

ACTUALIZACION

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS Y DESARROLLO DEL CEREBRO FETAL
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Dr. Carlos Daniel Aguirre Rioseco

Becado Medicina Materno Fetal Hospital Clínico Universidad de Chile.

Resumen

La enfermedad cardíaca congénita se ha asociado con alteraciones del neurodesarrollo. Niños y adolescentes con cardiopatía congénita presentan déficits en distintos dominios neurológicos (motor, cognitivo, lenguaje, rendimiento escolar y habilidades sociales). Históricamente se atribuyeron a una potencial injuria cerebral durante la cirugía cardíaca. Sin embargo, evidencia actual demuestra que RN de término ya presentan anomalías cerebrales y retraso de la maduración (dismaturación) con alta prevalencia 28% (IC 95%, 18-40%) Entre ellas se reporta ventriculomegalia, agenesia cuerpo calloso, hipoplasia de vermis, hemorragia intraventricular, aumento espacio subaracnoideo, alteraciones de la sustancia blanca (Leucomalacia periventricular), desarrollo cortical alterado y quistes periventriculares. El mecanismo más estudiado es la interferencia de la cardiopatía con el shunt fisiológico de derecha a izquierda por el foramen ovale, que asegura la llegada de la sangre mejor oxigenada primeramente al cerebro. Se discute el beneficio de potenciales intervenciones prenatales neuroprotectoras y el diagnóstico temprano de cardiopatías congénitas. Palabras clave: Cardiopatía congénita, dismaduración cerebral, cirugía cardíaca.

Abstract

Congenital heart disease has been associated with neurodevelopmental disorders. Children and adolescents with congenital heart disease present deficits in different neurological domains (motor, cognitive, language, school performance and social skills). Historically they were attributed to a potential brain injury during cardiac surgery. However, current evidence

shows that term newborns already present brain abnormalities and delay of maturation (dysmaturation) with high prevalence 28% (95% CI, 18-40%) Among them is reported ventriculomegaly, Corpus Callosum agenesis, hypoplastic vermis, intraventricular hemorrhage, subarachnoid space enlargement, white matter alterations (periventricular leukomalacia), altered cortical development and periventricular cysts. The most studied mechanism is the interference of heart disease with the physiological shunt from right to left by the foramen ovale, which ensures the arrival of the best oxygenated blood first to the brain. The benefit of potential neuroprotective prenatal interventions and early diagnosis of congenital heart diseases is discussed. Key words: Congenital heart disease, brain dysmaturation, cardiac surgery.

Introducción

Estudios han demostrado una asociación entre cardiopatía congénita y retraso del desarrollo neurológico ^(1,2). La enfermedad cardíaca congénita se asocia con un mayor riesgo de outcomes adversos en el neurodesarrollo, que se ha atribuido a factores como anomalías cromosómicas asociadas, disfunción cardíaca postnatal, síndromes genéticos, factores perioperatorios en neonatos que requieren tratamiento quirúrgico y posiblemente anomalías hemodinámicas **in útero**, correspondiendo este último punto al principal propósito de esta revisión bibliográfica. En niños con anomalías cardíacas aisladas, la frecuencia de alteraciones del neurodesarrollo también depende del tipo específico de cardiopatía congénita que presenten.

Históricamente, este retraso del desarrollo neurológico en niños con cardiopatías congénitas fue atribuido a una **injuria cerebral durante la cirugía cardíaca**, secundario a

hipoxia cerebral y eventos tromboembólicos. Sin embargo, esta presunción se fue debilitando a la luz de la evidencia más reciente. En un estudio publicado en *The New England Journal of Medicine* 2007 se concluye que **neonatos de término con cardiopatía congénita** tienen ciertas anomalías del cerebro **antes de que se sometan a cirugía cardíaca.**⁽³⁾ Otros estudios también han reportado una alta prevalencia de lesiones cerebrales mediante neuroimágenes obtenidas tanto por ultrasonido como resonancia nuclear magnética, **con un riesgo significativo de alteraciones del desarrollo neurológico antes de la cirugía cardíaca y en aquellos que no se someten a cirugía cardíaca.** Estudios de ecografía cerebral realizados antes de la cirugía cardíaca han demostrado una incidencia de **40% a 60%** de alteraciones, las más comunes incluyen atrofia cerebral (41%), dilatación ventricular o del espacio subaracnoideo (26%), ecodensidades de la sustancia gris profunda (20%), hemorragia intraventricular (16%) y ecodensidades intraparenquimatosas (16%)⁽⁴⁾.

Evaluaciones con RNM demuestran anomalías como trombosis venosas cerebrales, tromboembolismo, infartos, ventriculomegalia y dilatación de los espacios subaracnoideos, atrofia cerebral, leucomalacia periventricular e injuria de materia gris (ver figuras 1 y 2)⁽⁵⁾

Esto ha despertado gran interés entre perinatólogos y cardiólogos infantiles en relación a las siguientes interrogantes: estas anomalías del cerebro **¿están ya presentes en la vida fetal?**; Si es así, **¿cuáles son los mecanismos subyacentes?**, **¿En qué momento del desarrollo fetal ocurren?**, **¿Que intervenciones prenatales podrían impactar en el pronóstico?**

En una **revisión sistemática** publicada en *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 (Khalil et al)⁽⁶⁾ se evaluaron las anomalías estructurales del cerebro fetal (en proyección de imagen de resonancia magnética (RNM)) y cambios en el volumen del cerebro (RNM, RNM volumétrica tridimensional (3D), ultrasonido 3D y RNM de contraste de fase), metabolismo cerebral o maduración (RNM de espectroscopia y contraste de fase) y del flujo sanguíneo cerebral

(ultrasonido Doppler, contraste de fase RM y ecografía Power Doppler 3D) en fetos con cardiopatía congénita. Se incluyeron tanto estudios de cohorte como de casos y controles. Se excluyeron los casos de anomalías cromosómicas o genéticas. También quedaron excluidos informes de casos y editoriales. Un metanálisis proporcionado se utilizó para el análisis. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba de I².

La búsqueda rindió 1943 citas y 20 estudios (n = 1175 casos) fueron incluidos en la revisión. 3 estudios informaron datos sobre anomalías estructurales del cerebro, mientras que los datos sobre volumen alterado del cerebro, metabolismo y flujo sanguíneo se informaron en 7, 3 y 14 estudios, respectivamente. **La prevalencia de anomalías estructurales del cerebro en fetos con cardiopatía congénita fue del 28%** (IC 95%, 18-40%), con una prevalencia similar (25% (IC del 95%, 14 – 39 %)) cuando se considera solamente Tetralogía de Fallot. Estas anomalías incluyen **ventriculomegalia (más común), agenesia del cuerpo calloso, hemorragia ventricular, espacio subaracnoideo aumentado, hipoplasia vermiana, anomalías de sustancia blanca y retraso en el desarrollo del cerebro.** Fetos con cardiopatía congénita fueron más propensos que aquellos sin cardiopatía a presentar un **volumen cerebral reducido, retraso en la maduración del cerebro y alteración la circulación cerebral**, comúnmente bajo la forma de **ACM con menor IP e índice cerebroplacentario disminuido.** Estos cambios eran generalmente evidentes en el tercer trimestre, pero algunos estudios los reportaron desde el segundo trimestre. Se concluye que en ausencia de aneuploidias o síndromes genéticos, **fetos con cardiopatía congénita tienen mayor riesgo de anomalías cerebrales, que son detectables prenatalmente.**

En otra **revisión sistemática y metaanálisis** publicada en *Prenatal Diagnosis* 2016 (Jansen et al) (7) se incluyeron 34 estudios evaluando el cerebro fetal con RNM o ultrasonido en fetos con cardiopatía congénita aislada. Se analizaron los datos en relación con anomalías

estructurales cerebrales, crecimiento del perímetro cefálico y flujo en ACM. RNM prenatal se estudió en diez artículos (445 fetos), resultando en una **prevalencia de anomalías cerebrales estructurales de 18%** (IC 95%, 6 - 42%). El crecimiento del perímetro cefálico se estudió en 13 artículos (753 fetos), dando como resultado un z-score de -0.51 (95% CI, -0.84/- 0.18). Doppler fue estudiado en los 21 artículos (1412 fetos), resultando en un menor IP de la ACM con un z-score de -0.70 (IC 95%, -0.99/-0,41) en cardiopatías con afectación izquierda. Se concluye que **RNM y ultrasonido prenatal demuestran anomalías estructurales, retraso en el crecimiento cefálico y vasodilatación cerebral en subgrupos con afectación cardíaca izquierda**. Sin embargo, reconocen que faltan estudios con más casuística en RMN fetal, y que los datos de ultrasonido están sesgados hacia la cardiopatía congénita severa izquierda (Síndrome de hipoplasia ventricular izquierda). Los estudios de seguimiento a largo plazo que permiten correlacionar los hallazgos prenatales con los resultados en el neurodesarrollo postnatal son limitados y se carecen de datos para apoyar a las familias y otorgar un asesoramiento sobre pronóstico de rendimiento neurológico a futuro basado en los hallazgos prenatales.

Con respecto a los mecanismos involucrados

El período prenatal y neonatal son cruciales para el desarrollo óptimo del cerebro; el cerebro en desarrollo es particularmente vulnerable a las alteraciones hemodinámicas durante ese tiempo. El suministro disminuido de oxígeno y nutrientes al cerebro en el período prenatal y la alteración de la perfusión cerebral pueden afectar el desarrollo funcional y estructural del cerebro, mientras que fluctuaciones hemodinámicas postnatales pueden causar lesiones adicionales (⁸).

Los mecanismos potenciales para el inicio prenatal de la disfunción neurológica que presentarán los niños con cardiopatía congénita son probablemente multifactoriales y puede incluir alteraciones genéticas, trastornos del desarrollo del cerebro fetal y las lesiones encefaloplásticas adquiridas debido a, por ejemplo, privación aguda o crónica de

oxígeno y glucosa. En la mayoría de los casos el diagnóstico fetal de cardiopatía congénita se realiza por ultrasonografía entre las 16 y 24 semanas de gestación. Aunque muchos de los eventos más importantes en el desarrollo cerebral se han producido durante las primeras 24 semanas de gestación, varios eventos críticos aún tienen que comenzar o completarse. Lo más importante, estos eventos gestacionales tardíos implican una demanda creciente sobre el sistema cardiovascular en desarrollo para la entrega de oxígeno y sustratos como fuente de energía. Dada la alta demanda de energía durante el desarrollo del cerebro, el potencial mal suministro de oxígeno y nutrientes debido a la cardiopatía congénita presenta una amenaza importante para el desarrollo del feto.

El sistema circulatorio fetal está diseñado para suministrar sangre altamente oxigenada y nutritiva desde la placenta al cerebro. En la circulación fetal normal, alrededor del 25 % del gasto cardíaco fluiría hacia el cerebro quien es responsable del 50% del consumo total de oxígeno fetal. Los cambios en la circulación fetal tendrán consecuencias en el contenido de oxígeno en sangre del cerebro y en la perfusión cerebral. En el útero, un shunt de derecha a izquierda está normalmente presente, asegurando que la sangre placentaria oxigenada y rica en nutrientes fluya hacia el ventrículo izquierdo y por la válvula aórtica al cerebro y otros órganos.

En muchos defectos cardíacos críticos, el cambio anatómico conduce a alteraciones en este shunt de derecha a izquierda, causando una distribución mixta o reducida del contenido de sangre al cerebro (ver figura 3) (⁷). En las condiciones con obstrucción del tracto de salida izquierdo (por ejemplo, síndrome de hipoplasia del VI [SHVI], estenosis de la válvula aórtica) las arterias carótidas internas se suministran vía flujo retrogrado a través del ductus arterioso, con sangre reducida en saturación de oxígeno.

En la transposición de las grandes arterias (TGA), la aorta está conectada al ventrículo derecho, interrumpiendo la corriente preferencial normal de sangre oxigenada a través del foramen oval, resultando en un menor suministro de oxígeno y nutrientes al cerebro. La

perfusión cerebral también puede ser alterada ya que la función del ventrículo derecho se requiere ahora para proporcionar la circulación sistémica.

En otros defectos cardíacos críticos (como la obstrucción del tracto de salida derecha [incluida la tetralogía de Fallot y la atresia pulmonar], la coartación de la aorta [CoA] y el tronco arterioso), el cambio anatómico no perturba el shunt de derecha a izquierda normal. Una mezcla de sangre rica en oxígeno y baja en oxígeno puede estar presente por defectos septales y la perfusión del cerebro podría ser subóptima.

Una reducción de la saturación arterial de oxígeno en 10% conduce a una reducción del 15% en el suministro de oxígeno cerebral y a una reducción del 32% en el consumo cerebral de oxígeno. Es comprensible que el desarrollo cerebral sea subóptimo bajo condiciones de hipoxia crónica, mientras que la disminución del aporte de nutrientes (por ejemplo, glucosa) también debe considerarse como un factor que contribuye a la dismaduración cerebral.

Los defectos cardíacos congénitos más críticos requieren reparación cardíaca en las primeras semanas de vida mediante el bypass cardiopulmonar. La transición de la vida intrauterina a la vida extrauterina, los problemas perioperatorios (como apneas, hipotensión, trastornos del ritmo cardíaco) y la cirugía cardíaca neonatal mayor se asocian con alteraciones y fluctuaciones en la perfusión cerebral y la oxigenación⁽⁹⁻¹⁰⁾, donde los recién nacidos tienen menos capacidad de autorregulación y capacidad antioxidante para hacer frente a tales cambios. La dismaduración y el desarrollo sub-óptimo del cerebro prenatal predisponen al cerebro neonatal en la cardiopatía congénita a un riesgo elevado de lesión cerebral adquirida después del nacimiento.

Discusión

Esta revisión ha demostrado la coexistencia de dismaduración del cerebro y daño cerebral en fetos con cardiopatía congénita y los aspectos fisiopatológicos cardiovasculares subyacentes. Sin embargo, existen importantes lagunas en nuestro conocimiento actual

respecto al significado de estos tempranos hallazgos para el futuro resultado neurológico. Una estrecha vigilancia y seguimiento del recién nacido, niño, adolescente y adulto es fundamental para aclarar estas inquietudes. Es importante compartir la experiencia sobre el resultado del neurodesarrollo entre grupos de investigación para revelar las causas de la amplia gama de resultados neurológicos adversos en cardiopatía congénita⁽¹¹⁾.

Información sobre la cronología de la dismaduración del cerebro y daño cerebral adquirido en niños podría utilizarse en el desarrollo de estrategias para optimizar el desarrollo neurológico. En otras poblaciones de alto riesgo con lesión hipóxico-isquémica o accidente cerebrovascular neonatal, algunos ensayos clínicos están explorando el papel protector y regenerador de varios fármacos: allopurinol, eritropoyetina, gas xenón y melatonina⁽⁸⁾. Estos medicamentos podrían tener un papel beneficioso reduciendo el daño inducido por re-oxigenación y re-perfusión del cerebro. Fetos y recién nacidos con cardiopatía congénita crítica están experimentando eventos hipóxico-isquémicos crónicos y/o agudos y por lo tanto podrían beneficiarse de esta prometedora intervención neuro-protectora.

Bibliografía

1. Khalil A. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 14–24
2. Shen O. Correspondence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 119–120.
3. Miller S. Abnormal Brain Development in Newborns with Congenital Heart Disease. *N Engl J Med* 2007;357:1928-38.

4. Limperopoulos C. Disorders of the Fetal Circulation and the Fetal Brain. *Clin Perinatol* 2009; 36: 561–577
5. Mlczoch E. Structural congenital brain disease in congenital heart disease: results from a fetal MRI program. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:153-60
6. Khalil A. Prevalence of prenatal brain abnormalities in fetuses with congenital heart disease: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 296–307
7. Jansen F. Fetal brain imaging in isolated congenital heart defects – a systematic review and meta-analysis. *Prenatal Diagnosis* 2016; 36: 601–613.
8. Claesens N. Neuroimaging, cardiovascular physiology, and functional outcomes in infants with congenital heart disease *Developmental Medicine & Child Neurology* 2017; DOI: 10.1111/dmcn.13461
9. Licht D. Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:841-9
10. Li Y. Neurodevelopmental delay with critical congenital heart disease is mainly from prenatal injury not infant cardiac surgery: current evidence based on a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 639–648.
11. Brossard-Racine M. Prevalence and spectrum of in utero structural brain abnormalities in fetuses with complex congenital heart disease. *Am J Neuroradiol* 2014; 35: 1593-9
12. Up to Date. *Fetal cardiac abnormalities: Screening, evaluation, and pregnancy management*. Nov 2016.

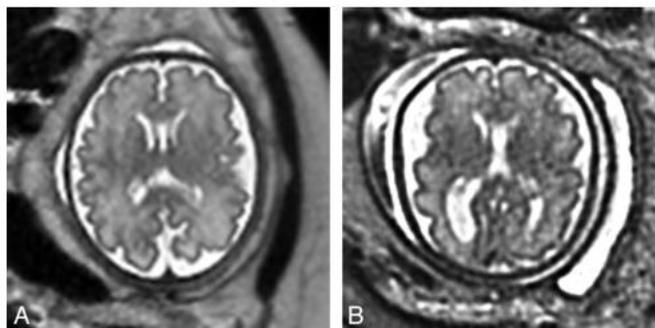


Figura 1. A. RNM cerebro fetal normal a las 32 semanas de gestación. B. Feto de 32 semanas con cardiopatía congénita. Se observa aumento del espacio subaracnoideo y ventriculomegalia unilateral. Tomado de: Brossard-Racine M. Prevalencia y espectro de las anomalías estructurales del cerebro en fetos con cardiopatía congénita compleja. *Am J Neuroradiol* 2014; 35: 1593-9.

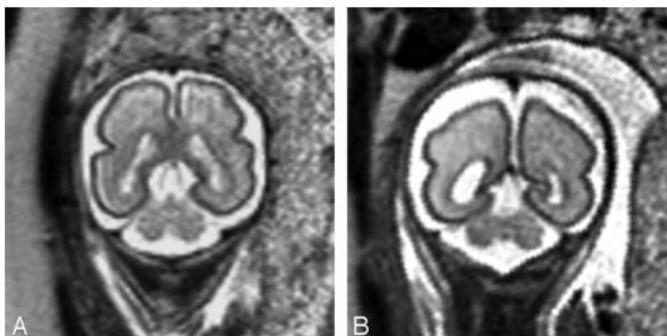


Figura 2. A. RNM cerebro fetal a las 26 semanas de gestación. B. Feto de 27 semanas con cardiopatía congénita. Tomado de: Brossard-Racine M. Prevalencia y espectro de las anomalías estructurales del cerebro en fetos con cardiopatía congénita compleja. *Am J Neuroradiol* 2014; 35: 1593-9.

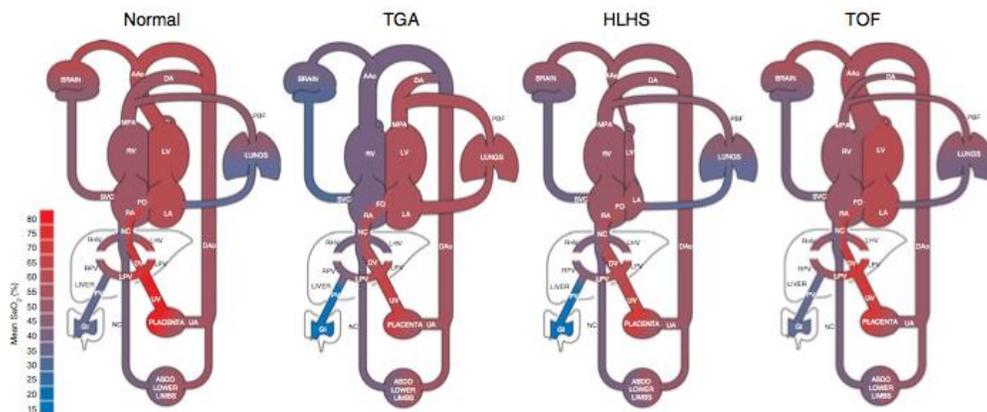


Figura 3. Circulación fetal y perfusión cerebral según cardiopatía: Transposición de Grandes Arterias (TGA) Hipoplasia VI (HLHS) y Tetralogía de Fallot (TOF). AAo, aorta ascendente; DA, ductus arterioso; DAo, aorta descendente; DV, ductus venoso; FO, foramen oval; IVC, vena cava inferior; LA, aurícula izquierda; LHV, vena hepática izquierda; LPV, vena porta izquierda; LV, ventrículo izquierdo; MPA, tronco arteria pulmonar; PBF, flujo sanguíneo pulmonar; PV, vena porta; RA, aurícula derecha; RHV, vena hepática derecha; RPV, vena porta derecha; RV, ventrículo derecho; SVA, vena cava superior; UA, arteria umbilical; UV, vena umbilical. Tomado de: Claesens N. Neuroimágenes, fisiología cardiovascular y resultados funcionales en niños con cardiopatía congénita. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2017; DOI: 10.1111/dmcn.13461