510	42,5	27	36	15	4	3	15
Tegnander <sup>181</sup>	2006	18	97	56,7	43	27	6	8		16
Tuuli <sup>182</sup>	2009	19	233	37	40	32	14	7		7
McBrien <sup>183</sup>	2009	20	73	29	43	43	9	0		5
Song <sup>184</sup>	2009	25	491	28,2	44	19	10	7	7	13
Bellucco <sup>185</sup>	2010	22-32	68	36,7	36	40	4	4	4	12
<b>TOTAL</b>		<b>25,6</b>	<b>7159</b>	<b>31,2</b>	<b>34,1</b>	<b>32,0</b>	<b>11,5</b>	<b>5,1</b>	<b>2,2</b>	<b>14,1</b>

**Tabla A7.** Estudios prenatales que muestran la presencia CRX en pacientes con CC.



AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Machado <sup>192</sup>	1988	Prenatal	16-36	29	48	64	21	0	7		8
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	34	26,3						
Brown <sup>169</sup>	1993	Prenatal	27	20	55	64	0	9	18		9
Allan <sup>171</sup>	1994	Prenatal	24	177	35						
Raymond <sup>173</sup>	1997	Prenatal	20-24	29	63						
Eronen <sup>174</sup>	1997	Prenatal	16-41	8	62,5						
Hajdú <sup>193</sup>	1998	Prenatal	-	21	42	78	11	0	0		11
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	138	47,1	63	20	3	0		14
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	21	62	69	23	0	0		8
Delisle <sup>194</sup>	1999	Prenatal	26	42	58	87	4	4	0	0	5
Allan <sup>195</sup>	1999	Prenatal	27	49	26	100	0	0	0	0	0
Paladini <sup>67</sup>	2000	Prenatal	21	21	48	90	10				
Huggon <sup>196</sup>	2000	Prenatal	22	301	49,1	80	12	4	0	0	4
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	26	40	80	84	10	0	0	6	
Fesslová <sup>197</sup>	2002	Prenatal	26	82	40,2	70	27	3	0	0	0
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	28	12	58	86	14	0	0		0
Harris <sup>158</sup>	2003	Posnatal	-	1004	68,4						
Forrester <sup>198</sup>	2004	Posnatal	-	62	40						
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-		46	79	13	0	0	0	8
Machlitt <sup>199</sup>	2004	Prenatal	13-39	29	55	81	12	0	0	0	7
Hajdú <sup>200</sup>	2005	Prenatal	25	83	66,6	73	23	0	0	0	4
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	21	81	82	0	0	6		12
Rasih <sup>201</sup>	2008	Prenatal	23	99	46,9	80	17	0	0		3
Yildirim <sup>202</sup>	2009	Prenatal	24	62	33	48	33	14	0	0	5
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	60	73,6	87	8	0	3	0	2
Berg <sup>76</sup>	2009	Prenatal	22	246	52,4	60	25	6	2	0	7
Tuuli <sup>182</sup>	2009	Prenatal	19	47	40,4	90	5	5	0		0
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	220	67,2	90	7	1	0	0	2
Alabdulgader <sup>73</sup>	2012	Posnatal	-	43	60,4						
Beaton <sup>203</sup>	2013	Prenatal	22	106	40,8	84	10	0	0	0	6
<b>TOTAL</b>			<b>23,7</b>	<b>3106</b>	<b>56,3</b>	<b>76,9</b>	<b>14,6</b>	<b>2,6</b>	<b>0,9</b>	<b>0,2</b>	<b>4,8</b>

**Tabla A8.** Estudios que muestran la presencia CRX en pacientes con CAV.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	393	34						
Brown <sup>169</sup>	1993	Prenatal	27	23	82,6	0	68	11	0		21
Allan <sup>171</sup>	1994	Prenatal	24	60	48						
Raymond <sup>173</sup>	1997	Prenatal	20-24	39	32						
Eronen <sup>174</sup>	1997	Prenatal	16-41	12	91	0	0	0	0	0	0
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	102	37,2	18	71	3	0		7
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	36	42	53	27	7	0	0	13
Paladini <sup>205</sup>	2000	Prenatal	25	68	46,8	41	45	7	0	0	7
Paladini <sup>67</sup>	2000	Prenatal	21	39	36	0	100				
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	26	75	45,3	41	47	0	6	6	
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	28	16	56	22	55	0	0		23
Harris <sup>158</sup>	2003	Posnatal	-	2608	18,2						
Forrester <sup>198</sup>	2004	Posnatal	-	1137	10						
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-		46	43	45	2	4	10-17	6
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	9	44	25	75	0	0		0
Axt-Fliedner <sup>207</sup>	2006	Prenatal	23	146	32,9	20	28	20	4	0	28
Tuuli <sup>182</sup>	2009	Prenatal	19	24	12,5	33	67	0	0	0	0
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	2130	20,4	22	48	11	5	3	11
Alabdulgader <sup>73</sup>	2012	Posnatal	-	355	7						
Gómez <sup>208</sup>	2014	Prenatal	30	248	1,2	0	0	0	0	33	67
<b>TOTAL</b>			<b>26,2</b>	<b>7520</b>	<b>19,3</b>	<b>23,2</b>	<b>47,1</b>	<b>9,8</b>	<b>4,0</b>	<b>2,5</b>	<b>11,7</b>

Tabla A9. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con CIV.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	31	0						
Brown <sup>169</sup>	1993	Prenatal	27	21	19	0	25	75	0		0
Allan <sup>171</sup>	1994	Prenatal	24	161	4						
Raymond <sup>173</sup>	1997	Prenatal	20-24	41	5						
Allan <sup>214</sup>	1998	Prenatal	29	30	10	0	66	0	34		0
Reis <sup>215</sup>	1998	Posnatal	-	219	25	13	0	0	87	0	0
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	119	4,2	0	40	20	20		20
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	21	9,5	0	50	50	0		0
Brackley <sup>216</sup>	2000	Prenatal	23	87	11,8	0	0	29	14	0	57
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	26	37	13,5	0	40	20	20	20	
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	28	20	10	0	100	0	0		0
Harris <sup>158</sup>	2003	Posnatal	-	834	4,2						
Verheijen <sup>217</sup>	2003	Prenatal	-	32	9,3		33	33	33		
Forrester <sup>198</sup>	2004	Posnatal	-	48	15						
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-		7	0	56	22	11	0	11
Allen <sup>209</sup>	2005	Prenatal	28	176	42,1	6	25	13	50	6	0
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	10	10	0	0	100	0		0
Rasiah <sup>218</sup>	2008	Prenatal	22	79	12,5	0	0	0	0	0	100
Galindo <sup>219</sup>	2009	Prenatal	21	101	13,8	7	50	14	21	0	8
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	99	9,1	0	0	17	50	0	33
Rychik <sup>220</sup>	2010	Prenatal	-	240	9,1	0	27	17	27	0	28
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	123	9,8						
Axt-Fliedner <sup>221</sup>	2012	Prenatal	27	105	18,9	0	43	28	0	0	29
<b>TOTAL</b>			<b>25,4</b>	<b>2634</b>	<b>11,4</b>	<b>5,0</b>	<b>20,9</b>	<b>13,8</b>	<b>43,9</b>	<b>1,9</b>	<b>14,0</b>

Tabla A10. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con SVIH.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	14	1						
Allan <sup>171</sup>	1994	Prenatal	24	45	2						
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	35	8,6						
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	4	0	0	0	0	0	0	0
Harris <sup>158</sup>	2003	Posnatal	-	138	4,3						
Forrester <sup>198</sup>	2004	Posnatal	-	40	10						
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenata	-		7	0	0	0	50	0	50
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	2	0	0	0	0	0		0
Wald <sup>227</sup>	2007	Prenatal	24	88	3,4	50	50	0	0	0	0
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	21	14,2	0	50	0	0	0	50
Berg <sup>228</sup>	2010	Prenatal	22	54	9,2	0	20	40	0	0	40
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	13	7,7						
<b>TOTAL</b>			<b>24,3</b>	<b>454</b>	<b>5,7</b>	<b>13,7</b>	<b>36,4</b>	<b>18,2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>31,8</b>

Tabla A11. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con AT.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	4	0						
Hornberger <sup>231</sup>	1991	Prenatal	19-41	26	3,7	0	0	100	0		0
Sharland <sup>232</sup>	1991	Prenatal	26	38	5,2	50	0	50	0		0
Allan <sup>171</sup>	1994	Prenatal	24	75	5						
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	16	6,25						
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	26	15	0	0	0	0	0	0	
Harris <sup>158</sup>	2003	Posnatal	-	118	6,8						
Forrester <sup>198</sup>	2004	Posnatal	-	11	9						
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-		4						
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	1	0	0	0	0	0		0
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	22	16,6	100	0	0	0	0	0
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	38	2,6						
Barre <sup>233</sup>	2012	Prenatal	-	48	4,1						
Lasa <sup>234</sup>	2012	Prenatal	25	21	0	0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>			<b>25,2</b>	<b>433</b>	<b>5,4</b>	<b>70,4</b>	<b>0</b>	<b>30,6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Tabla A12. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con EBSTEIN/DT.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	33	0						
Raymond <sup>173</sup>	1997	Prenatal	20-24	10	0						
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	23	17,4						
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	5	20	0	0	0	100		0
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	26	11	0	0	0	0	0	0	
Harris <sup>158</sup>	2003	Posnatal	-	246	4,5						
Forrester <sup>198</sup>	2004	Posnatal	-	34	9						
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-		5						
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	1	0	0	0	0	0		0
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	15	11,1	0	100	0	0	0	0
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	59	8,5						
Alabdulgader <sup>73</sup>	2012	Posnatal	-	36	2,7						
<b>TOTAL</b>			<b>26,8</b>	<b>473</b>	<b>5,9</b>	<b>0</b>	<b>62,5</b>	<b>0</b>	<b>37,5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Tabla A13. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con EA.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	71	4,3						
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	27	3,7						
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	4	0	0	0	0	0		0
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	327	3,3						
Alabdulgader <sup>73</sup>	2012	Posnatal	-	98	0						
<b>TOTAL</b>			<b>26,7</b>	<b>527</b>	<b>2,8</b>						

Tabla A14. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con EP.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	51	5,4						
Brown <sup>169</sup>	1993	Prenatal	27	7	28,5	0	0	0	100		0
Allan <sup>171</sup>	1994	Prenatal	24	113	29						
Hornberger <sup>241</sup>	1994	Prenatal	26	20	15	33	33	0	33		0
Raymond <sup>173</sup>	1997	Prenatal	20-24	19	29						
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	48	20,8	0	0	0	30		70
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	7	42,8	33	0	0	67		0
Paladini <sup>67</sup>	2000	Prenatal	21	14	29	0	100				
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	26	29	48,2	14	28	28	0		
Franklin <sup>242</sup>	2002	Prenatal	21	38	0	0	0	0	0		0
Harris <sup>158</sup>	2003	Posnatal	-	435	7,4						
Paladini <sup>243</sup>	2004	Prenatal	25	68	35,1	15	15	10	35	5	20
Forrester <sup>198</sup>	2004	Posnatal	-	67	12						
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-		33	18	24	24	12	0	22
Head <sup>244</sup>	2005	Posnatal	-	43	4,6	50	0	0	50		0
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	9	56	0	60	0	40		0
Matsui <sup>245</sup>	2008	Prenatal	24	20	15	0	0	33	67	0	0
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	27	36,8	14	14	14	43	0	14
Axt-Fliedner <sup>246</sup>	2009	Prenatal	-	61	13,1	0	12	0	75		13
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	249	12						
Alabdulgader <sup>73</sup>	2012	Posnatal	-	27	11,1						
McCandless <sup>247</sup>	2012	Posnatal	-	46	6,5	0	0	0	100		0
Gómez Montes <sup>248</sup>	2013	Prenatal	28	125	17,5	4	4	23	64	0	5
<b>TOTAL</b>			<b>25,4</b>	<b>1523</b>	<b>14,9</b>	<b>9,9</b>	<b>13,6</b>	<b>12,6</b>	<b>44,7</b>	<b>1,2</b>	<b>14,1</b>

Tabla A15. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con CoAo.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Allan <sup>171</sup>	1994	Prenatal	24	55	5						
Respondek <sup>91</sup>	1994	Prenatal	24	13	0	0	0	0	0		0
Daubenev <sup>253</sup>	1998	Prenatal /Posnatal	22	183	1,1	100	0	0	0		0
Maeno <sup>254</sup>	1999	Prenatal	28	20	5	0	0	0	0		100
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	26	23	4,3	0	100	0		0	
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	28	2	0	0	0	0	0		0
Harris <sup>158</sup>	2003	Posnatal	-	199	2						
Dyamenahalli <sup>255</sup>	2004	Posnatal	-	210	1,4	33	33	0	0		33
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-		5						
Todros <sup>249</sup>	2003	Prenatal	26	21	4,8	0	0	0	0		100
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	3	0	0	0	0	0		0
Kawazu <sup>256</sup>	2008	Prenatal	33	18	0	0	0	0	0		0
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	38	12,5	33	33	0	0	0	33
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	31	9,7						
Gómez Montes <sup>257</sup>	2011	Prenatal	23	16	6,2	100	0	0	0	0	0
Tuo <sup>258</sup>	2012	Prenatal /Posnatal	23	60	3,3	50	0	0	0	50	0
<b>TOTAL</b>			<b>23,9</b>	<b>892</b>	<b>2,8</b>	<b>44,5</b>	<b>17,3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6,7</b>	<b>31,0</b>

Tabla A16. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con APSI.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	46	0						
Allan <sup>171</sup>	1994	Prenatal	24	20	0						
Paladini <sup>263</sup>	1996	Prenatal	25	18	0	0	0	0	0		0
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	39	2,6	33	67	0	0		0
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	5	0	0	0	0	0		0
Tometzki <sup>264</sup>	1999	Prenatal	24	15	13,3	0	50	50	0		0
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	26	11	0	0	0	0	0	0	
Harris <sup>158</sup>	2003	Posnatal	-	978	0,9						
Forrester <sup>198</sup>	2004	Posnatal	-	109	9						
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-		0	0	0	0	0	0	0
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	17	5,8	0	0	0	0		100
Tuuli <sup>182</sup>	2009	Prenatal	19	22	0	0	0	0	0		0
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	28	0	0	0	0	0	0	0
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	132	4,5						
Alabdulgader <sup>73</sup>	2012	Posnatal	-	23	0						
<b>TOTAL</b>			<b>24,2</b>	<b>1463</b>	<b>2,0</b>	<b>8,4</b>	<b>42,0</b>	<b>25,0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>24,6</b>

Tabla A17. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con TGA.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Allan <sup>171</sup>	1994	Prenatal	24	3	0	0	0	0	0		0
Paladini <sup>263</sup>	1996	Prenatal	25	5	0	0	0	0	0		0
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	18	0	0	0	0	0		0
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	26	4	0	0	0	0	0	0	
Harris <sup>158</sup>	2003	Posnatal	-	16	0						
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-	-	0	0	0	0	0	0	0
Sharland <sup>266</sup>	2005	Prenatal	20	34	0	0	0	0	0	0	0
Paladini <sup>265</sup>	2006	Prenatal	25	30	0	0	0	0	0	0	0
Wan <sup>267</sup>	2009	Prenatal /posnatal	20	54	1,8	0	0	0	0	0	100
<b>TOTAL</b>			<b>22,4</b>	<b>164</b>	<b>0,6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>100</b>

Tabla A18. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con TccGA.

AUTOR	AÑO	TIPOESTUDIO	Tipos TF	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1980	Posnatal	-	-	23	4,3						
Brown <sup>169</sup>	1983	Prenatal	-	27	15	26,7	25	25	0			50
Allan <sup>171</sup>	1994	Prenatal	EP, AP, AVP	24	58	21,4						
Hombarger <sup>270</sup>	1995	Posnatal	EP, AP	23	16	0	0	0	0	0		0
Paladini <sup>263</sup>	1996	Prenatal	EP, AP, AVP	25	22	22,2	0	0	75	0		25
Chesse <sup>271</sup>	1998	Posnatal	EP, AP	-	94	35,1	9	3	0	0	75	13
Tometzki <sup>264</sup>	1999	Prenatal	EP, AP, AVP	24	13	0	0	0	0	0		0
Yoo <sup>272</sup>	1999	Prenatal	EP, AP, AVP	26	20	10	50	50	0	0		0
Fessiova <sup>66</sup>	1999	Prenatal	EP, AP	28	67	26,7	22	22	28	6		22
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	EP	11-41	4	50	50	0	50	0		0
Paladini <sup>67</sup>	2000	Prenatal	-	21	13	31	25	75				
Azancor <sup>1273</sup>	2000	Prenatal	EP, AP, AVP	-	44	40,9	0	0	0	0		0
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	EP, AP	26	24	41,6	50	30	0	0	20	
Boldi <sup>77</sup>	2002	Prenatal	EP, AP, AVP	26	7	29	0	50	0	0		50
Harris <sup>168</sup>	2003	Posnatal	-	-	1200	10,3						
Mahle <sup>274</sup>	2003	Posnatal	AP	-	67	36,2	5	0	0	0	95	0
Pepas <sup>276</sup>	2003	Prenatal/posnatal	EP	-	25	25	40	20	0	0	20	20
Fornster <sup>188</sup>	2004	Posnatal	EP	-	107	15						
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-	-	-	31	43	29	7	0	6-30	21
Volpe <sup>276</sup>	2004	Prenatal	AVP	24	21	42,8	11	11	11	0	44	23
Tegmender <sup>11</sup>	2006	Prenatal	-	18	7	43	0	38	33	0		33
Galindo <sup>277</sup>	2006	Prenatal	AVP	28	14	28,5	0	0	0	0	75	25
Veseli <sup>28</sup>	2006	Prenatal	AP	21	27	37	0	0	20	0	60	20

Poon <sup>288</sup>	2007	Prenatal	EP, AP, AVP	20	129	42,6	39	16	16	0	27	8
Kaguelidou <sup>279</sup>	2008	Prenatal	EP, AP	24	218	26,9	15	0	6	2	58	19
Tuuli <sup>182</sup>	2009	Prenatal	-	19	19	26,3	60	0	20	0		0
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	-	26	47	39,4	23	31	8	0	23	15
Hinj <sup>286</sup>	2010	Prenatal	EP	22	61	21,3	28	23	15	0	23	16
Hartman <sup>182</sup>	2011	Posnatal	-	-	263	19,8	19	13	9	0	44	15
Escribano <sup>281</sup>	2011	Prenatal	EP	-	76	27,6	14	38	29	0	9	10
Alabdulghader <sup>78</sup>	2012	Posnatal	-	-	46	10,8						
Mivelaz <sup>282</sup>	2012	Prenatal/posnatal	AVP	-	19	30	0	0	0	0	69	17
Bhat <sup>288</sup>	2013	Prenatal	EP, AP, AVP	20	35	25,7	39	0	10	0	38	23
Wertaschnigg <sup>244</sup>	2013	Prenatal	AVP	24	12	50	0	0	0	0	69	17
<b>TOTAL</b>				<b>23,5</b>	<b>2811</b>	<b>19,7</b>	<b>18,7</b>	<b>11,8</b>	<b>10,7</b>	<b>0,6</b>	<b>39,9</b>	<b>13,7</b>

Tabla A19. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con TF.



AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Allan <sup>171</sup>	1994	Prenatal	24	33	12						
Paladini <sup>263</sup>	1996	Prenatal	25	13	41,6	0	80	0	0		20
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	31	45,2	20	53	27			
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	15	33,3	0	60	40	0		0
Tometzki <sup>264</sup>	1999	Prenatal	24	14	14,3	0	0	50	0		50
Paladini <sup>67</sup>	2000	Prenatal	21	21	14	33	67				
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	26	19	26,3	15	15	0	60	0	
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	28	6	17	0	100	0	0		0
Harris <sup>158</sup>	2003	Posnatal	-	199	12,6						
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-	-	21	10	40	20	30	0	1
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	3	100	33	33	0	0		33
Kim <sup>290</sup>	2006	Prenatal	28	19	21,4	0	33	33	0		34
Puerto <sup>291</sup>	2008	Prenatal	21	15	33,3	20	40	0	0	40	0
Gedikbasi <sup>288</sup>	2008	Prenatal	30	21	14,3	33	67	0	0		0
Obler <sup>287</sup>	2008	Prenatal /posnatal	-	149	40,9	10	25	16	0	18	31
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	30	42,8	0	42	42	0	0	16
Lagopoulos <sup>292</sup>	2010	Prenatal	23	93	20,4	10	21	16	0	47	6
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	27	33,3	0	67	22	0	11	0
Hartge <sup>293</sup>	2012	Prenatal	23	21	19	25	75	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>			<b>24,7</b>	<b>729</b>	<b>25,4</b>	<b>10</b>	<b>37,6</b>	<b>19,1</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>15,4</b>	<b>17,9</b>

Tabla A20. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con DSVD.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Allan <sup>171</sup>	1994	Prenatal	24	14	14						
Paladini <sup>263</sup>	1996	Prenatal	25	6	16,6	0	100	0	0		0
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	14	28,6	0	43	57	0		0
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	4	25	0	0	0	0		100
Tometzki <sup>264</sup>	1999	Prenatal	24	4	25	0	0	100	0		0
Duke <sup>296</sup>	2001	Prenatal	22	17	17,6	0	0	0	0	100	0
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	26	6	33,2	0	0	0	50	50	
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	28	2	50	0	0	0	0		100
Harris <sup>158</sup>	2003	Posnatal	-	227	4,4						
Volpe <sup>297</sup>	2003	Prenatal	25	23	36,4	0	0	12	0	75	13
Forrester <sup>198</sup>	2004	Posnatal	-	21	10						
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-	-	19	0	0	0	25	10	75
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	13	77,8	0	14	14	0	43	29
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	31	32,3	0	0	10	0	90	0
<b>TOTAL</b>			<b>24,9</b>	<b>382</b>	<b>14,8</b>	<b>0</b>	<b>10,2</b>	<b>16,6</b>	<b>0</b>	<b>55,9</b>	<b>17,3</b>

Tabla A21. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con TA.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (A; B; C) (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Boudjmeline <sup>302</sup>	2001	Prenatal	24	22	45,5	0	0	0	0	100	0
Volpe <sup>303</sup>	2002	Prenatal	-	9	55,5 (33; 66,6;-)	0	0	0	0	100	0
Volpe <sup>304</sup>	2003	Prenatal	-	10	60	0	0	0	0	100	0
Harris <sup>168</sup>	2003	Posnatal	-	190	5,8						
Oosterhof <sup>300</sup>	2004	Posnatal	-	126	19	0	0	0	0	100	0
Forrester <sup>188</sup>	2004	Posnatal	-	13	15						
Brown <sup>288</sup>	2006	Posnatal	-	65	26 (6,6; 29,4; 0)	0	0	0	0	100	0
Song <sup>114</sup>	2009	Prenatal	26	27	36,8	14	14	14	43	0	14
Vogel <sup>306</sup>	2010	Prenatal/posnatal	25	74	54 (61)	2	0	0	2	93	2
Volpe <sup>305</sup>	2010	Prenatal	24	22	54,5 (14,2; 73,3;-)	0	8	0	0	92	0
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	26	69,2	0	0	0	0	94	6
Axl-Fliedner <sup>307</sup>	2011	Prenatal/posnatal	-	28	28,5 (0; 27,7;-)	12	0	0	0	76	12
TOTAL			24,9	612	26,6	2,4	1,8	1,0	3,8	87,4	3,2

Tabla A22. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con IAA.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Brown <sup>169</sup>	1993	Prenatal	27	13	0	0	0	0	0		0
Respondek <sup>91</sup>	1994	Prenatal	24	12	0	0	0	0	0	0	0
Lin <sup>311</sup>	2000	Posnatal	-	58	3,4	0	0	50	0	0	50
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	26	16	0	0	0	0	0	0	0
Lin <sup>310</sup>	2002	Prenatal	-	29	10,3	0	100	0	0	0	0
Berg <sup>312</sup>	2003	Prenatal	24	32	0	0	0	0	0		0
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-	-	0	0	0	0	0		0
Berg <sup>313</sup>	2005	Prenatal (izquierdo)	24	20	5	0	0	0	0	100	0
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	58	0	0	0	0	0	0	0
Pepes <sup>314</sup>	2009	Prenatal (izquierdo)	18	41	2,4	0	0	0	0	0	100
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	91	2,2						
<b>TOTAL</b>			<b>23,7</b>	<b>370</b>	<b>2,4</b>	<b>0</b>	<b>43,0</b>	<b>14,2</b>	<b>0</b>	<b>14,4</b>	<b>28,4</b>

**Tabla A23.** Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con isomerismo.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	28	2,1						
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	46	6,7	0	75	25	0		0
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	2	0	0	0	0	0		0
Paladini <sup>178</sup>	2002	Prenatal	26	6	0	0	0	0	0	0	
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	28	14	21	0	100	0	0		0
Harris <sup>158</sup>	2003	Posnatal	-	100	9						
Forrester <sup>198</sup>	2004	Posnatal	-	22	5						
Wimalasundera <sup>118</sup>	2004	Prenatal	-	-	15						
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	3	33	0	100	0	0	0	0
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	22	0	0	0	0	0	0	0
Hartman <sup>162</sup>	2011	Posnatal	-	56	8,9						
Gidvani <sup>316</sup>	2011	Prenatal	24	8	0	0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>			<b>27,1</b>	<b>304</b>	<b>7,4</b>	<b>0</b>	<b>89,0</b>	<b>11,0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Tabla A24.** Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con VU.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	TIPO AAD	EG	N	CRX (%)	T21 (%)	T18 (%)	T13 (%)	X0 (%)	DEL 22q11 (%)	OTRAS (%)
Patel <sup>318</sup>	2006	Prenatal	AV	24	6	16,6	100	0	0	0	0	0
Berg <sup>319</sup>	2006	Prenatal	AAD, AV	25	71	11,2	0	0	25,0	0	75,0	0
Zidere <sup>320</sup>	2006	Prenatal	AAD, AV	21	75	31,5	17,4	13,0	4,3	4,3	52,2	8,6
Galindo <sup>317</sup>	2009	Prenatal	AAD, AV	24	48	12,5	33,3	0	0	0	66,7	0
Jain <sup>321</sup>	2010	Prenatal	AV	24	9	0	0	0	0	0	0	0
Gül <sup>322</sup>	2012	Prenatal	AAD, AV	24	12	8,3	100	0	0	0	0	0
Miranda <sup>323</sup>	2014	Prenatal	AAD, AV	23	98	15,3	6,7	0	13,3	0	53,3	26,7
<b>TOTAL</b>				<b>23,2</b>	<b>319</b>	<b>17,1</b>	<b>16,7</b>	<b>5,6</b>	<b>9,2</b>	<b>1,9</b>	<b>55,5</b>	<b>11,1</b>

Tabla A25. Estudios que muestran la presencia de CRX en pacientes con AAD.

AUTOR	AÑO	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTROS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	801	E+A	25,7	11		20	25	20		23
Ferencz <sup>60</sup>	1989	2102	E+A	26,8							
Kidd <sup>154</sup>	1993	1479	E+A	25							
Montaña <sup>187</sup>	1996	1589	E+A	48,2							
Pradat <sup>188</sup>	1997	2618	E	15,1	21	11	32	30	20	9	62
Grech y Gatt <sup>157</sup>	1999	231	E	7,8	5	17	11	5	22		40
Bosi <sup>159</sup>	2003	2442	E	10							
Meberg <sup>161</sup>	2007	662	E	10,1	13	0	10	24	25	5	28
Dadvand <sup>6</sup>	2009	5715	E+A	23			13	14	18		54
Baker <sup>163</sup>	2012	141	E/A	34,7	22			28			
Rosa <sup>3</sup>	2012	164	-	25,6							
Alabdulgader <sup>73</sup>	2012	1010	E+A	28,5	15	1	9	6	7		61
<b>TOTAL</b>		<b>18954</b>		<b>22,8</b>	<b>16,8</b>	<b>7,5</b>	<b>17,4</b>	<b>18,4</b>	<b>18,1</b>	<b>8,2</b>	<b>52,4</b>

Tabla A26. Estudios pediátricos que muestran la presencia de AEC en pacientes con CC. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Wladimiroff <sup>164</sup>	1985	27	13	E	53,8	15	8	15	8	15	15	15
Ferrazzi <sup>166</sup>	1989	29	32	E/A	44	29	7	7	29		21	7
Bromley <sup>168</sup>	1992	>18	69	E	36	28	8	12	36	12	8	32
Brown <sup>169</sup>	1993	27	125	E/A	42	25	6	12	19	17	6	15
Respondek <sup>91</sup>	1994	24	100	E+A	42	31	5	19	12	2		36
Fesslová <sup>66</sup>	1999	28	847	E	19,1	23	0	10	31	4	14	7
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	11-41	129	E/A	66	31	11	24	26	8	0	0
Boldt <sup>177</sup>	2002	28	93	E	40	11	18	24	15	8	0	12
Paladini <sup>178</sup>	2002	26	400	E/A	29,5							
Comas <sup>179</sup>	2002	14	48	E/A	64,6							
Moore <sup>77</sup>	2004	-	1510	E/A	29	29	4	15	9	21	0	22
Güçer <sup>13</sup>	2005	-	305	E/A	45,9	23	28	24	33	29	0	53
Tegnander <sup>181</sup>	2006	18	97	E	17,5							
Song <sup>184</sup>	2009	25	491	E E/A	29,2 36,9	5	6	9	12	11	2	5
Nell <sup>189</sup>	2013	20	251	E+A	46,6							
<b>TOTAL</b>		<b>22,4</b>	<b>4510</b>		<b>31,7</b>	<b>23,4</b>	<b>6,1</b>	<b>14,2</b>	<b>18,2</b>	<b>14,8</b>	<b>4,2</b>	<b>18,0</b>

**Tabla A27.** Estudios prenatales que muestran la presencia de AEC en pacientes con CC. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Machado <sup>162</sup>	1988	Prenatal	16-36	29	E/A	72,4	0	14	5	0	0	5	71
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	34	E+A	73,5							
Respondek <sup>91</sup>	1994	Prenatal	24	15	E+A	46,7	43		28				28
Pradat <sup>146</sup>	1997	Posnatal	-	121	E	29,7	11	3	22	14	19	3	86
Fesslova <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	138	E	13,8							
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	21	E/A	60,9							
Huggon <sup>196</sup>	2000	Prenatal	22	301	E	13,3	5	7	17	22	27	7	35
Comas <sup>179</sup>	2002	Prenatal	14	11	E/A	54,5		17				17	67
Fesslova <sup>197</sup>	2002	Prenatal	26	82	E	13,8	18	18	27	9	0	9	27
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	28	12	E	60							
Güçer <sup>13</sup>	2005	Posmortem	-	10	E/A	40	25	25	25	50	50		50
Tegnander <sup>141</sup>	2006	Prenatal	18	21	E	50							
Meberg <sup>161</sup>	2007	Posnatal	-	17	E+A	82,3							
Rashia <sup>201</sup>	2008	Prenatal	23	99	E/A	25,2	40	8	24	24	20	12	36
Yildirim <sup>202</sup>	2009	Prenatal	24	62	-	61,3	37	0	29	10	29	0	45
Song <sup>144</sup>	2009	Prenatal	26	60	E E/A	42,8 41,0	17	33	17	33	83	0	50
Berg <sup>339</sup>	2009	Prenatal	22	246	E	36,2							
Rosa <sup>3</sup>	2012	Posnatal	-	4	E/A	23,5							
<b>TOTAL</b>			<b>23,5</b>	<b>1283</b>		<b>31,5</b>	<b>16,0</b>	<b>9,9</b>	<b>20,5</b>	<b>19,0</b>	<b>25,8</b>	<b>6,2</b>	<b>46,5</b>

**Tabla A28.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con CAV. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	393	E+A	23,4							
Respondek <sup>91</sup>	1994	Prenatal	24	12	E+A	75	22	0	22	22	0	0	22
Pradat <sup>188</sup>	1997	Posnatal	-	54	E	22,2	22	11	33	22	28	13	79
Fesslova <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	102	E	37,1							
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	36	E/A	66,1							
Paladini <sup>206</sup>	2000	Prenatal	25	68	E/A	47,1							
Comas <sup>179</sup>	2002	Prenatal	14	9	E/A	77,8	43	0	0	14	0	14	28
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	28	12	E	42,8							
Güçergil <sup>3</sup>	2005	Posmortem	-	47	E/A	57,4	70	26	56	44	48		69
Tegnander <sup>161</sup>	2006	Prenatal	18	279	E	40							
Axl-Fliedner <sup>207</sup>	2006	Prenatal	23	146	E/A	24	34	6	6	14	29	23	66
Meberg <sup>161</sup>	2007	Posnatal	-	368	E+A	13,6							
Rosa <sup>3</sup>	2012	Posnatal	-	27	E/A	22,2							
TOTAL			24,7	733		34,5	42,0	14,9	38,3	29,9	30,9	11,0	73,5

**Tabla A29.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con CIV. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SN C (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	31	E+A	16,1							
Respondek <sup>91</sup>	1994	Prenatal	24	35	E+A	22,8	62,5	0	0	25	0	0	13
Pradat <sup>188</sup>	1997	Posnatal	-	213	E	9,4	20	15	15	25	15	15	70
Allan <sup>214</sup>	1998	Prenatal	29	30	E+A	23,3							
Reis <sup>215</sup>	1998	Posnatal	-	219	E/A	11,9	8	0	19	23	31	0	73
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	119	E	10,9							
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	21	E/A	38,1							
Brackley <sup>216</sup>	2000	Prenatal	23	87	E/A	20,7	22	0	11	0	6	11	44
Comas <sup>179</sup>	2002	Prenatal	14	7	E/A	71,4	20	20	0	20	0	0	40
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	28	20	E	22,2							
Verheijen <sup>217</sup>	2003	Prenatal	-	32	E/A	21,9	29	14	0	29	0	0	71
Güçer <sup>13</sup>	2005	Posmortem	-	20	E/A	35	14	29	29	14	29		57
Allen <sup>209</sup>	2005	Prenatal	28	176	E/A	30,7	20	13	13	9	26	4	54
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	10	E	22,2							
Meberg <sup>161</sup>	2007	Posnatal	-	13	E+A	0							
Galindo <sup>219</sup>	2009	Prenatal	21	101	E/A	32,7	18	0	0	6	24	9	76
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	99	E E/A	30 30,7	10	10	14	43	19	5	19
Rychik <sup>220</sup>	2010	Prenatal	-	240	E+A	19,6	16	16	6	10	10	0	20
Axt-Fliedner <sup>221</sup>	2012	Prenatal	27	105	E	4,7	20	20	0	60	20	0	20
Rosa <sup>3</sup>	2012	Posnatal	-	6	E/A	16,7							
TOTAL			25,8	1584		19,0	17,8	10,2	10,5	20,8	18,3	4,8	48,6

**Tabla A30.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con SVIH. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.



AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	14	E+A	42,8							
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	35	E	34,3							
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	4	E/A	50							
Comas <sup>179</sup>	2002	Prenatal	14	5	E/A	40	0	0	0	0	0	50	50
Güçer <sup>13</sup>	2005	Posmortem	-	6	E/A	33,3	0	0	50	0	50		50
Tegnander <sup>141</sup>	2006	Prenatal	18	2	E	50							
Wald <sup>227</sup>	2007	Prenatal	24	88	E	18,9	0	0	27	63	63	9	9
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	21	E E/A	33,3 40	0	0	33	50	50	0	16
Berg <sup>224</sup>	2010	Prenatal	22	54	E	12,9	0	14	0	43	0	0	43
Rosa <sup>3</sup>	2012	Posnatal	-	4	E/A	25							
<b>TOTAL</b>			24,1	233		24,3	0	4,3	19,3	51,2	39,6	6,2	23,0

**Tabla A31.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con AT. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Stolf <sup>1</sup>	1989	Posnatal	-	4	E+A	0	0	0	0	0	0	0	0
Homberger <sup>231</sup>	1991	Prenatal	19-41	26	E	7.7	0	0	0	0	0	0	100
Sharland <sup>232</sup>	1991	Prenatal	26	38	E	5.2	50	0	0	0	0	0	50
Fesslová <sup>466</sup>	1999	Prenatal	28	16	E	6.25							
Güçer <sup>13</sup>	2005	Posmortem	-	5	E/A	0	0	0	0	0	0		0
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	1	E	0							
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	22	E E/A	20 23.5	100	33	33	0	33	33	0
Barre <sup>233</sup>	2012	Prenatal	-	48	E	0	0	0	0	0	0	0	0
Rosa <sup>3</sup>	2012	Posnatal	-	3	E/A	33.3							
Lasa <sup>234</sup>	2012	Prenatal	25	21	E	23.8	20	0	0	0	0	0	80
<b>TOTAL</b>			<b>26,0</b>	<b>184</b>		<b>8,3</b>	<b>27,6</b>	<b>4,4</b>	<b>4,4</b>	<b>0</b>	<b>4,4</b>	<b>4,6</b>	<b>37,7</b>

**Tabla A32.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con EBSTEIN/DT. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	33	E+A	12,1							
Pradat <sup>188</sup>	1997	Posnatal	-	12	E	50	33	25	75	33	8	0	94
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	23	E	13							
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	5	E/A	20							
Güçer <sup>13</sup>	2005	Posmortem	-	9	E/A	22,2	0	50	0	50	50		50
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	1	E	0							
Meberg <sup>161</sup>	2007	Posnatal	-	26	E+A	26,9							
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	15	E E/A	9,1 16,7	100	0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>			<b>27,0</b>	<b>124</b>		<b>19,6</b>	<b>52,6</b>	<b>20,8</b>	<b>25</b>	<b>23,5</b>	<b>15,1</b>	<b>0</b>	<b>43,8</b>

**Tabla A33.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con EA. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	71	E+A	19,7							
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	27	E	25,9							
Güçer <sup>13</sup>	2005	Posmortem	-	8	E/A	62,5	20	20	0	40	80		40
Tegnander <sup>161</sup>	2006	Prenatal	18	4	E	33,3							
Meberg <sup>161</sup>	2007	Posnatal	-	31	E+A	22,6							
<b>TOTAL</b>			<b>26,7</b>	<b>141</b>		<b>24,3</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>40,0</b>	<b>80,0</b>		<b>40</b>

**Tabla A34.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con EP. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	51	E+A	27,4							
Pradat <sup>188</sup>	1997	Posnatal	-	310	E	11	7	6	7	7	7	3	23
Fesslova <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	48	E	12,5							
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	7	E/A	100							
Paladin <sup>243</sup>	2004	Prenatal	25	68	E	18							
Güçer <sup>13</sup>	2005	Posmortem	-	23	E/A	56,5	31	23	23	54	15		61
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	9	E	0							
Meberg <sup>161</sup>	2007	Posnatal	-	22	E+A	36,4							
Matsu <sup>245</sup>	2008	Prenatal	24	20	E	5	0	0	100	0	0	0	0
Axt-Flidner <sup>246</sup>	2009	Prenatal	-	61	E+A	21,3							
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	27	E E/A	31,2 40	0	40	20	60	60	0	0
Rosa <sup>3</sup>	2012	Posnatal	-	18	E/A	11,1							
Gómez Montes <sup>248</sup>	2013	Prenatal	28	125	E	15,3	8	0	8	15	0	0	54
<b>TOTAL</b>			<b>26,6</b>	<b>789</b>		<b>17,5</b>	<b>7,7</b>	<b>6,7</b>	<b>12,3</b>	<b>13,7</b>	<b>8,2</b>	<b>1,9</b>	<b>30,3</b>

**Tabla A35.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con CoAo. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	4	E/A	0							
Maeno <sup>254</sup>	1999	Prenatal	28	20	E+A	15							
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	28	2	E	0							
Dyamenahalli <sup>265</sup>	2004	Posnatal	-	210	E	13,3	7	7	7	32	4	4	43
Güçer <sup>13</sup>	2005	Posmortem	-	6	E/A	0	0	0	0	0	0	0	0
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	3	E	33,3							
Todros <sup>249</sup>	2003	Prenatal	26	21	E	9,5	0	0	0	50	0	0	50
Kawazu <sup>256</sup>	2008	Prenatal	33	18	E/A	0	0	0	0	0	0	0	0
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	38	E E/A	16 20	25	0	25	75	0	0	50
Gómez Montes <sup>257</sup>	2011	Prenatal	23	16	E	0							
Tuo <sup>258</sup>	2012	Prenatal	23	60	E	3,3	0	0	0	50	0	50	0
Rosa <sup>3</sup>	2012	Posnatal	-	3	E/A	0							
<b>TOTAL</b>			<b>25,5</b>	<b>401</b>		<b>14,9</b>	<b>6,8</b>	<b>4,2</b>	<b>6,8</b>	<b>38,6</b>	<b>2,4</b>	<b>10,9</b>	<b>33,9</b>

**Tabla A36.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con APSI. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	46	E+A	13							
Respondek <sup>91</sup>	1994	Prenatal	24	4	E+A	25	0	0	0	100	0	0	0
Paladini <sup>263</sup>	1996	Prenatal	25	18	E/A	33,3							
Pradat <sup>188</sup>	1997	Posnatal	-	30	E	10	7	7	20	17	0	10	66
Fesslova <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	39	E	25,6							
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	5	E/A	20							
Tometzki <sup>264</sup>	1999	Prenatal	24	15	E	20	0	33	33	33	0	0	33
Güçer <sup>13</sup>	2005	Posmortem	-	30	E/A	13,3	25	50	0	0	25		0
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	14	E	28,5							
Meberg <sup>161</sup>	2007	Posnatal	-	23	E+A	21,7							
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	28	E E/A	16,7 16,7	50	0	0	50	0	0	0
Rosa <sup>3</sup>	2012	Posnatal	-	10	E/A	10							
<b>TOTAL</b>			25,2	232		18,5	22,0	20,5	10,2	26,2	7,0	3,9	23,1

Tabla A37. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con TGA. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Fesslova <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	18	E	5,6							
Sharland <sup>266</sup>	2005	Prenatal	20	34	E/A	3	0	0	0	0	0	0	100
Paladin <sup>265</sup>	2006	Prenatal	25	30	E/A	13,3	0	0	0	100	0	0	0
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	3	E	0							
Song <sup>124</sup>	2009	Prenatal	26	9	E E/A	0 0	0	0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>			<b>23,6</b>	<b>94</b>		<b>6,4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>41</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>46,5</b>

**Tabla A38.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con TccGA. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC



AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	Tipos TF	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	-	23	E+A	47,8							
Respondek <sup>91</sup>	1994	Prenatal	-	24	10	E+A	50	40	0	40	20	0	0	0
Hornberger <sup>270</sup>	1995	Posnatal	EP, AP	23	16	E/A	12,5	50	0	0	0	0	0	50
Paladini <sup>283</sup>	1996	Prenatal	EP, AP, AVP	25	22	E/A	48							
Yoo <sup>272</sup>	1999	Prenatal	EP, AP, AVP	26	20	E/A	30							
Fesslova <sup>66</sup>	1999	Prenatal	EP, AP	28	67	E	25							
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	EP	11-41	4	E/A	75							
Tometzki <sup>284</sup>	1999	Prenatal	EP, AP, AVP	24	13	E	38,4	0	20	0	0	0	40	40
Azancori <sup>273</sup>	2000	Prenatal	EP, AP, AVP		44	E/A	52,3	17	4	13	17	22	13	13
Comas <sup>179</sup>	2002	Prenatal	EP, AP	14	11	E/A	75	0	0	0	100	0	0	0
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	EP, AP, AVP	28	12	E	60							
Pepas <sup>276</sup>	2003	Prenatal	EP	-	25	E+A	25	0	0	20	0	40	0	100
Volpe <sup>276</sup>	2004	Prenatal	AVP	24	21	E/A	42,8	22	22	11	22	11	0	33
Güçer <sup>13</sup>	2005	Posmortem	EP, AP	-	29	E/A	48,2	14	50	14	29		29	36
Tegnander <sup>141</sup>	2006	Prenatal	-	18	7	E	50							
Galindo <sup>277</sup>	2006	Prenatal	AVP	28	14	E/A	0	0	0	0	0	0	0	0
Vese <sup>276</sup>	2006	Prenatal	AP	21	27	E/A	18,5	20	0	40	40	0	0	20
Meberg <sup>161</sup>	2007	Posnatal	-	-	20	E+A	45							
Poon <sup>268</sup>	2007	Prenatal	EP, AP, AVP	20	129	E/A	50,4							
Hajdu <sup>288</sup>	2007	Prenatal	AVP	23	10	E/A	30							
Kaguelidou <sup>278</sup>	2008	Prenatal	EP, AP	24	218	E/A	46,3	35	19	49	59	67	0	62
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	-	26	47	E E/A	37,5 48,6	11	44	33	89	67	33	0
Hirji <sup>280</sup>	2010	Prenatal	EP	22	64	E	50	0	0	20	20	0	33	27
Rose <sup>8</sup>	2012	Posnatal	-	-	14	E/A	16,6							
Bhat <sup>283</sup>	2013	Prenatal	EP, AP, AVP	20	35	E+A	48,6	18	0	0	12	0	18	59
Wertaschnigg <sup>284</sup>	2013	Prenatal	AVP	24	12	E/A	50	17	33	0	50	17	0	50
TOTAL				22,9	914		42,5	23,6	17,1	32,0	45,5	40,1	11,9	47,0

**Tabla A39.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con TF. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Respondek <sup>91</sup>	1994	Prenatal	24	2	E+A	50	100	0	0	0	0	0	0
Paladin <sup>263</sup>	1996	Prenatal	25	13	E/A	46,1							
Pradat <sup>188</sup>	1997	Posnatal	-	14	E	14,3	29	0	14	7	7	21	93
Fesslová <sup>466</sup>	1999	Prenatal	28	31	E	19,3							
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	15	E/A	73,3							
Tometzki <sup>264</sup>	1999	Prenatal	24	14	E	21,4	0	33	33	0	0	0	33
Comas <sup>179</sup>	2002	Prenatal	14	4	E/A	50	100	0	0	0	0	0	0
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	28	6	E	60							
Güçer <sup>13</sup>	2005	Posmortem	-	7	E/A	71,4	20	40	0	20	0		40
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	3	E	0	0	0	0	0	0	0	0
Kim <sup>290</sup>	2006	Prenatal	28	19	E/A	68,4	8	0	15	8	8	0	69
Gedikbası <sup>288</sup>	2008	Prenatal	30	21	E/A	57,1	17	0	8	17	0	0	67
Obler <sup>287</sup>	2008	Prenatal/posnatal	-	149	E/A	67,8	12	23	20	17	22	10	63
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	28	30	E E/A	37,5 58,3	33	33	50	16	83	0	16
Hartge <sup>293</sup>	2012	Prenatal	23	21	E/A	42,8	21	0	0	0	0	21	89
Rosa <sup>3</sup>	2012	Posnatal	-	3	E/A	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>			<b>26,1</b>	<b>352</b>		<b>52,8</b>	<b>17,0</b>	<b>18,0</b>	<b>19,4</b>	<b>13,1</b>	<b>21,0</b>	<b>7,7</b>	<b>57,5</b>

**Tabla A40.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con DSVD. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Paladini <sup>263</sup>	1996	Prenatal	25	6	E/A	16,7							
Pradat <sup>188</sup>	1997	Posnatal	-	21	E	28,6	29	14	48	38	29	5	85
Fesslová <sup>466</sup>	1999	Prenatal	28	14	E	21,4							
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	4	E/A	75							
Tometzki <sup>264</sup>	1999	Prenatal	24	4	E	50	0	0	0	0	0	0	100
Duke <sup>296</sup>	2001	Prenatal	22	17	E/A	23,5	50	0	25	0	0	20	75
Boldt <sup>177</sup>	2002	Prenatal	28	2	E	0							
Volpe <sup>297</sup>	2003	Prenatal	25	23	E/A	43,4	50	0	30	40	10	0	10
Güçer <sup>13</sup>	2005	Posmortem	-	8	E/A	50	0	25	0	0	25		25
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	1	E	0							
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	13	E E/A	50 54,5	100	0	0	100	100	0	50
Rosa <sup>3</sup>	2012	Posnatal	-	3	E/A	33,3							
<b>TOTAL</b>			<b>25,0</b>	<b>116</b>		<b>34,9</b>	<b>45,4</b>	<b>5,7</b>	<b>24,7</b>	<b>35,1</b>	<b>27,2</b>	<b>5,7</b>	<b>52,8</b>

**Tabla A41.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con TA. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Oosterhof <sup>300</sup>	2003	Posnatal	-	126	A+E	55,5	5	11	11	6	0	0	74
Volpe <sup>306</sup>	2010	Prenatal	24	22	A/E	36,4	12	12	0	25	25	0	62
Axt-Flicher <sup>307</sup>	2011	Prenatal/posnatal	-	28	A/E	25	0	0	0	14	14	0	71
<b>TOTAL</b>			<b>24,0</b>	<b>176</b>		<b>48,3</b>	<b>5,1</b>	<b>9,4</b>	<b>7,9</b>	<b>9,7</b>	<b>5,3</b>	<b>0</b>	<b>72,0</b>

**Tabla A42.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con IAA. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Stoll <sup>61</sup>	1989	Posnatal	-	28	E+A	32,1							
Fesslová <sup>66</sup>	1999	Prenatal	28	46	E	17,8							
Tennstedt <sup>14</sup>	1999	Posmortem	11-41	2	E/A	0							
Boldt <sup>77</sup>	2002	Prenatal	28	14	E	27,3							
Güçer <sup>13</sup>	2005	Posmortem	-	21	E/A	61,9	9	9	14	19	15		38
Tegnander <sup>181</sup>	2006	Prenatal	18	3	E	0							
Meberg <sup>161</sup>	2007	Posnatal	-	10	E+A	70							
Song <sup>184</sup>	2009	Prenatal	26	22	E E/A	38,8 38,8	0	14	43	43	29	0	29
Gidvani <sup>316</sup>	2011	Prenatal	24	8	E/A	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>			<b>26,9</b>	<b>154</b>		<b>32,1</b>	<b>3,7</b>	<b>9,7</b>	<b>24,3</b>	<b>26,4</b>	<b>18,7</b>	<b>0</b>	<b>28,1</b>

Tabla A43. Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con VU. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	TIPO AAD	EG	N	CRX	AEC (%)	SNC (%)	T (%)	GI (%)	GU (%)	ME (%)	PARED (%)	OTRAS (%)
Pate <sup>18</sup>	2006	Prenatal	AV	24	6	E	33,3	50	50	0	0	50	0	0
Berg <sup>19</sup>	2006	Prenatal	AAD, AV	25	71	E	12,6	22,2	0	11,1	11,1	33,3	0	44,4
Galindo <sup>17</sup>	2009	Prenatal	AAD, AV	24	48	E	27,1	23,1	0	15,4	15,4	0	0	61,5
Jair <sup>21</sup>	2010	Prenatal	AV	24	9	E	22,2	0	0	0	0	50	0	50
Gó <sup>22</sup>	2012	Prenatal	AAD, AV	24	12	E	25	0	0	33,3	33,3	0	0	33,3
Miranda <sup>23</sup>	2014	Prenatal	AAD, AV	23	90	E+A	31,6	12,9	3,2	6,4	9,6	6,4	6,4	77,4
TOTAL				23,9	244		24,6	16,7	3,3	10,0	11,6	11,6	3,3	63,3

**Tabla A44.** Estudios que muestran la presencia de AEC en pacientes con AAD. E, casos con AEC, excluyendo las CRX; E/A, AEC incluyendo casos con CRX; E+A, AEC incluyendo CRX como un grupo más de AEC.

AUTOR	AÑO	EG	N	IVE (%)	PF (%)	MN (%)	Sv (%)
Ferrazzi <sup>166</sup>	1989	29	32	9,4	13,8	62,1	24,1
Respondek <sup>91</sup>	1994	24	100	26	6,8	21,6	71,6
Paladini <sup>263</sup>	1996	25	67	41,8	15,4	41	43,6
Eronen <sup>174</sup>	1997	16-41	55	7,2	15,7	56,9	39,2
Tometzki <sup>264</sup>	1999	24	61	31,1	9,5	38,1	52,4
Fesslová <sup>66</sup>	1999	28	847	28,9	12	43	45
Boldt <sup>177</sup>	2002	28	93	10,7	8,4	48,7	42,9
Paladini	2002	26	400	37,5	6,4	34	59,6
Comas <sup>179</sup>	2002	14	48	79,2	0	10	90
Khoshnood <sup>341</sup>	2005	27	1982	14,0	4,3	9,4	86,3
McBrien <sup>183</sup>	2009	20	73	8,2	13,4	22,4	64,2
Song <sup>184</sup>	2009	25	382	25,4	6,3	29,8	63,9
		<b>24,5</b>	<b>4140</b>	<b>21,8</b>	<b>6,9</b>	<b>22,9</b>	<b>70,2</b>

**Tabla A45.** Estudios que muestran el pronóstico perinatal en pacientes con CC.