

EL IMPACTO DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN EL NEURODESARROLLO

HUGO A. ARROYO¹, MARIEL FOTI²

¹Consultor, ²Servicio de Cardiología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Hugo A. Arroyo, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina

E-mail: hugoarroyo2012@gmail.com

Resumen

Se estima que aproximadamente 1 de cada 100 nacidos vivos presenta una cardiopatía congénita (CC). El déficit cognitivo, las dificultades académicas y anomalías conductuales, en combinación, representan la morbilidad más común que afecta la calidad de vida en sobrevivientes con CC. La disfunción del desarrollo resulta de una interacción compleja entre factores específicos del paciente como susceptibilidad genética, tipo de cardiopatía, desarrollo fetal y factores ambientales tales como eventos preoperatorios, técnicas de apoyo durante la reparación quirúrgica, eventos posoperatorios, estatus socioeconómico. Una evaluación integral del neurodesarrollo en todos los niños con CC es fundamental para identificar tempranamente cualquier necesidad de intervención y proporcionar el apoyo necesario para optimizar su desarrollo a largo plazo.

Palabras clave: cardiopatías congénitas, neurodesarrollo, cognición

Abstract

The impact of congenital heart disease on neurodevelopment

It is estimated that about 1 in 100 live births has a congenital heart disease (CHD). Cognitive deficit, academic difficulties, and behavioral abnormalities, in combination, represent the most common morbidity affecting quality of life in survivors with CHD. Developmental dysfunction results from a complex interaction between patient-specific factors such as genetic susceptibility, cardiac diagnosis, fetal development, and environmental factors such as preoperative events, supportive techniques during surgical repair, postoperative events, socioeconomic status. A comprehensive neurodevelopmental assessment in all children with CHD is critical to identify any need for intervention early and provide the support needed to optimize their long-term development.

Developmental dysfunction results from a complex interaction between patient-specific factors such as genetic susceptibility, cardiac diagnosis, fetal development, and environmental factors such as preoperative events, supportive techniques during surgical repair, postoperative events, socioeconomic status. A comprehensive neurodevelopmental assessment in all children with CHD is critical to identify any need for intervention early and provide the support needed to optimize their long-term development.

Key words: congenital heart disease, neurodevelopment, cognition

Desde los inicios del siglo XXI hubo un incremento de publicaciones de series de casos de niños con cardiopatía congénitas (CC) en los que llamaba la atención el compromiso de la evolución cognitiva, desempeño escolar y social¹.

Con los avances en las técnicas quirúrgicas y la atención perioperatoria, la supervivencia de los pacientes con CC complejas ha mejorado considerablemente. Aunque hubo una disminución en las lesiones neurológicas graves, muchos pacientes experimentan deficiencias conductuales, emocionales, cognitivas y motoras, lo que sugiere una disfunción cerebral generalizada. Por este motivo la *American Heart*

Association (AHA) y la Academia Americana de Pediatría decidieron publicar una declaración científica sobre trastornos del desarrollo y discapacidad en la población con CC, prestando especial atención a las estrategias de vigilancia, detección, evaluación y tratamiento, en 2012 y revisada en 2024. Esto llevó a un cambio en la atención de los pacientes con CC, con un incremento en el número de programas de control, tratamiento e investigación del neurodesarrollo de estos niños².

En nuestro medio recientemente se publicó un programa amplio para la atención de niños con CC que incluyen el soporte nutricional, la vigilancia del crecimiento, la alimentación y sus trastornos, promoción de la actividad física y vigilancia del desarrollo infantil, entre otros³.

¿Cuál es el impacto de las cardiopatías congénitas en el neurodesarrollo?

El déficit cognitivo, las dificultades académicas y anomalías conductuales, en combinación, representan la morbilidad más común que afecta la calidad de vida en sobrevivientes con CC. Estas complicaciones son más frecuentes que la mortalidad tardía, el deterioro grave del ejercicio, las reintervenciones no planificadas, la endocarditis bacteriana o las arritmias significativas.

Wernovsky definió el concepto “de alta prevalencia de las cardiopatías y baja gravedad de las complicaciones”. Si bien la mayoría de estas dificultades mencionadas son relativamente leves y solo pueden determinarse mediante pruebas formales, en los pacientes con CC complejas, o sea las que requieren cirugía cardíaca en el periodo neonatal o lactantes pequeños, hay un aumento de la incidencia de compromiso neurológico⁴. De especial mención son la transposición de los grandes vasos (TGV), y el ventrículo único (VU) en todas sus variantes, entre los más estudiados.

También debemos considerar que algunas CC se asocian con síndromes genéticos como el síndrome de Di George, el de Down, etc., en las que el trastorno del neurodesarrollo (TND) tiene más relación con el síndrome genético que con la CC.

Es importante destacar que no todos los niños con CC complejas tendrán un TND, y la gravedad y el tipo de alteraciones pueden variar ampliamente de un niño a otro. Como ser en ni-

ños con TGV, una pequeña fracción puede tener un compromiso grave del desarrollo, tal vez la mitad son normales en todos los aspectos, y casi la mitad tendrá una combinación de dificultades del habla, motoras, de comportamiento o de aprendizaje.

Coefficiente intelectual y funciones ejecutivas

En una revisión sistemática y metaanálisis, se encontró que el coeficiente intelectual (CI) medido con la prueba de WISC (*Wechsler Intelligence Scales for Children*) es menor en promedio entre los individuos con CC, pero el déficit del CI varía según la gravedad de la enfermedad. La estimación global del CI total en niños con CC fue de 96.03. El subgrupo de CC complejas tuvo un efecto modificador en el CI total. En niños con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH) (CI total medio: 88.47) y VU (CI total medio: 92.65) se observaron puntuaciones significativamente más bajas, en comparación con los subtipos de defecto del septum auricular/ventricular (CI total medio: 98.51)⁵.

Para evaluar las funciones ejecutivas (FE) se utilizó el BRIEF (*Behavior Rating Inventory of Executive Function*). Las puntuaciones compuestas de la función ejecutiva global de BRIEF >50 indican dificultades de FE. La estimación global de la puntuación autoinformada en niños con CC fue de 51.31 (IC del 95%: 49.07 a 53.55), situándose en el rango de dificultades de FE y la notificada por los padres fue de 55.63 (IC del 95%: 54.26 a 56.99), lo que indica aún mayores dificultades con la FE⁵.

Rendimiento académico

Los niños con CC complejas experimentan un riesgo casi un 25% mayor de obtener resultados académicos deficientes y tienen un 50% más de probabilidades de requerir servicios educativos especiales en comparación con los niños sin CC⁶.

A lo largo de la adolescencia y la adultez temprana persiste un mayor riesgo de déficits en las habilidades de lectoescritura y aritmética. Los adultos con CC tienen un promedio educativo más bajo que, junto con los déficits neuropsicológicos, pueden tener consecuencias posteriores sobre el empleo y la autosuficiencia económica⁷.

Habilidades motoras

Las deficiencias motoras son comunes en pacientes con CC complejas y probablemente se relacione con el desarrollo alterado del cerebro fetal, la lesión de la sustancia blanca, las hospitalizaciones y las restricciones postoperatorias.

Desarrollo del habla y lenguaje

Los niños pequeños con CC complejas tienen un peor rendimiento del habla y el lenguaje en relación con su funcionamiento cognitivo, con un mayor nivel de déficit en el lenguaje expresivo que en el receptivo a los 24 meses⁸.

Evolución psiquiátrica

Los niños y adolescentes con CC tienen un mayor riesgo de ansiedad, depresión y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)⁹. Se encontró que los niños de 4 a 9 años de edad con formas leves a graves de CC tenían probabilidades 5 a 7 veces más altas de diagnóstico o tratamiento para la ansiedad y la depresión en comparación con los niños sin CC, y que tenían aproximadamente el doble de probabilidades de desarrollar un trastorno del espectro autista y TDAH que los niños sin CC¹⁰.

¿Que sabemos del desarrollo cerebral en niños con cardiopatías congénitas y los factores de riesgo para el trastorno del neurodesarrollo?

Las alteraciones del desarrollo fetal cerebral, así como lesiones cerebrales adquiridas posnatales antes y después de la cirugía cardíaca neonatal, pueden ser el sustrato de los trastornos del neurodesarrollo (TND). En las Tablas 1 y 2 se muestran las alteraciones estructurales detectadas por resonancia magnética (RM) en fetos y recién nacidos y niños con CC^{11,12}.

La disfunción del neurodesarrollo resulta de una interacción compleja entre factores específicos del paciente (susceptibilidad genética, diagnóstico cardíaco, desarrollo fetal) y factores ambientales (eventos preoperatorios, técnicas de apoyo durante la reparación quirúrgica, eventos posoperatorios, estatus socioeconómico)².

Factores fetales: alteraciones fisiológicas en las cardiopatías congénitas que provocan una disminución del suministro de oxígeno y nutrientes al cerebro

En la circulación fetal normal, alrededor del 25% de la salida ventricular fluiría hacia el cerebro y el cerebro es responsable del 50% del consumo total de oxígeno fetal. En muchas CC críticas, el cambio anatómico conduce a alteraciones de la circulación, lo que provoca un menor suministro de contenido sanguíneo de oxígeno al cerebro^{12,13}.

El SCIH es un espectro de malformaciones congénitas con un denominador común: el ventrículo izquierdo es incapaz de mantener la circulación sistémica, las arterias carótidas internas se irrigan a través de un flujo retrogrado a través del conducto arterioso (normalmente ocurre a través del flujo anterógrado desde el ventrículo izquierdo), con sangre con saturación reducida de oxígeno. Como parte del tratamiento paliativo, se proponen tres etapas quirúrgicas: cirugía de Norwood en período neonatal, cirugía de Glenn a los 4-6 meses de edad, cirugía de Fontan a los 2-4 años de edad, donde finalmente se separan.

En la TGV, cardiopatía cianótica donde la circulación es en paralelo a diferencia de la circulación normal que es en serie, la aorta se conecta al ventrículo derecho, lo que interrumpe el flujo preferencial normal de sangre oxigenada a través del foramen oval, lo que resulta en un menor suministro de oxígeno y nutrientes al cerebro. La perfusión cerebral también puede verse alterada, ya que se requiere el ventrículo derecho para proporcionar la circulación sistémica. El tratamiento de esta afección, si no tiene otras malformaciones asociadas, es la cirugía de Switch, que se realiza entre los 7 a 10 días de vida. Sakazaki y col. compararon la saturación de oxígeno del flujo sanguíneo cerebral entre recién nacidos (RN) con circulación normal versus los que tenían con TGV y SCIH. La saturación de oxígeno fue baja en RN con SCIH, y con valores aún menores en pacientes con TGV^{12,14}.

Tabla 1 | Alteraciones macroestructurales del cerebro detectadas por resonancia magnética en fetos, recién nacidos y postnatales en niños con cardiopatías congénitas¹¹

Prenatales	
• RN: Circunferencia craneana y z score disminuidos	
• Fetos y RN: Marcada reducción del volumen cerebral total más pronunciado en SCIH y TGV y de la SB y la SGC. Volúmenes cerebrales regionales reducidos.	
• Fetos: La SGC y la SB muestran reducciones de volumen de al menos el 10% en el síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo a partir de la semana 30 de gestación y también en la Tetralogía de Fallot	
• RN: La SB y la SGC se reducen de forma comparable en la TGV y en el VU	
• Fetos con SCIH tienen retraso en la profundización de los surcos corticales y en RN con VU	
• Fetos y RN: Los ganglios basales y los tálamos son más pequeños en VU y TGV y también el cerebelo evaluado en el periodo postnatal	
Postnatales	
• Lesiones focales en los ganglios de la base y SGC de origen tromboembólico en casos de cirugía neonatal con bypass cardiopulmonar	
• Lesiones de SB en las áreas límites como consecuencia de hipoperfusión aguda	
• Lesión de la SB cuando hay una menor saturación de oxígeno e hipotensión preoperatoria	

RN: recién nacidos; SCIH: síndrome de corazón izquierdo hipoplásico; TGV: transposición de los grandes vasos; SB: sustancia blanca; SGC: sustancia gris cortical; VU: ventrículo único

Tabla 2 | Anomalías cerebrales comunes observadas por resonancia magnética en fetos y/o neonatos con cardiopatías congénitas complejas¹²

Dominio RM	Hallazgo
Anomalía del desarrollo cualitativo del cerebro: inspección visual	<ul style="list-style-type: none"> • Ventriculomegalia/asimetría • Mielinización dismadura • Retraso en la sulcación
Desarrollo microestructural del cerebro: imágenes de tensor de difusión	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Coeficiente de difusión aparente • ↓ Anisotropía fraccionada
Desarrollo metabólico por espectroscopía	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Relación N-acetil aspartato-colina • ↑ Lactato
Oxigenación/suministro de nutrientes: por Resonancia magnética funcional	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Consumo de oxígeno • ↓ Aporte de oxígeno • ↓ Oxigenación tisular

↓: disminuido; ↑: aumentado; RM: resonancia magnética

Factores perinatales y postnatales

- Diagnóstico postnatal
- Bajo gasto cardíaco y/o hipoxemia durante el período de transición, antes de la cirugía y durante la intervención quirúrgica
 - Duración de la hipoxemia intraoperatoria
 - Tiempo de circulación extracorpórea
 - Complicaciones pre-intra-post operatorias: arritmias, embolias o hemorragias cerebrales
 - Estrés fisiológico y respuesta inflamatoria.
- Internación prolongada

- Soporte mecánico: la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o dispositivo de asistencia ventricular
- Edad gestacional y desarrollo cerebral: efecto negativo en prematuros

Factores genéticos: anomalía o síndrome genético asociado con retraso o trastorno del desarrollo

Aproximadamente entre el 20% y el 30% de los casos de CC son causados por variantes genéticas

conocidas, como aneuploidías, variantes patógenas del número de copias y trastornos de un solo gen¹⁵. Estas variantes genéticas que intervienen en las vías biológicas fundamentales pueden alterar el desarrollo fetal no solo del corazón, sino también del cerebro y otros órganos. Las contribuciones genéticas compartidas al desarrollo cardíaco y cerebral son evidentes a partir de un estudio que identificó mutaciones *de novo* en el 28% de los niños que tenían CC junto con TND y anomalías extracardíacas, pero solo en el 3% de los que tenían CC aisladas¹⁶. Además, en comparación con la población general, las personas con CC tienen más probabilidades de tener variantes *de novo* que truncan las proteínas y que tienen un cambio de sentido deletéreo en los genes, afectando al conectoma. Incluso las formas simples de CC pueden estar asociadas con síndromes genéticos que afectan el desarrollo neurológico. Entre los niños con estenosis valvular pulmonar, el 14% tiene síndrome de Noonan o un trastorno relacionado. Estos datos sugieren que los retrasos y trastornos del desarrollo en individuos con CC son atribuibles, en parte, a variantes genéticas comunes del corazón y el cerebro.

Otros factores que han sido involucrados

Se han asociado a desventaja socioeconómica familiar, malestar psicológico significativo en los padres, retraso en la alimentación, retraso en el crecimiento, así como a la exposición prolongada o repetida a la anestesia, múltiples intervenciones y complicaciones en la infancia¹.

¿Qué debemos hacer?^{2,3}:

1) Diagnóstico prenatal. La ecocardiografía fetal es la herramienta más importante para el diagnóstico, desde el final del primer trimestre hasta el término del embarazo¹⁷.

2) La planificación de un parto a término es clave para minimizar los efectos secundarios de la prematuridad en el desarrollo y las lesiones cerebrales. Pueden ser necesarias modificaciones en la planificación típica del parto como ser en casos de SCIH y TGV.

3) Realizar las cirugías en los tiempos y formas recomendados para minimizar los factores de riesgo preoperatorios de lesión cerebral.

4) Adecuada técnica operatoria.

5) Minimizar los efectos nocivos del bypass cardiopulmonar, como émbolos gaseosos y trombóticos, hemólisis, hemorragia e inflamación.

6) Monitorización de perfusión cerebral y suministro de oxígeno.

Conclusiones

Es crucial una evaluación interdisciplinaria (cardiólogo, neurólogo infantil, pediatras con experiencia en condiciones crónicas complejas, así como fonaudiólogos, kinesiólogos, psicopedagogos, terapeuta ocupacional, nutricionistas, psicólogos, entre otros) para evaluar el neurodesarrollo y otros trastornos.

La AHA definió que niños con alto riesgo de desarrollo neurológico atípico sean evaluados formalmente a los 12 a 24 meses, a los 3 a 5 años y a los 11 a 12 años, incluso si no surgen preocupaciones en el examen de rutina.

Debemos utilizar el tiempo de la internación para favorecer el rol central de la familia en los cuidados primarios en la toma de decisiones y la colaboración entre las familias y los profesionales de la atención médica.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. PubMed. Congenital heart disease and neurodevelopment. En: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=congenital+heart+disease+and+neurodevelopment&filter=years.2000-2024&size=50>; consultado mayo 2024
2. Sood E, Newburger JW, Anixt JS, et al. Neurodevelopmental outcomes for individuals with congenital heart disease: updates in neuroprotection, risk-stratification, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2024; 149: e997-e1022.
3. Cuidado integral de la salud de los niños y niñas con cardiopatía congénita en sus primeros años. Noviembre 2023. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. En: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-12/cuidado-ninas-y-ninos-con-cc-2023.pdf>; consultado junio 2024.
4. Wernovsky G. Current insights regarding neuro-

- logical and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2006; 16 (Suppl 1): 92-104.
5. Feldmann M, Bataillard C, Ehrler M, et al. Cognitive and executive function in congenital heart disease: a meta-analysis. *Pediatrics* 2021; 148: e2021050875.
 6. Oster ME, Watkins S, Hill KD, Knight JH, Meyer RE. Academic outcomes in children with congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10:e003074.
 7. Madsen NL, Marino BS, Woo JG, Olsen M. Comparison of economic self-sufficiency and educational attainment in adults with congenital heart disease versus siblings without heart disease and to general population. *Am J Cardiol* 2020; 135: 135-42.
 8. Fourdain S, St-Denis A, Harvey J, et al. Language development in children with congenital heart disease aged 12-24 months. *Eur J Paediatr Neurol* 2019; 23: 491-9.
 9. González VJ, Kimbro RT, Cutitta KE, et al. Mental health disorders in children with congenital heart disease. *Pediatrics* 2021; 147: e20201693.
 10. Tsao PC, Lee YS, Jeng MJ, et al. Additive effect of congenital heart disease and early developmental disorders on attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: a nationwide population-based longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26: 1351-9.
 11. Claessens NHP, Kelly CJ, Counsell SJ, Benders MJNL. Neuroimaging, cardiovascular physiology, and functional outcomes in infants with congenital heart disease. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59: 894-902.
 12. Peyvandi S, Rollins C. Fetal brain development in congenital heart disease. *Can J Cardiol* 2023; 39:115-22.
 13. Nagaraj UD, Evangelou IE, Donofrio MT, et al. Impaired global and regional cerebral perfusion in newborns with complex congenital heart disease. *J Pediatr* 2015; 167: 1018-24.
 14. Sakazaki S, Masutani S, Sugimoto M, et al. Oxygen supply to the fetal cerebral circulation in hypoplastic left heart syndrome: a simulation study based on the theoretical models of fetal circulation. *Pediatr Cardiol* 2015; 36: 677-84.
 15. Jin SC, Homsy J, Zaidi S, et al. Contribution of rare inherited and de novo variants in 2,871 congenital heart disease probands. *Nat Genet* 2017; 49: 1593-601.
 16. Ji W, Ferdman D, Copel J, et al. De novo damaging variants associated with congenital heart diseases contribute to the connectome. *Sci Rep* 2020; 10: 7046.
 17. Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al; on behalf of the American Heart Association Adults with Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 2183-242.