

**Implementación del ángulo del corte de cuatro cámaras y el
ángulo del corte de tres vasos para la detección de
malformaciones cardiacas en el primer trimestre**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Autora:

Adriana González Acosta

Tutores:

Dra. Nieves Luisa González González

Dr. M. Walter Plasencia Acevedo

Dr. Enrique González Dávila

Grado en Medicina. Universidad de La Laguna

Curso 2022-2023

**Departamento de Fisiopatología fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Universitario de Canarias**

ÍNDICE

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

ABSTRACT

KEYWORD

1.INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 Epidemiología y etiología	5
1.2 Tipos de cardiopatías congénitas	7
1.3 Diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas	7
1.4 Pronóstico actual de las cardiopatías congénitas	9
2.JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	9
3.HIPÓTESIS.....	10
4.MATERIAL Y MÉTODOS	10
4.1 Tipo de estudio	10
4.2 Población de estudio	10
4.3 Variables estudiadas	11
4.4 Análisis estadístico de los datos	15
4.5 Limitaciones del estudio	16
5.RESULTADOS	16
5.1 Resultados de la gestación en función del grupo de estudio	16
5.2 Características maternas y fetales en función del grupo de estudio	18
5.3 Análisis de regresión logística	24
6.DISCUSIÓN	26
7.CONCLUSIONES.....	29
8.APRENDIZAJE.....	30
9.BIBLIOGRAFÍA.....	31
10.ANEXOS.....	33
10.1 Anexo 1.	33
10.2 Anexo 2. Fetos con cardiopatías congénitas incluidos en el estudio	33
10.3 Anexo 3. Tipos de cardiopatías diagnosticadas en función del grupo de cardiopatías.	35

Introducción. Las cardiopatías congénitas (CC) son las malformaciones congénitas más frecuentes suponiendo la primera causa de mortalidad infantil.

Objetivo. Determinar la asociación entre marcadores ecográficos medidos en el primer trimestre (ángulo de tres vasos, ángulo de cuatro cámaras, translucencia nucal (TN), índice de pulsatilidad del ductus venoso (IP DV) y regurgitación tricúspidea (RT)) y factores de riesgo materno fetales con el desarrollo de CC; así como describir rasgos epidemiológicos.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de tipo casos y controles sobre una muestra de gestaciones estudiadas en la ecografía del primer trimestre entre los años 2011-2022, de acuerdo a un protocolo estandarizado en el CHUC y Hospiten Rambla. Se clasificaron como casos a aquellas gestantes cuyos fetos desarrollaron alguna CC, confirmadas posteriormente en la autopsia o mediante pruebas de imagen postnatales.

Resultados. Se estudiaron 461 gestaciones, 38 de ellas con fetos diagnosticados de CC. De las 461 gestaciones, el 89,8% fueron recién nacidos vivos; siendo este porcentaje del 15,8% en los fetos con CC, debido a la gran incidencia de interrupción voluntaria del embarazo (IVE) en este grupo (73,7%). La medición de los marcadores ecográficos del primer trimestre como predictores de CC muestra una sensibilidad del 84,2% y una especificidad del 99,8%.

Conclusión. La medición del ángulo de tres vasos y el ángulo de cuatro cámaras, solos o combinados con la TN, el IP DV y la RT, son factores predictores útiles para el diagnóstico de las CC, siendo recomendable valorarlos en todas las gestantes independientemente de la existencia de factores de riesgo.

PALABRAS CLAVE: cardiopatía congénita, cribado primer trimestre, ángulo cuatro cámaras, ángulo tres vasos, diagnóstico prenatal

ABSTRACT

Background. Congenital heart diseases (CHD) are the most frequent congenital malformations, assuming the first cause of infant mortality.

Objective. To determinate the association between ultrasound markers measured in the first trimestre (three-vessel angle, four-chamber angle, nuchal translucency (NT), ductus venosus pulsatility index (PI DV) and tricuspid regurgitation (TR)) and maternal-fetal risk factors with the development of CHD; as well as describe epidemiological features.

Methods. Retrospective case-control study on a sample of pregnancies studied in the first trimestre ultrasound between the years 2011-2022, according to a standardized protocol at the CHUC and Hospiten Rambla. Those pregnant women whose fetuses developed some CHD, confirmed later in the autopsy or postnatal imaging tests, were classified as cases.

Results. A total of 461 pregnancies were studied, 38 of them with fetuses diagnosed with CHD. Of the 461 pregnancies, 89.8% were live newborns; this percentage being 15.8% in fetuses with CHD, due to the high incidence of voluntary termination of pregnancy (VTP) in this group (73.7%). The measurement of the ultrasound markers of the first trimester as predictors of CHD shows a sensitivity of 84.2% and a specificity of 99.8%.

Conclusions. The measurement of the three-vessel angle and the four-chamber angle, alone or combined with NT, IP DV and RT, are useful predictive factors for the diagnosis of CHD, and it is advisable to assess them in all pregnant women regardless of the existence of risk factors.

KEYWORDS: congenital heart disease, first trimester screening, four-chamber angle, three-vessel angle, prenatal diagnosis

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología y etiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las anomalías congénitas como los defectos estructurales o funcionales, incluidos trastornos metabólicos, que están presentes desde el nacimiento. Por tanto, las anomalías cardíacas congénitas se refieren a malformaciones anatómicas del corazón que ocurren durante el desarrollo del corazón fetal.

La cardiopatía congénita (CC), es la anomalía congénita más común al nacimiento, afectando aproximadamente a 6-8 de cada 1000 recién nacidos vivos (8). Asimismo, esta incidencia es aún mayor en las primeras semanas gestacionales; esto es debido a que fetos con ciertas CC complejas no llegan a nacer, bien porque la esta patología provoca la muerte fetal, manifestándose como un aborto espontáneo; o bien porque terminan en interrupciones voluntarias del embarazo (IVE).

La incidencia de CC también varía según la zona geográfica, siendo la descrita la correspondiente a países desarrollados. Así, se ha observado una incidencia mayor en países con mayor tasa de fertilidad (África subsahariana (Níger, Somalia, República Democrática del Congo, Malí...)). Esto se explica por dos aspectos: debido a la existencia de más nacimientos por unidad de población y debido al bajo nivel socioeconómico. El bajo nivel socioeconómico está íntimamente relacionado con una mayor dificultad de acceso al sistema de salud, mayor incidencia de infecciones maternas durante el embarazo no detectadas y tratadas, y menor desarrollo tecnológico que permita el diagnóstico prenatal de estas cardiopatías. **Anexo 1.** (16)

La etiología de las anomalías cardíacas es, en gran parte, desconocida. Solo en un 15% de los casos se logra determinar una causa subyacente (7).

Las CC pueden presentarse de manera aislada o formando parte de múltiples síndromes genéticos. Es más, la existencia de una cardiopatía congénita multiplica por 10 el riesgo de que el feto presente otra malformación congénita.

Los factores de riesgo que se han visto relacionados con el desarrollo de CC permiten clasificar como ‘población de alto riesgo’ a las gestantes que presenten alguno de estos factores. Aunque, paradójicamente, la mayor parte (90%) de las cardiopatías congénitas se diagnostican en ‘población de bajo riesgo’, esto es, sin presentar ningún factor (7). Los

factores de riesgo se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Factores de riesgo de cardiopatías congénitas (CC) (7)

<p>Factores de riesgo maternos</p> <ul style="list-style-type: none">• Diabetes Mellitus pregestacional (DMP). Se ha asociado con aumento de riesgo de miocardiopatía hipertrófica fetal asociada al hiperinsulinismo (13).• Obesidad, especialmente con IMC > 40.• Enfermedades autoinmunes con anticuerpos anti SSA-Ro y anti SSB-La, como ocurre en el Síndrome de Sjögren o Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Se ha asociado con riesgo de bloqueo auriculoventricular completo (13).• Exposición a fármacos teratogénos cardiacos. Litio, isotretinoína, misoprostol, fenobarbital, ácido valproico, IECA, ISRS, antagonistas de la vitamina K...
<p>Factores de riesgo fetales</p> <ul style="list-style-type: none">• Antecedentes familiares de CC• Cribado de la semana 11-14 con algún marcador ecográfico patológico, esto es, resultado del cribado de aneuploidías de alto riesgo sin prueba diagnóstica, sospecha de CC por ecografía, translucencia nucal aumentada (TN >p99), aumento de la pulsatilidad del ductus venoso (IP DV) y/o regurgitación tricúspidea (RT).• Cribado semana 20-24 con algún marcador de aneuploidía o malformación fetal asociada. Sobre todo si se detectan malformaciones extracardíacas, como el onfalocele o la hernia diafragmática.• Crosomopatías. El riesgo es del 25-30%, aunque depende del tipo de alteración cromosómica. Las crosomopatías suponen el 6 % de las CC.• Arritmias fetales• Hidrops fetal no inmune. El riesgo es del 15-20%• Crecimiento intrauterino restringido si existe exploración cardiaca incompleta o si se asocia a otras malformaciones.• Infección materna por TORCH, parvovirus B19 y coxsackie. La varicela y la rubéola se han relacionado con defectos estructurales cardiacos. Y el parvovirus se ha asociado con fallo cardíaco secundario a anemia severa y miocarditis.• Gestación gemelar monocorial. El riesgo es del 7%.• Tratamiento con AINEs de forma continuada en el tercer trimestre. Supone riesgo de restricción del ductus arterioso (DA).

TORCH: toxoplasma, varicela, sífilis, rubeola, citomegalovirus y herpes virus.

1.2 Tipos de cardiopatías congénitas

Los diferentes tipos de cardiopatías congénitas se pueden dividir en dos grupos, los defectos estructurales o de cuatro cámaras, y defectos de los grandes vasos.

Dentro del primer grupo destacan por su frecuencia y/o gravedad la comunicación interventricular (CIV), el canal atrioventricular, el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico y la anomalía de Ebstein. Esta última es debida a una implantación anormalmente baja de las valvas septal y posterior de la válvula tricúspide, dando lugar a un ventrículo derecho disminuido de tamaño y una aurícula derecha patológicamente dilatada.

En cuanto a los defectos de grandes vasos, destacan por su frecuencia la Tetralogía de Fallot (TOF) y la transposición de grandes vasos (TGV). La TOF se produce por la combinación de cuatro anomalías: estenosis pulmonar, comunicación interventricular grave, acabalgamiento de la arteria aorta e hipertrofia ventricular derecha que ocurren tras el nacimiento, produciendo una CC cianógena en el recién nacido por el paso de sangre la desoxigenada procedente del ventrículo derecho a la circulación sistémica por la arteria aorta.

1.3 Diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas

Las aurículas, los ventrículos, las conexiones venosas y los troncos arteriales están completamente formados a las 8 semanas de gestación (9). A esta edad gestacional, el eje cardiaco fetal está relativamente en la línea media y gira gradualmente hacia la izquierda hasta la semana 12, a partir de la cual, permanece estable, resultando en la fase final de la embriogénesis cardiaca (11).

De manera generalizada en todas las gestantes, la realización de tres ecografías prenatales (en la mayoría de los centros) se acompaña de mejores resultados perinatales. Las recomendaciones son las siguientes:

- Durante el primer trimestre o cribado combinado del primer trimestre, entre las semanas 11⁺⁰-13⁺⁶ está indicada la primera ecografía, cuyo objetivo es la confirmación de la viabilidad fetal, la estimación de la edad gestacional a partir de la longitud craneocaudal (LCC) y valoración de los marcadores ecográficos para aneuploidías. Dado que este periodo coincide con la fase final del proceso

de embriogénesis cardíaca, existe la posibilidad de ver anomalías en el desarrollo cardíaco en esta primera ecográfica.

- Durante el segundo trimestre, entre las semanas 18⁺⁰-21⁺⁶, se indica la ecografía del segundo trimestre o selectiva, teniendo esta unos objetivos diferentes a la anterior.
- Durante el tercer trimestre, entre las semanas 34⁺⁰-36⁺⁶, está indicada la última ecografía prenatal que tiene sus propios objetivos, principalmente valorar el correcto crecimiento fetal.

Centrándonos en la ecografía del primer trimestre, actualmente no existe un consenso por parte de las sociedades científicas (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), National Health Service in England (NHS), Organización Mundial de la Salud (OMS)) con respecto a las recomendaciones sobre la exploración cardíaca en primer trimestre (7) (15) (22). Independientemente de esto, la ecografía del primer trimestre es fundamental para el diagnóstico precoz de CC ya que permite observar mediante planos ecográficos la existencia de defectos estructurales, así como permite la medición de marcadores ecográficos clásicos que se han visto asociados al desarrollo de CC. Estos marcadores clásicos son:

- Translucencia nucal aumentada (TN >p99).
- Incremento de la pulsatilidad del ductus venoso (IP DV).
- Presencia de regurgitación de la válvula tricúspidea (RT).
- Ángulo de cuatro cámaras, y
- Ángulo de tres vasos.

Los primeros tres marcadores han sido comúnmente usados para el cribado de anomalías cromosómicas en el primer trimestre y se ha demostrado también su utilidad como marcadores independientes de CC (4).

Ante una sospecha una CC en el periodo prenatal, debemos establecer sus características y determinar si es un defecto aislado o si está asociado con otra condición (un 25-45% de fetos con CC tienen anomalías extracardiacas asociadas). Los pasos a seguir incluyen un ecocardiograma fetal detallado, una ecografía morfológica detallada

y una evaluación genética, ya que la cardiopatía congénita se comporta como un marcador de riesgo de anomalías genéticas (7).

1.4 Pronóstico actual de las cardiopatías congénitas

La cardiopatía congénita repercute directamente sobre la supervivencia, desarrollo y crecimiento infantil. La intensidad de esta repercusión viene dada por el retraso del diagnóstico y/o tratamiento, así como por la gravedad de la cardiopatía diagnosticada.

En cuanto al impacto sobre el desarrollo, se ha documentado que, debido a la hipoperfusión crónica de ciertas áreas cerebrales durante la vida prenatal causadas por la cardiopatía, se originan secuelas neurológicas que afectan al neurodesarrollo normal (9). Un estudio que refuerza este hecho es el publicado por M. Brossard-Racine et al. en 2014 (10). En este estudio observacional de casos y controles, se les realizó una resonancia magnética a los fetos en la misma semana gestacional, donde se observó una diferencia significativa en cuanto a la presencia de anomalías cerebrales, siendo la tasa del 23% en el grupo de fetos con CC, y del 1,5% en el grupo control (10). En el grupo problema, el hallazgo más común fue el aumento de los espacios del líquido cefalorraquídeo secundario a la reducción del volumen cerebral.

En cuanto al impacto sobre la supervivencia, la CC sigue siendo el grupo de anomalías congénitas que más contribuye en la mortalidad infantil en el primer año de vida. Con todo, en el momento actual, alrededor del 15% de los pacientes diagnosticados prenatalmente fallecerán antes de la adolescencia (7).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es determinar si la valoración ecográfica del ángulo de cuatro cámaras y del ángulo de tres vasos es útil para el diagnóstico prenatal precoz de las cardiopatías congénitas.

Los objetivos secundarios son:

- a- Establecer los rangos de normalidad del ángulo de tres vasos y de cuatro cámaras en fetos sanos de nuestra población.

- b- Analizar el valor de los marcadores clásicos de CC considerados en la ecografía del primer trimestre (translucencia nucal (TN), índice de pulsatilidad del ductus venoso (IP DV) y regurgitación tricúspidea (RT)) como factores de riesgo o predictores de la presencia de cardiopatías congénitas.
- c- Valorar la existencia de factores de riesgo maternos asociados con el desarrollo de cardiopatías congénitas, y
- d- Determinar la utilidad de los marcadores clásicos del primer trimestre junto con los ángulos de tres vasos y cuatro cámaras como predictores de la presencia de cardiopatías congénitas.

3. HIPÓTESIS

La hipótesis del trabajo es la existencia de una fuerte asociación entre los marcadores ecográficos de cardiopatías congénitas medidos en el primer trimestre, tanto los clásicos como el ángulo de cuatro cámaras y el ángulo de tres vasos, con la presencia de cardiopatías congénitas.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional, analítico y de tipo caso-control en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) y en el Hospital Universitario Hospiten Rambla.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias y los datos de los pacientes han sido manejados por la alumna, previamente dissociados de sus datos personales identificativos. Este proceso se ha realizado respetando la intimidad y confidencialidad de los pacientes. Todas las pacientes dieron su consentimiento por escrito.

4.2 Población de estudio

De un registro de 5000 pacientes gestantes que acudieron a consulta en cualquiera de los dos hospitales para la realización del cribado del primer trimestre entre julio del 2011 y julio del 2022, se recogieron 38 fetos con cardiopatías congénitas, y se seleccionaron aleatoriamente 12 fetos sanos para cada caso.

Con respecto a la clasificación de los fetos en grupo caso o control, se consideraron controles a los fetos con hallazgos ecográficos normales durante los tres trimestres de gestación y exploración cardiopulmonar normal antes del alta hospitalaria tras el nacimiento. Y, por el contrario, se consideraron casos a aquellos en los que se visualizaron hallazgos ecográficos correspondientes con anomalías estructurales cardíacas persistentes en las ecografías del segundo y tercer trimestre. La confirmación de las cardiopatías se basó en la autopsia o mediante pruebas de imagen postnatales.

Criterios de inclusión: se consideraron objeto de estudio solo las gestaciones únicas activas con longitud cráneo caudal (LCC) entre 45 y 84 mm y con edad gestacional entre 11⁺⁰ y 13⁺⁶ semanas.

Criterios de exclusión: no se incluyeron en el estudio las gestantes en las que el feto fue diagnosticado de cardiopatía congénita menor, tales como las comunicaciones interventriculares leves, ni los casos en los que se perdió el seguimiento de la gestante y no se pudo conocer el desenlace.

No se consideraron criterio de exclusión las anomalías cromosómicas, así como tampoco fueron excluidos los éxitus intrauterinos ni las interrupciones voluntarias del embarazo (IVE).

4.3 Variables estudiadas

Se han analizado las características maternas y los resultados perinatales obtenidos de la base de datos del programa Astraia ® software para el control de la gestación de los Departamentos de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Canarias y de Hospiten Rambla, respectivamente, accediendo a la historia clínica del embarazo, visitas gestacionales, hoja de parto y al informe de alta materna y neonatal. La información fue almacenada de forma anonimizada en una hoja de Excel.

Tabla 2. Variables maternas y fetales estudiadas

Características maternas	Características fetales
<p>Antecedentes personales: hábito tabáquico, diabetes pregestacional (DMP), antecedentes familiares de cardiopatía congénita (AFCC)</p> <p>Características sociodemográficas: edad y etnia materna</p> <p>Características antropométricas: índice de masa corporal (IMC)</p> <p>Infección materna durante la gestación</p>	<p>Características ecográficas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Longitud cráneo caudal (LCC) • Edad gestacional (EG) • Frecuencia cardiaca fetal (FCF) • Translucencia nucal (TN) • Hueso nasal (HN) • Regurgitación tricúspidea (RT) • Índice de pulsatilidad del ductus venoso (IP DV) • Ángulo tres vasos (ANG 3V) • Ángulo de cuatro cámaras (ANG 4C) <p>Características perinatales: vía de finalización de la gestación (vaginal o cesárea), instrumentación (fórceps o ventosa), resultado de la gestación (nacido vivo o muerto) y presencia de cardiopatía congénita.</p>

La obtención de las variables ecográficas fetales se realizó en la ecografía del primer trimestre. El estudio ecográfico fue realizado por un único especialista en Obstetricia y Ginecología subespecializado en el Área de Medicina Fetal con todos los certificados de la Fetal Medicine Foundation (Fundación de Medicina Fetal con sede en Reino Unido) y con amplia experiencia en ecografía. Las exploraciones fueron realizadas con un ecógrafo de alta gama (General Electric *Voluson E8*® y *Toshiba Aplio 500* ®) por vía abdominal y, transvaginal, en caso de que el abordaje por la anterior vía no fuera concluyente. Las ecografías abdominales se realizaron utilizando un transductor lineal de 3-7,5 MHz. En los casos en los que se necesitara completar la ecografía por vía vaginal se utilizó una sonda de 3-9 MHz.

Esta evaluación se realizó de forma rutinaria utilizando el mismo protocolo de ultrasonido (bidimensional y Doppler). En primer lugar, se comprobó la presencia de una gestación activa, visualización de la anatomía del útero y ovarios, y la visualización de las principales estructuras fetales (cabeza, cerebro, estómago, abdomen, vejiga y extremidades). Además, se realizó la medición de la longitud cráneo caudal (LCC), la translucencia nucal (TN), el hueso nasal (HN) y el índice de pulsatilidad del ductus

venoso (IP DV). La exploración cardiaca consiste en realizar 5 cortes axiales desde el abdomen superior hasta el mediastino fetal realizando un recorrido con el transductor en sentido caudo-cefálico: abdomen superior, cuatro cámaras (4C), tracto de salida de ventrículo izquierdo (VI) y ventrículo derecho (VD), y el corte tres vasos-tráquea (3VT).

Figura 1.

1) Corte abdomen superior

Permite conocer la presentación y posición del feto dentro del útero y la determinación de la posición de las estructuras del abdomen superior y la posición de las estructuras torácicas.

2) Corte 4 cámaras (4C)

Se trata de un corte axial del tórax en el que se deben visualizar las cuatro cámaras cardiacas, la columna vertebral a las 6 en punto y el ápex cardiaco en la parte superior izquierda del tórax. Permite valorar la FC, existencia de derrame pericárdico, cámaras auriculares, cámaras ventriculares y la unión A-V y válvulas A-V. En este plano se mide el ángulo cuatro cámaras, el cual es el ángulo que se forma entre la línea que traza el eje largo del corazón y la línea que divide el tórax en dirección anteroposterior. También permite ver la presencia de regurgitación tricúspidea mediante la técnica Doppler color.

3) Corte tracto de salida del ventrículo izquierdo

Permite comprobar la salida de la arteria aorta desde el VI.

4) Corte tracto de salida del ventrículo derecho

Permite comprobar la salida de la arteria pulmonar desde el VD. La arteria pulmonar, al contrario que la aorta, presenta una dirección derecha a izquierda, tiene un trayecto cruzado y pasa por encima de la raíz aórtica.

5) Corte tres vasos-tráquea (3VT)

La vista 3 VT se obtuvo inclinando la sonda desde la vista 4 cámaras hacia la cabeza fetal, obteniendo un corte axial donde se visualizan los tres grandes vasos (arteria pulmonar, arco aórtico y vena cava superior), así como su tamaño y dirección del flujo. Permite ver, de izquierda a derecha en el corte transversal: arteria pulmonar, el arco aórtico y la vena cava superior. La arteria pulmonar y el arco aórtico confluyen en forma de V, formando un ángulo que denominamos ángulo de tres vasos.

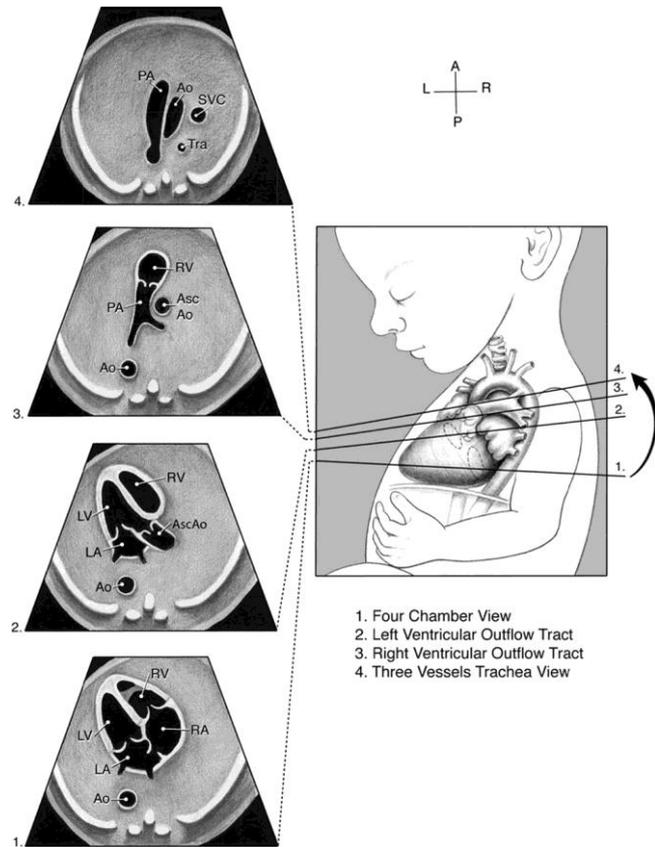


Figura 1.1. Planos ecográficos en la evaluación cardíaca. En: Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 May 27;129:2183-242.

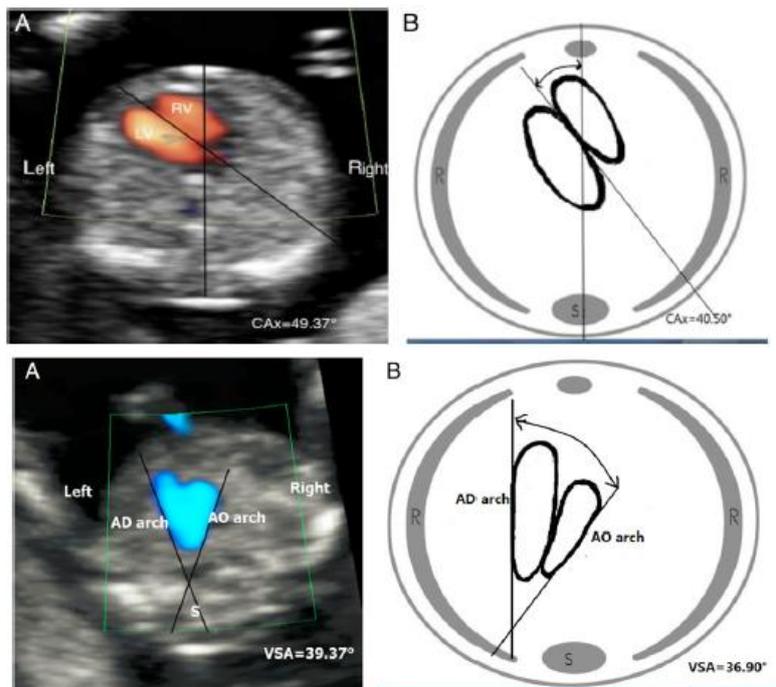


Figura 1.2. Medición del ángulo cuatro cámaras (arriba) y el ángulo tres vasos (abajo). En: Contribution of the Fetal Cardiac Axis and V-Sign Angle in First-Trimester Screening for Major Cardiac Defects. *J Ultrasound Med*. 2019 May;38:1179-1187.

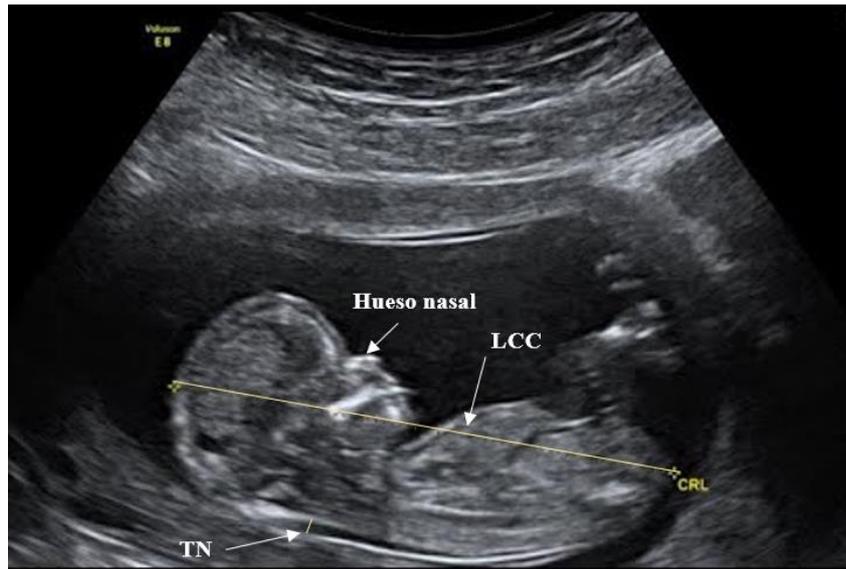


Figura 1.3. Medición del hueso nasal (HN), longitud cráneo caudal (LCC) y translucencia nucal (TN).

4.4 Análisis estadístico de los datos

Una vez completada la inclusión de los pacientes, sus datos fueron recogidos en la tabla Excel. La información descriptiva de las variables categóricas se mostró con frecuencias y porcentajes, y las variables continuas con media y desviación típica, salvo aquellas variables que no seguían una distribución de Gauss (test de Kolmogorov-Smirnov) que fueron presentadas mostrando su mediana y el intervalo de rango intercuartílico.

La comparación de las diferentes variables frente a los grupos definidos por presencia o no de cardiopatías, así como por el tipo de gestación, se realizó para las variables categóricas con el test de la chi-cuadrado (en las tablas de 2x2 el test exacto de Fisher), y la t-student y ANOVA para variables continuas gaussianas y U-Mann Whitney o H-Kruskal Wallis para las variables ordinales no paramétricas.

Para la creación de modelos predictivos de la presencia de cardiopatías a partir de la información del primer trimestre se aplicó regresión logística utilizando para seleccionar las variables el método de Wald hacia delante. Se mostraron los odds ratio y sus intervalos de confianza al 95% y se construyeron las curvas ROC correspondientes, mostrando el área bajo dicha curva. El punto de corte óptimo para la probabilidad predictiva se realizó con el criterio del índice de Youden, mostrando su sensibilidad y especificidad, así como su valor predictivo positivo y negativo.

Todos los análisis fueron llevados a cabo con el SPSS v.25 (IBM SPSS Statistics) y Med-
Calc v 20.218, considerando que los resultados son significativos cuando p-valor es me-
nor a 0,05.

4.5 Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones del estudio es la posibilidad de debut tardío de cardiopatías con-
génitas tras el nacimiento, no detectadas o indetectables prenatalmente. Esto puede ocu-
rrir fundamentalmente en anomalías leves que no repercutan clínicamente. Sin embargo,
esto es poco frecuente en las anomalías más graves, que suelen mostrar malformaciones
estructurales observables en la exploración ecográfica y repercusión clínica acompañante.

Otra limitación es el hecho de que el procedimiento ecográfico haya contado con un solo
operador en su realización. Sin embargo, al tratarse la ecografía de una prueba operador-
dependiente, esta limitación repercute en una homogenización de los datos de la muestra
y la disminución de las limitaciones supeditadas a la experiencia y entrenamiento del
operador, permitiendo extrapolar las conclusiones de este trabajo a un contexto clínico
con un personal con la formación especializada para aplicar el protocolo a estudio.

5. RESULTADOS

La muestra final del estudio fue de 461 gestaciones únicas; 38 de ellas con diagnóstico de
cardiopatía congénita (8,2%) y 423 de ellas, sanas (91,8%). De las 456 gestaciones
inicialmente incluidas en el grupo control, 33 fueron excluidas debido al desconocimiento
del desenlace por la pérdida del seguimiento

5.1 Resultados de la gestación en función del grupo de estudio

La **Tabla 3** muestra los resultados de la gestación en función del grupo de estudio. Un
total 414 gestaciones llegaron a término (89,8%), 11 (2,4%) fueron muertes intrauterinas
y 36 pacientes (7,8%) se acogieron a la Ley de Interrupción Voluntaria de la Gestación
(ILE), supuesto 15B (por enfermedad grave fetal antes de la semana 22 de gestación). En
cuanto a los recién nacidos vivos, la mayoría (63,8%) presentaron un parto eutócico.

Con respecto al grupo de fetos con diagnóstico de cardiopatía congénita, 28 de ellos
(73,7%) fueron gestaciones interrumpidas voluntariamente. A su vez, 4 fetos de este

mismo grupo (10,5%) fueron muertes intrauterinas y 6 (15,8%) de ellos fueron recién nacidos vivos mediante parto eutócico.

Todos los fetos diagnosticados de alguna anomalía cromosómica, un total de 13 (2,8%), fueron gestaciones interrumpidas voluntariamente, padeciendo 8 de ellas (61,5%) alguna cardiopatía congénita.

Tabla 3. Resultados de la gestación en función del grupo de estudio.

	Cardiopatías		p-valor	OR (IC95%)	Total (N=461)
	Si (N=38)	No (N=423)			
RN vivo, n (%)	6 (15,8)	408 (96,5)	< 0,001		414 (89,8)
Eutócico	6 (15,8)	258 (61,0)			
Instrumental	-	68 (16,1)			264
Cesárea	-	82 (19,4)			(57,3)
Muerte intrauterina, n (%)	4 (10,5)	7 (1,7)	<0,001	38,9 (8,9; 168,9)	11 (2,4)
ILE	28 (73,7)	8 (1,9)	< 0,001	108,8 (27,4; 431,5)	36 (7,8)
Anomalía cromosómica, n (%)	8 (21,1)	5 (1,2)	-	-	13 (2,8)



Figura 2. Diagrama de sectores que muestra los resultados de las gestaciones en función del grupo de estudio.

Dentro del grupo caso, 19 fetos (50%) presentaron cardiopatías de tipo cuatro cámaras, 17 (45%) de grandes vasos o complejas y 2 (5%) de otros tipos. En **Anexo 2** se muestran todos los casos detectados con sus características principales (marcadores ecográficos del primer trimestre, resultado de la gestación y tipo de cardiopatía congénita). Y en el **Anexo 3**, las cardiopatías diagnosticadas correspondientes a cada grupo.

5.2 Características maternas y fetales en función del grupo de estudio

En la **Tabla 4** se muestran las variables maternas en función de la presencia o no de cardiopatías congénitas.

Valorando la presencia de los factores de riesgo anteriormente descritos, se detectó al menos uno de ellos, en 11 de las 38 gestaciones del grupo caso (28,9%); siendo 8 de ellos cromosomopatías, un antecedente familiar de CC, una infección materna por parvovirus y uno con marcadores del primer trimestre alterados (TN $p > 99$, IP DV reverso). En cambio, en el grupo control, se detectó al menos uno de estos factores de riesgo en 71 casos (16,7%). Esto es, de las 461 gestaciones, 82 presentaban algún factor de riesgo, estando la mayoría presentes en las gestaciones sanas (86,6%).

La edad media de las madres gestantes fue de 33 años, encontrándose la mayor parte de ellas, un 61%, entre los 30 y los 40 años. Se observó un ligero aumento de la edad media materna en fetos con CC con respecto a la de los fetos sin CC, con OR 1,05 (IC95% 0,99;1,12) y p-valor 0,121; por lo tanto, no existió asociación estadística entre la edad materna y presencia de CC.

El índice de masa corporal (IMC) medio de las madres gestantes observado fue de 27,3, siendo ligeramente mayor en gestantes con fetos sin CC (27,5) frente a las gestantes con fetos del grupo caso (25,1), con OR 0.93 (IC 95% 0,87;0,99) y p-valor 0.021, mostrando asociación inversa débil con el evento. La mayor parte de las gestantes presentaron normopeso (IMC < 25), independientemente del grupo de estudio al que pertenecieran (un 63% en el grupo caso y un 43% en el grupo control).

En cuanto a otras variables recogidas, de las 38 gestantes fumadoras (8,2%), 3 (7,9%) tuvieron fetos diagnosticados de CC. Por otra parte, de todas las gestantes incluidas en el estudio, 7 (1,5%) presentaban diabetes mellitus pregestacional (DMP) y ninguno de sus fetos fueron diagnosticados de CC. A su vez, de las 8 gestantes que presentan algún antecedente familiar de CC (AFCC), solo una de ellas tuvo un feto con diagnóstico de esta patología. Por último, 3 de todas las gestantes (0,6%) tenían enfermedades autoinmunes con anticuerpos anti-Ro o anti-La positivos, una de ellas con síndrome de Sjögren primario, otra con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y una tercera con enfermedad autoinmune indiferenciada. Ninguna de las gestantes estuvo expuesta durante

el embarazo a fármacos teratogénicos conocidos. Hay que añadir que 4 fetos estuvieron expuestos a infección materna (2 gestantes infectadas por Citomegalovirus y 2 gestantes infectadas por Parvovirus B19), presentando dos de ellas fetos con CC. Sin embargo, la asociación de este factor no fue valorable por la escasez de casos.

Ninguna de estas variables maternas estudiadas (tabaquismo, diabetes mellitus pregestacional, antecedentes familiares de CC, enfermedad autoinmune con anticuerpos anti-Ro o anti-La positivos) mostró asociación estadística con el desarrollo de cardiopatía congénita.

En cuanto a variables fetales, la LCC media observada fue de 64.4 mm. Se observó una LCC media mayor en fetos sin CC (64,7mm) frente a los fetos con CC (61,1mm) con OR 0,90 (IC 95% 0,85-0,96) y p-valor 0.014, mostrando una asociación inversa débil con el evento estudiado. Por otra parte, la edad gestacional media fue de 12,6 semanas, siendo similar en ambos grupos.

Con respecto a los marcadores del primer trimestre, el percentil de la translucencia nucal (TN percentil) en el grupo caso mostró valores medios significativamente superiores (79,6%) en comparación al grupo control (45,5%) con p-valor <0,001. La ausencia/hipoplasia de hueso nasal se mostró en 12 fetos con CC (31,6%); en cambio solo se mostró en 7 fetos del grupo control (1,7%), con OR 27,4 (IC95% 9,9;75,5), esto es, la presencia de hueso nasal anormal supone un riesgo 27 veces mayor de presentar CC que de no presentarla. Por otra parte, 16 fetos del grupo caso (42,1%) presentaban regurgitación tricuspídea (RT) frente a 6 fetos del grupo control (1,4%), hallando en este caso un riesgo 50 veces mayor de CC ante la presencia de regurgitación tricuspídea (50,5 (IC95% 18,0;141,8). Lo mismo ocurre con el índice de pulsatilidad del ductus venoso (IP DV), revelando un aumento significativo de sus valores en los fetos del grupo caso, con OR de 353,1 (IC95% 77.7;1605,1). Por último, en cuanto a las dos variables que incitan la realización de nuestro estudio, se mostró un aumento del valor del ángulo de 4 cámaras (ANG 4C) en fetos con CC, mostrando un valor medio de 57,9°; siendo significativamente menor en los fetos sin CC, 45,8°. Lo mismo ocurre con el ángulo de 3 vasos (ANG 3V), habiendo encontrado en este caso, valores inferiores en fetos con CC (36,1°) frente a fetos sin CC (39,4°). Se definió el valor normal del ángulo de cuatro cámaras y de tres vasos como aquellos valores encontrados entre el percentil 5 y el percentil 95 en nuestra muestra del grupo control, siendo (38, 55] el valor normal del ángulo cuatro cámaras y (28- 53] el valor normal del ángulo de tres vasos.

Todos los marcadores ecográficos del primer trimestre mostraron asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de CC.

Tabla 4. Características fetales y maternas en función del grupo de estudio.

	Cardiopatías		p-valor	OR (IC95%)	Total (N=461)
	Si (N=38)	No (N=423)			
Características maternas					
Edad materna (años)	34,8 ± 5,1	33,3 ± 5,6	0,121	1,05 (0,99; 1,12)	33,4 ± 5,5
Edad, n (%)					
≤ 30	6 (16)	117 (28)	0,276		123 (27)
(30, 40]	27 (71)	253 (60)	0,115	2,08 (0,84; 5,18)	280 (61)
> 40	5 (13)	53 (12)	0,332	1,84 (0,54;6,30)	58 (12)
IMC materno (kg/m2)	25,1 ± 4,6	27,5 ± 6,4	0,027	0,93 (0,87; 0,99)	27,3 ± 6,3
IMC, n (%)					
Normopeso (< 25)	24 (63)	181 (43)	0,035		205 (45)
Sobrepeso	9 (24)	118 (28)	0,575	(0,258; 1,281)	127 (27)
Obesidad (≥ 30)	5 (13)	124 (29)	0,304	(0,113; 0,819)	129 (28)
Tabaco, n (%)	3 (7,9)	35 (8,3)	0,935	0,95 (0,28; 3,25)	38 (8,2)
Diabetes previa, n (%)	-	7 (1,7)	0,915	-	7 (1,5)
Diabetes gestacional, n (%)		31 (7,3)	0,096	-	31 (6,7)
AFCC, n (%)	1 (2,6)	7 (1,7)	0,659	1,61 (0,19; 13,41)	8 (1,7)
Patología autoinmune	-	3	-	-	3 (0,7)
Infección materna*, n (%)	2 (5,3)	2 (0,5)	-	-	4 (0,9)
Características fetales					
Edad gestacional	12,6 ± 0,7	12,7 ± 0,4	0,495	0,77 (0,36; 1,64)	12,6 ± 0,4
Longitud cráneo caudal (mm)	61,1 ± 8,5	64,7 ± 5,6	0,014	0,90 (0,85; 0,96)	64,4 ± 5,9
Frecuencia cardiaca fetal (lpm)	161,2 ± 10,6	159,1 ± 5,9	0,241	1,05 (0,99; 1,10)	159,3 ± 6,4
Translucencia nucal	3,43 ± 1,98	1,79 ± 0,56	<0,001	3,28 (2,26; 4,75)	1,92 ± 0,90
percentil (%)	79,6 ± 27,9	45,5 ± 26,3	< 0,001	1,05 (1,04; 1,07)	48,3 ± 28,1
MoM TN	1,51 ± 0,88	1,08 ± 0,29	0,005	4,58 (1,26; 16,70)	1,08 ± 0,30
Hueso nasal ausente, n (%)	12 (31,6)	7 (1,7)	<0,001	27,4 (9,9; 75,5)	19 (4,1)
Regurgitación tricuspídea, n (%)	16 (42,1)	6 (1,4)	< 0,001	50,5 (18,0; 141,8)	22 (4,8)
Índice de pulsatilidad del ductus venoso	1,50 ± 0,44	1,02 ± 0,18	<0,001	353,1 (77,7; 1605,1)	1,05 ± 0,25
Ángulo de cuatro cámaras	57,9 ± 11,3	45,8 ± 5,5	<0,001	1,23 (1,16; 1,30)	46,8 ± 7,0
Ángulo de tres vasos	36,1 ± 5,8	39,4 ± 7,4	0,008	0,94 (0,89; 0,98)	39,1 ± 7,4
Crosomopatías, n (%)	8 (21,1)	5 (1,2)			13 (2,8)

*Infección por TORCH (Toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes simple y VIH), Parvovirus B19 y virus Coxsackie.

IMC: Índice de masa corporal; AFCC: antecedentes familiares de cardiopatía congénita.

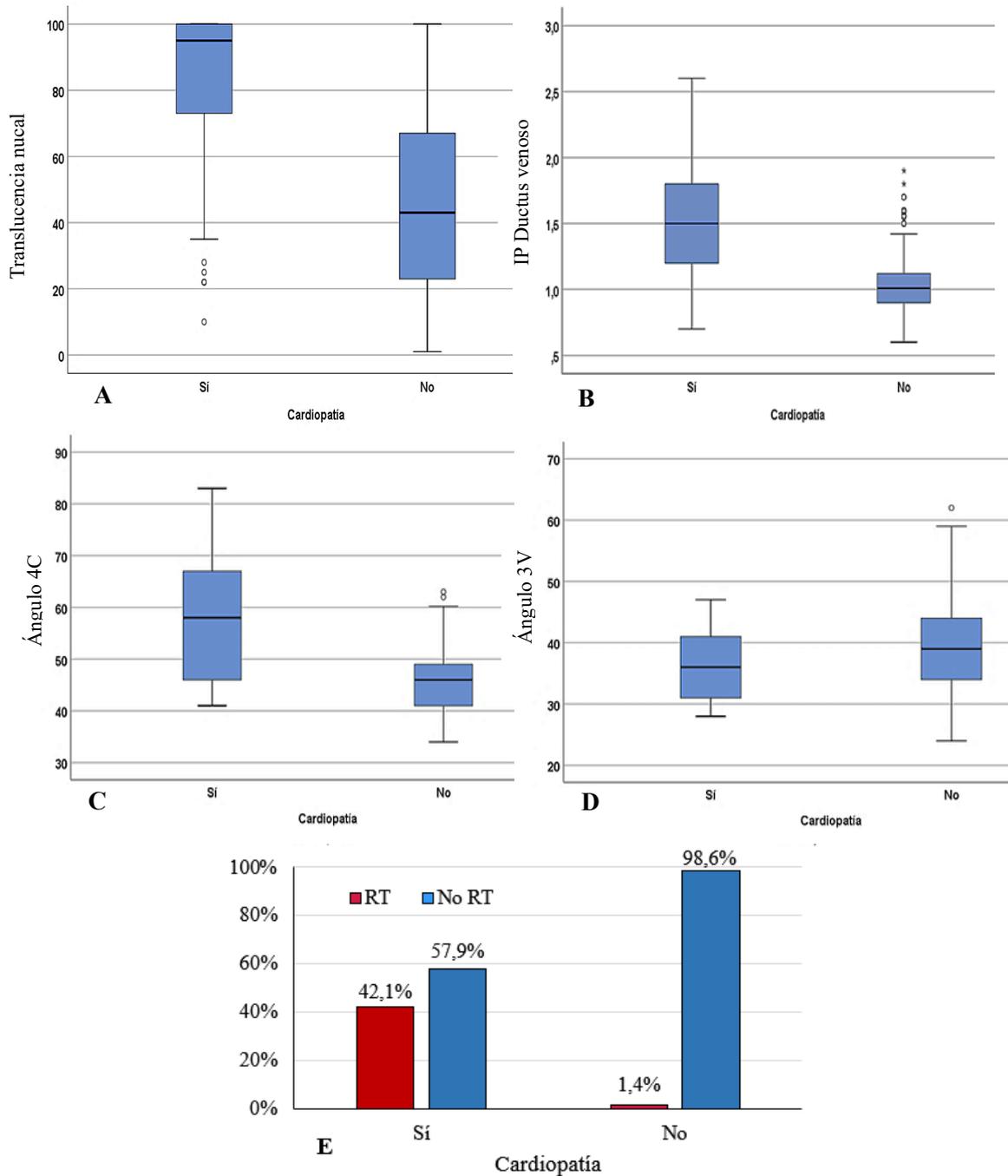


Figura 3. Diagrama de cajas donde se muestra los valores de TN percentil (A), IP DV (B), ángulo cuatro cámaras (C) y ángulo de tres vasos (D) en función del grupo de estudio. Gráfica de barras donde se muestra la presencia de regurgitación tricúspidea (RT) en función del grupo (E) de estudio.

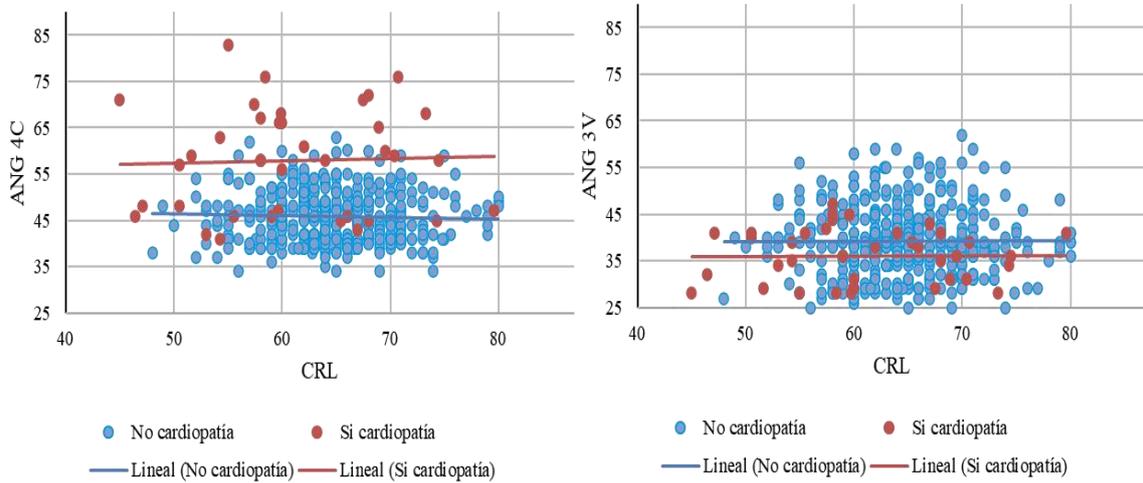


Figura 4. Gráfico de dispersión del ángulo 4 cámaras (izquierda) y ángulo de tres vasos (derecha) con respecto a la longitud cráneo caudal (LCC) en función del grupo de estudio.

Con el fin de establecer el punto de corte óptimo de las variables ángulo de cuatro cámaras y ángulo de tres vasos para la probabilidad predictiva de cardiopatía congénita se calculó el índice de Youden. En el ángulo de cuatro cámaras el punto óptimo es $>55^\circ$ con una sensibilidad de 63.2% y especificidad del 96,5%. En el ángulo de tres vasos el punto óptimo es de $<42^\circ$, con una sensibilidad del 84,2% y una especificidad del 36,2%. Se construyeron las curvas ROC correspondientes, mostradas en la **Figura 5**.

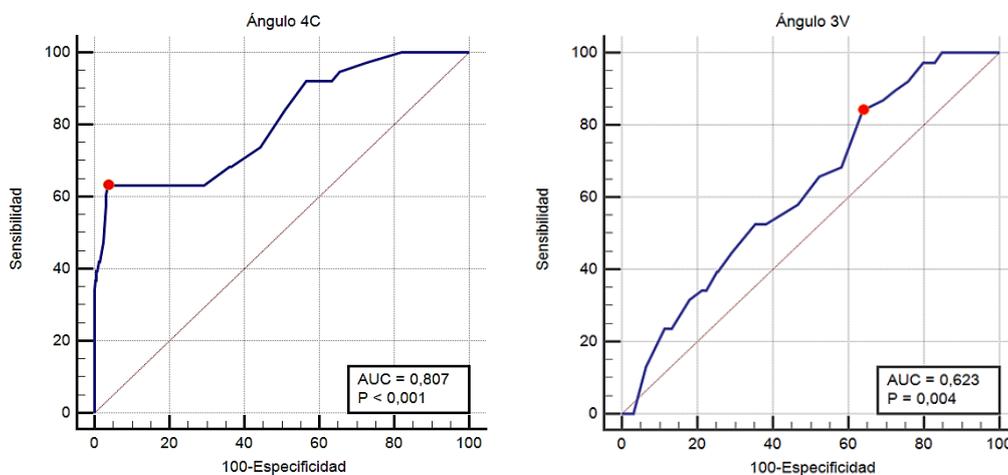


Figura 5. Curvas ROC con punto de corte óptimo señalado en rojo para el ángulo cuatro cámaras y tres vasos.

Se realizó un test de ANOVA mostrando diferencias significativas de los valores de los ángulos tres vasos y cuatro cámaras entre los dos grupos de cardiopatías y el grupo sin cardiopatías, realizando posteriormente una comparación múltiple, observando que el ángulo tres vasos solo mostró diferencias significativas entre los grupos de grandes vasos o compleja y la ausencia de cardiopatía. **Tabla 5.**

Tabla 5.1 Test de ANOVA

	Tipo de cardiopatía		No cardiopatía (N =423)	p-valor
	Cuatro cámaras y otras (N = 19)	Grandes vasos o compleja (N = 17)		
Ángulo 4C	54,4 ± 9,4	62,3 ± 12,3	45,8 ± 5,5	<0,001
Ángulo 3V	36,7 ± 5,8	35,4 ± 6,0	39,4 ± 7,4	0,025

Tabla 5.2 Comparaciones múltiples (Scheffe)

			Diferencia de medias (I-J)		Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
			s.e.			Límite inferior	Límite superior
ANG 4C	No Cardiopatía	Cuatro cámaras y Otras	-8,566	1,353	,000	-11,22	-5,91
		Grandes vasos o compleja	-16,480	1,497	,000	-19,42	-13,54
		Cuatro cámaras y Otras	-7,913	1,974	,000	-11,79	-4,03
ANG 3V	No Cardiopatía	Cuatro cámaras y Otras	2,747	1,636	,094	-,47	5,96
		Grandes vasos o compleja	4,002	1,810	,028	,45	7,56
		Cuatro cámaras y Otras	1,255	2,387	,599	-3,44	5,95

5.3 Análisis de regresión logística

Para la creación de modelos predictivos de la presencia de cardiopatías a partir de la información del primer trimestre se aplicó regresión logística utilizando para seleccionar las variables el método de Wald hacia delante. Se mostró los Odds Ratio y sus intervalos de confianza al 95% y se construyeron las curvas ROC correspondientes, mostrando el área bajo dicha curva. El punto de corte óptimo para la probabilidad predictiva se realizó con el criterio del índice de Youden, mostrando su sensibilidad y especificidad, así como su valor predictivo positivo y negativo.

Se incluyó en una regresión múltiple las variables significativas que individualmente se relacionaron con cardiopatía congénita, estas son los marcadores ecográficos del primer trimestre. En primer lugar, se muestran los resultados de la regresión que incluye el ángulo de tres vasos y cuatro cámaras (**Tabla 6.1**); y en segundo lugar, incluyendo estos ángulos junto a los marcadores ecográficos clásicos (regurgitación tricuspídea (RT), índice de pulsatilidad del ductus venoso (IP DV) y la translucencia nucal (TN percentil). **Tabla 6.2**

Tabla 6.1 Regresión logística utilizando los ángulos tres vasos y cuatro cámaras, y su curva ROC correspondiente.

	B	Error estándar	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
					Inferior	Superior
ANG4C	,208	,030	,000	1,231	1,161	1,305
ANG3V	-,070	,032	,029	,932	,875	,993
Constante	-10,232	1,885	,000	,000		

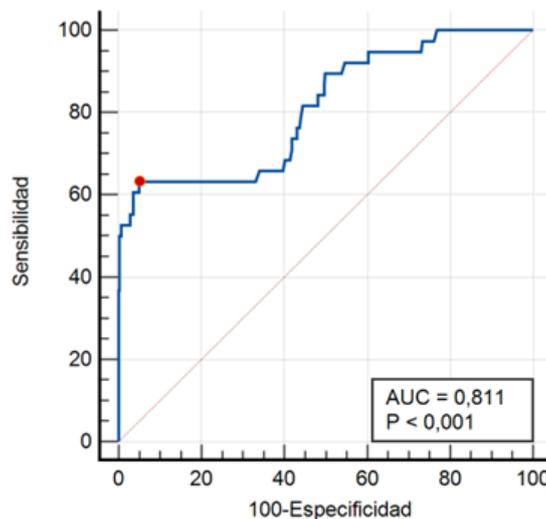
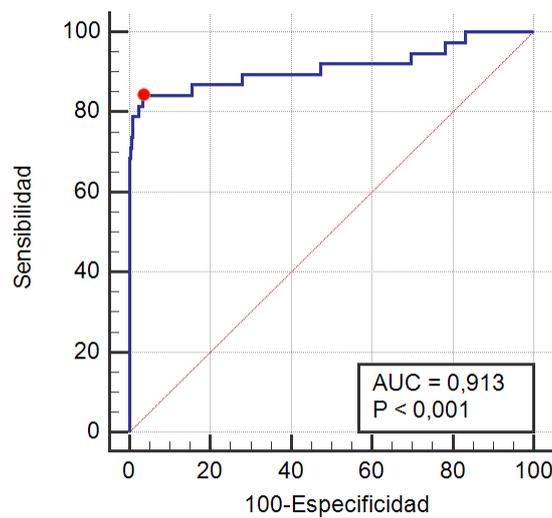


Tabla 6.2. Regresión logística utilizando los marcadores del primer trimestre de predicción de cardiopatía y su curva ROC correspondiente.

	B	s.e.	p-valor	OR	95% C.I. para OR	
					Inferior	Superior
RT	2,181	0,779	0,005	8,852	1,925	40,710
IP DV	3,016	0,880	0,001	20,409	3,636	114,573
TN percentil	0,031	0,011	0,003	1,032	1,010	1,054
ANG4C	0,163	0,036	<0,001	1,177	1,097	1,263
ANG3V	-0,044	0,044	0,313	0,957	0,879	1,042
Constante	-	2,811	<0,001	0,000		
	14,768					



El área bajo la curva ROC de la regresión logística de los marcadores del primer trimestre es de 0,913 (IC_{95%} 0,88; 0,94; $p < 0,001$). El punto de corte óptimo según el criterio del índice de Youden es $> 12,41\%$, con una sensibilidad del 84,2% y una especificidad del 96,5%. Si la prevalencia fuese del 1%, el valor predictivo positivo es del 19,3% (IC_{95%} 12,5; 28,7) y el valor predictivo negativo del 99,8% (IC_{95%} 99,7; 99,9). Esto es, si la p es menor o igual a 12,41% al realizar una prueba de cribado en el primer trimestre con estos marcadores ecográficos, la probabilidad de que un feto no presente alguna cardiopatía congénita sería del 99,8%.

6. DISCUSIÓN

Nuestro estudio demostró que la presencia del ángulo de cuatro cámaras (ANG 4C) y el ángulo de tres vasos (ANG 3V) fetal alterado, medidos en la ecografía del primer trimestre de gestación, supone un incremento de riesgo para la aparición de cardiopatía congénita. La sensibilidad y especificidad del ángulo de cuatro cámaras cuando este es mayor de 55° (punto óptimo de corte calculado según el índice de Youden), fue de 63,2% y 96,5%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad del ángulo de tres vasos cuando este es menor de 42° (punto óptimo de corte calculado según el índice de Youden) fue de 84,2% y 36,2%, respectivamente. Otros factores observables en la ecografía del primer trimestre cuya aparición también demostró incrementar el riesgo de aparición de CC fueron la translucencia nucal aumentada (TN percentil), el índice de pulsatilidad del ductus venoso aumentado (IP DV) y la presencia de regurgitación tricúspidea (RT). La realización de una prueba de cribado de CC en el primer trimestre que incluya estos marcadores (TN percentil, IP DV, RT, ANG 3V y ANG 4C) mostraría una sensibilidad de 84,2%, una especificidad del 96,5% y, asumiendo una prevalencia del 1% (como la descrita en la literatura), un valor predictivo positivo de 19,3%, y un valor predictivo negativo de 99,8%.

El diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas es fundamentalmente ecográfico. Actualmente, dado que la exploración ecográfica del primer trimestre es precisamente la que más ha evolucionado en los últimos años, las posibilidades diagnósticas superan a las de años previos (7). La ecografía del primer trimestre ha demostrado detectar defectos estructurales mayores fetales en múltiples estudios (17), siendo una técnica insustituible y la mejor herramienta para el diagnóstico prenatal de las CC. El estudio realizado por González et al. en el año 2019 demuestra este hecho mediante la comparación de los diagnósticos individuales ecográficos prenatales y su correspondiente diagnóstico por autopsia definitivo. En este estudio, se demostró que en el 90,4% de los casos coincide el diagnóstico prenatal con el diagnóstico por autopsia (21).

En nuestro estudio, aunque se esperaba encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los factores de riesgo maternos descritos en la literatura (7) y expuestos anteriormente, no se encontraron. Existen pocos estudios publicados sobre este tema, y en ellos, los resultados son discrepantes. En 2009 Bretón et al. publicó un estudio de casos

y controles (18), con 102 pacientes en cada grupo, en el que tampoco se encontró asociación significativa entre el tabaquismo activo, diabetes mellitus pregestacional, antecedentes familiares de CC ni obesidad. Sin embargo, en el estudio realizado en 2009 por Navarro et al de tipo casos y controles con 164 pacientes cada grupo (19), siendo los grupos casos pacientes con diagnóstico de cardiopatías congénitas, sí se encontró asociación estadística en antecedentes familiares (RR 1.5), el tabaco (RR 4) e infecciones maternas (RR 1,7). Asimismo, en 2011 Trujillo et al. publicó un estudio de casos y controles con 48 sujetos en cada grupo (20), y en este también se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre DMP (p=0,001 OR 6,03), tabaquismo activo (p=0.016 OR 2,95 (IC95% 1,2;7,3)) y antecedentes familiares de CC (p=0,004 OR 12,4).

El motivo por el cual en nuestro estudio no se han encontrado diferencias significativas podría ser un tamaño muestral insuficiente. Debido a que la gran parte de las embarazadas son personas sanas sin estos factores de riesgo descritos, podría ser necesario aumentar el tamaño muestral del estudio.

Con respecto a los factores de riesgo fetales, en nuestro estudio se observó asociación estadística entre las cromosopatías y los marcadores ecográficos del primer trimestre (translucencia nucal aumentada (TN > p99), aumento de la pulsatilidad del ductus venoso (IP DV), presencia de regurgitación tricúspidea (RT), y ángulo de tres vasos y cuatro cámaras fuera del rango considerado normal en nuestra población sana (percentil 5-percentil 95)) y el desarrollo de cardiopatías congénitas. Los resultados de nuestro estudio coinciden con los observados en otros estudios. La **tabla 7** muestra cinco estudios observacionales analíticos que estudian la asociación de los marcadores del primer trimestre y el desarrollo de cardiopatías congénitas.

Tabla 7. Estudios observacionales analíticos sobre el uso de los marcadores del primer trimestre como predictores de riesgo de desarrollo de cardiopatías congénitas.

	Tipo de estudio	N		Marcadores estudiados
		caso	control	
Sinkóvskaya et al. 2010 (6)	Cohortes	6	94	ANG 4C
Sinkóvskaya et al. 2015 (1)	Casos y controles	58	394	ANG 4C, ANG 3V, TN, IP DV, RT
Osvar et al. 2020 (3)	Cohortes	21	2979	ANG 4C, TN, IP DV, RT
Jung et al. 2020 (5)	Casos y controles	21	121	ANG 4C
Zheng et al. 2020 (4)	Cohorte	30	1538	ANG 4C, ANG 3V, TN

Estos cinco estudios concluyen que los marcadores del primer trimestre son buenos predictores de riesgo de desarrollo de CC. En el estudio realizado por Zheng et al en 2020 se describió la alteración del ángulo de cuatro cámaras y/o el ángulo de tres vasos en el 93% de fetos con cardiopatías congénitas. Así mismo, Sinkóvskaya et al. en su estudio publicado en 2015 mostró un ángulo de cuatro cámaras medio en el grupo control de 44.5° y un ángulo de cuatro cámaras medio de 62° en el grupo caso, mostrando nuestro estudio valores similares, 45,8° y 62°, respectivamente. Este mismo estudio mostró una sensibilidad del 54% cuando la prueba del cribado del primer trimestre incluye las variables TN, IP DV y RT; así como una sensibilidad del ángulo de cuatro cámaras del 74% (siendo en nuestro estudio del 63,2%).

El diagnóstico prenatal precoz de una cardiopatía congénita tratable reduce tanto la mortalidad como la morbilidad de estos pacientes. Esto es así por la posibilidad de predecir el pronóstico postnatal, realizar una evaluación genética para conocer si es una anomalía aislada o se trata de un síndrome genético, así como ofrecer la posibilidad de consejo prenatal, parto planificado en un centro terciario con cirugía cardiaca infantil y/o cirugía intrauterina. Además, ofrece la opción de interrupción del embarazo con mayor precocidad (como ocurrió en el 84% de nuestras pacientes). Este desplazamiento en la interrupción del embarazo, desde la habitual 20-22 semana hacia la 14-16, tiene importantes beneficios sobre la morbilidad materna, incluyendo el impacto psicológico.

La causa de las cardiopatías congénitas es en gran parte desconocida, logrando determinar una causa subyacente solo en un 15% de los casos (7). Debido a esto, aunque se han descrito factores de riesgo materno fetales que clasifican a las gestantes como ‘población de alto riesgo’ y obliga a hacer un seguimiento más exhaustivo, se sabe que hasta el 90% de las CC aparece en la ‘población de bajo riesgo’, esto es, sin presencia de factores de riesgo. Por lo tanto, es difícil estudiar esta asociación en un estudio de casos y controles, en el que se observará una mayor proporción de población de alto riesgo en el grupo control con respecto al grupo caso, dando resultados no significativos. Particularmente en nuestro estudio, de las 82 gestaciones que presentaron algún factor de riesgo, solo 11 fueron diagnosticadas de CC. Esto corrobora que la mayoría de las CC no están asociadas a la presencia de algún factor de riesgo.

7. CONCLUSIONES

Nuestro estudio no ha podido demostrar la asociación entre las características maternas analizadas y consideradas factores de riesgo en la literatura consultada.

Todos los marcadores ecográficos clásicos del primer trimestre mostraron ser buenos predictores de cardiopatías congénitas, determinando un riesgo tres veces mayor la presencia de translucencia nucal aumentada, un riesgo 50 veces mayor la presencia de regurgitación tricuspídea y de 353 veces mayor la presencia de un índice de pulsatilidad del ductus venoso aumentado.

Se estableció el rango de normalidad del ángulo de cuatro cámaras entre 38°-55° (percentil 5 – percentil 95 de la curva de normalidad en el grupo control) y el rango de normalidad del ángulo de tres vasos entre 28°-53° (percentil 5 – percentil 95 de la curva de normalidad en el grupo control).

La sensibilidad y especificidad del ángulo de cuatro cámaras cuando este es mayor de 55° (punto óptimo de corte calculado según el índice de Youden) fue de 63,2% y 96,5%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad del ángulo de tres vasos cuando este es menor de 42° (punto óptimo de corte calculado según el índice de Youden) fue de 84,2% y 36,2%, respectivamente.

El modelo de marcadores ecográficos del primer trimestre propuesto para el diagnóstico prenatal precoz de CC que incluye la medición de la translucencia nucal, el índice de pulsatilidad del ductus venoso, la presencia de regurgitación tricuspídea, el ángulo cuatro cámaras y el ángulo de tres vasos, muestra una sensibilidad del 84,2% y una especificidad del 96,5%. Si la prevalencia fuese del 1% (como se describe en la literatura), el valor predictivo negativo sería de 99,8%; por lo tanto, estos datos nos indican que se trataría de una buena prueba para descartar la patología. Dado que no se demostró asociación de riesgo entre los factores de riesgo maternos y la existencia de cardiopatía congénita, y dado que el 90% de las CC ocurren en población de bajo riesgo, este método puede ser útil realizarlo en la ecografía del primer trimestre como cribado en toda la población, no exclusivamente en la población de alto riesgo.

8. APRENDIZAJE

Con la realización del TFG, además de ampliar conocimientos sobre el tema investigado, como es la epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico precoz y pronóstico de las cardiopatías congénitas; he aprendido los pasos a seguir en la realización de trabajos de investigación. Desde el planteamiento y justificación del tema, la elección del tamaño muestral y población de estudio, la presentación de la investigación al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del CHUC, realizando un protocolo y elaborando el consentimiento informado para las pacientes, hasta la labor de recolección de datos en el sistema informático del hospital, el uso de la estadística aplicada a la medicina y la consulta de bibliografía especializada.

Durante los primeros meses del estudio, mientras me documentaba sobre el tema, he conocido la Fetal Medicine Foundation, una organización benéfica registrada en Reino Unido que ofrece un programa educativo mediante cursos, siendo útil para mi trabajo fundamentalmente 'the 11 to 13 weeks scan', además de calculadoras útiles para realizar el cálculo del percentil de la translucencia nucal en base al TN y la LCC fetal, así como permite realizar búsquedas bibliográficas.

Todo ello me ha servido para conocer en primera persona la dedicación y el tiempo que requiere un trabajo de investigación.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Sinkovskaya ES, Chaoui R, Karl K, Andreeva E, Zhuchenko L, Abuhamad AZ. Fetal cardiac axis and congenital heart defects in early gestation. *Obstet Gynecol.* 2015 Feb;125:453-460.
2. Kesrouani A, Abdallah W, Kharrat R, Choueiry E, Daou L, Nasr B. Normal values of cardiac axis (CA) measurements in healthy fetuses during the first trimester screening ultrasound. *J Perinat Med.* 2020 Dec 21;49:496-499.
3. Oşvar FN, Raţiu AC, Voiţă-Mekereş F, Voiţă GF, Bonţea MG, Racoviţă M et al. Cardiac axis evaluation as a screening method for detecting cardiac abnormalities in the first trimester of pregnancy. *Rom J Morphol Embryol.* 2020;6:137-142.
4. Zheng MM, Tang HR, Zhang Y, Ru T, Li J, Xu BY et al. Contribution of the Fetal Cardiac Axis and V-Sign Angle in First-Trimester Screening for Major Cardiac Defects. *J Ultrasound Med.* 2019 May;38:1179-1187.
5. Jung YJ, Lee BR, Kim GJ. Efficacy of fetal cardiac axis evaluation in the first trimester as a screening tool for congenital heart defect or aneuploidy. *Obstet Gynecol Sci.* 2020 May;63:278-285.
6. Sinkovskaya E, Horton S, Berkley EM, Cooper JK, Indika S, Abuhamad A. Defining the fetal cardiac axis between 11 + 0 and 14 + 6 weeks of gestation: experience with 100 consecutive pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Dec;36(6):676-81.
7. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Exploración ecográfica del primer trimestre. *Prog Obstet Ginecol.* 2016;59:187-195.
8. Oggè G, Gaglioti P, Maccanti S, Faggiano F, Todros T. Prenatal screening for congenital heart disease with four-chamber and outflow-tract views: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Nov;28:779-84.
9. Howell HB, Zaccario M, Kazmi SH, Desai P, Sklamberg FE, Mally P. Neurodevelopmental outcomes of children with congenital heart disease: A review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2019 Oct;49:100685.
10. Brossard-Racine M, du Plessis AJ, Vezina G, Robertson R, Bulas D, Evangelou IE et al. Prevalence and spectrum of in utero structural brain abnormalities in fetuses with complex congenital heart disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Aug;35:1593-9.

11. McBrien A, Howley L, Yamamoto Y, Hutchinson D, Hirose A, Sekar P et al. Changes in fetal cardiac axis between 8 and 15 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Dec;42:653-8.
12. Bravo-Valenzuela NJ, Peixoto AB, Araujo Júnior E. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: A review of current knowledge. *Indian Heart J.* 2018 Jan-Feb;70:150-164.
13. Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, Sáenz-Tejeira MM, Marantz P et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr.* 2020 Apr;118:149-161.
14. Van Velzen CL, Clur SA, Rijlaarsdam ME, Bax CJ, Pajkrt E, Heymans MW et al. Prenatal detection of congenital heart disease--results of a national screening programme. *BJOG.* 2016 Feb;123:400-7.
15. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jan;41:102-13.
16. Hoffman JIe. The global burden of congenital heart disease. *Cardiovasc J Afr.* 2013 May;24:141-145.
17. Achiron R, Tadmor O. Screening for fetal anomalies during the first trimester of pregnancy: transvaginal versus transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991 May 1;1:186-91.
18. Orlando Bretón C, Leoncio Manrique F, Barajas Juliana S, Armando Velandia J. Factores de riesgo materno asociados a cardiopatías congénitas en el nororiente colombiano. *SCP.* 2012; 45:108-123.
19. Navarro Ruiz M. Otros factores de riesgo en el diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas. *Medicentro* 2009;13.
20. González Trujillo M L, Torres Clúa A M, Rodríguez Zorrilla L, Larrondo Castañeda B E, González Rodríguez R, Díaz Martínez M. Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas. *Medicentro* 2011;15
21. González Vales N, Jiménez Arias R I, Ocaña María A, Cruz Pérez NR, Martínez Santana J C, González Ramos J O. Cardiopatías congénitas diagnosticadas prenatalmente en Cienfuegos. Estudio de 10 años. *Rev. Finlay.* 2019 Mar; 9: 26-35.

22. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Bilardo CM, Chaoui R, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61:127-143.

23. Fetal Medicine Foundation. Reino Unido. Disponible en: <https://fetalmedicine.org/>

10. ANEXOS

10.1 Anexo 1. (16)

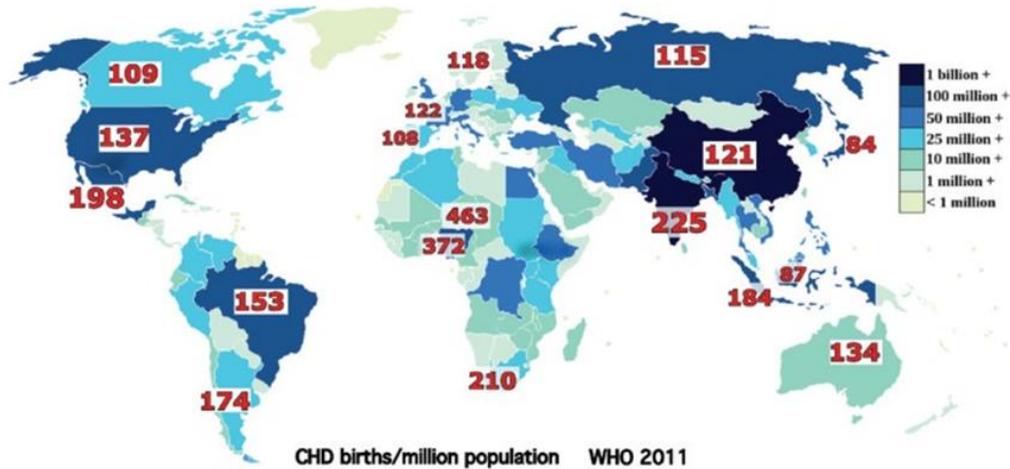


Fig. 4. Number of children born with congenital heart disease per million population.

10.2 Anexo 2. Fetos con cardiopatías congénitas incluidos en el estudio

Casos	Edad Materna	TN percentil	NH	TR	DV	Ángulo 4C	Ángulo 3V	Tipo cardiopatía	Resultado parto
1	40,4	>99	Ausente	Anormal	1,60	45	34	4 cámaras	RN-Vivo
2	35,7	>99	Ausente	No	2,60	48	41	4 cámaras	MFI
3	37,7	>99	Ausente	Anormal	0,80	47	45	4 cámaras	ILE
4	36,5	52	Ausente	Anormal	1,25	70	42	Grand. vasos	ILE
5	36,7	>99	Normal	No	1,10	63	35	Grand. vasos	ILE (cromos.)
6	21,2	>99	Ausente	Anormal	1,90	41	39	4 cámaras	ILE (cromos.)
7	33,4	>99	Ausente	Anormal	1,70	46	32	Grand. vasos	ILE (cromos.)
8	34,0	95	Normal	Anormal	2,20	59	29	4 cámaras	MFI
9	35,1	>99	Normal	No	1,60	76	28	4 cámaras	ILE (cromos.)
10	44,6	>99	Normal	No	1,80	47	41	4 cámaras	ILE (cromos.)
11	35,5	85	Normal	No	1,20	45	41	Otras	RN-Vivo
12	35,1	25	Normal	Anormal	1,70	67	45	Grand.	ILE

								vasos	
13	24,9	92	Normal	No	1,40	58	36	4 cámaras	MFI
14	34,8	76	Normal	No	1,60	76	39	Grand.	ILE
								vasos	
15	26,0	>99	Normal	Anormal	1,80	72	35	Grand.	ILE
								vasos	
16	35,7	75	Normal	No	1,25	43	43	Grand.	ILE
								vasos	
17	32,5	92	Normal	No	1,40	71	28	Grand.	ILE
								vasos	
18	39,4	>99	Ausente	Anormal	1,80	66	28	Grand.	ILE (cromos.)
								vasos	
19	34,4	>99	Normal	Anormal	1,12	60	36	4 cámaras	ILE
20	33,6	28	Normal	No	0,80	45	39	4 cámaras	ILE
21	34,8	22	Normal	No	2,20	65	31	4 cámaras	ILE
22	39,7	95	Ausente	Anormal	1,70	46	41	Grand.	ILE
								vasos	
23	35,1	73	Normal	Anormal	1,40	58	41	4 cámaras	ILE (cromos.)
24	39,4	>99	Ausente	No	1,60	57	41	Grand.	ILE (cromos.)
								vasos	
25	39,1	>99	Ausente	Anormal	1,70	48	40	Grand.	ILE
								vasos	
26	33,7	>95	Ausente	No	1,40	68	29	Grand.	RN-Vivo
								vasos	
27	43,6	>99	Normal	Anormal	1,90	59	31	4 cámaras	ILE
28	42,6	>99	Ausente	Anormal	1,80	56	29	4 cámaras	ILE
29	28,5	74	Normal	No	1,30	68	28	4 cámaras	ILE
30	35,0	22	Normal	No	0,70	46	36	Grand.	ILE
								vasos	
31	25,7	77	Normal	No	0,90	42	34	Otras	RN-Vivo
32	29,4	81	Normal	Anormal	1,70	71	29	Grand.	ILE
								vasos	
33	31,9	>95	Normal	No	1,40	66	31	Grand.	MFI
								vasos	
34	42,6	10	Normal	No	1,07	46	38	4 cámaras	RN-Vivo
35	34,7	59	Normal	No	0,90	61	38	4 cámaras	ILE
36	34,4	>99	Normal	No	2,30	58	47	4 cámaras	ILE
37	32,4	35	Normal	No	1,10	83	28	Grand.	ILE
								vasos	
38	30,9	61	Normal	No	1,25	58	44	4 cámaras	RN-Vivo

MFI: muerte fetal intrauterina.

10.3 Anexo 3. Tipos de cardiopatías diagnosticadas en función del grupo de cardiopatías.

