

ARTÍCULOS ORIGINALES

VALIDACIÓN DE UN MODELO DE PREDICCIÓN DE NECESIDAD DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR O CATETERISMO TERAPÉUTICO NEONATAL EN FETOS CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Validation of a Prediction Model for Need of Neonatal Cardiac Surgery or Catheter-Based Therapy in Fetuses with Congenital Heart Defects

Sofía Grinenco,¹ María A. Segovia,² Gabriela Peña,³ Fernando Olmedo,⁴ César Meller,¹ Pablo Marantz,⁵ Gustavo Izbizky¹

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: El diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas, con nacimiento en centros especializados, permite disminuir la morbimortalidad. Se ha desarrollado un modelo predictivo de necesidad de tratamiento cardíaco intervencionista neonatal (TCIN) (cirugía cardiovascular y/o cateterismo cardíaco terapéutico) a partir de hallazgos en vistas ecográficas de pesquisa del corazón fetal. Con este modelo sería posible seleccionar a quienes requieren derivación prenatal. OBJETIVOS: Validar dicho modelo predictivo. MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio de cohorte de validación, prospectivo y multicéntrico. Se realizó análisis de regresión logística univariado y multivariado, valoración de calibración del modelo mediante test de Hosmer-Lemeshow, y de discriminación mediante valoración de área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic). RESULTADOS: En 58 (51,8%) de 112 pacientes incluidos se requirió TCIN. La adecuación del ajuste del modelo no resultó estadísticamente significativa (p 0,232), y la discriminación fue buena (área bajo la curva ROC 0,833; IC95%: 0,757-0,909). Para un punto de corte de 0,3 (a partir del cual el riesgo de necesidad de TCIN resultó significativo en el modelo original), hubo sensibilidad de 96,6%, especificidad de 55,6%, valor predictivo positivo de 70% y negativo de 93,8%. CONCLUSIONES: La aplicación del modelo estudiado en fetos con cardiopatías congénitas es factible, presenta una capacidad diagnóstica satisfactoria y constituye una herramienta útil para el manejo perinatal.

PALABRAS CLAVE: Corazón Fetal - Ultrasonografía Prenatal - Ecocardiografía - Cardiopatías Congénitas

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA).

² Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán.

³ Hospital Luis Fleitas, Fontana, Chaco.

⁴ Hospital Materno Infantil San Roque, Paraná, Entre Ríos.

⁵ Fundación Hospitalaria, CABA.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Beca "Carrillo-Oñativia", categoría de estudios multicéntricos, otorgada por la Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

FECHA DE RECEPCIÓN: 19 de junio de 2016

FECHA DE ACEPTACIÓN: 3 de noviembre de 2016

CORRESPONDENCIA A: Sofía Grinenco
Correo electrónico: sofia.grinenco@hospitalitaliano.org.ar
Registro RENIS N°: IS001103

ABSTRACT. *INTRODUCTION:* Prenatal diagnosis of congenital heart diseases allows timely in-utero referral to specialized centers and reduces the risk of morbidity and mortality. A model was developed to predict the need of neonatal cardiac surgery or catheter-based therapy in fetuses with congenital heart defects. With this model, based on fetal cardiac ultrasonographic findings, it would be possible to select patients in need of prenatal referral. *OBJECTIVES:* To validate such predictive model. *METHODS:* A prospective multicenter cohort validation study was conducted. Univariate and multivariate logistic regression analysis was performed, evaluating calibration by Hosmer-Lemeshow test and discrimination by area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC). *RESULTS:* In 58 (51.8%) of the 112 patients, neonatal cardiac surgery or catheter-based therapy was needed. There was no significant difference between observed and predicted event rates (p 0.232), and discrimination was satisfactory (AUC of the ROC 0.833; CI95%: 0.757-0.909). For a cut-off probability of 0.3 (that showed significant risk of need for neonatal cardiac invasive therapy in the original model), sensitivity was 96.6%, specificity 55.6%, positive predictive value 70% and negative predictive value 93.8%. *CONCLUSIONS:* The application of this predictive model in fetuses with congenital heart defects is feasible, shows a good diagnostic ability and can be a useful tool for perinatal management.

KEY WORDS: Fetal Heart - Prenatal Ultrasonography - Echocardiography - Congenital Heart Defects

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas (CC) constituyen las malformaciones con mayor prevalencia al nacimiento y con mayor impacto en términos de morbilidad y mortalidad perinatal. La detección prenatal de las CC ha demostrado globalmente mejorar el pronóstico de los pacientes en términos de supervivencia y calidad de vida¹⁻⁴. Durante la etapa fetal la mayoría de los pacientes con CC se encuentran en un estado de compensación, debido a la fisiología circulatoria. El corazón trabaja con presiones y cargas bajas, y cuenta con un sistema de circulación en paralelo determinado por la permeabilidad del ductus arterioso y del foramen oval. Al nacimiento, los pulmones asumen su función de

oxigenadores de la sangre y se van modificando los mencionados mecanismos, que resultaban compensadores para los pacientes con malformaciones cardíacas severas. Según el tipo de CC, el cierre natural del ductus arterioso y/o del foramen oval puede dificultar o impedir que haya un flujo sistémico o pulmonar adecuado, o una suficiente mezcla intracardíaca, lo que supone en todos los casos un inadecuado aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos periféricos. Se impone entonces la necesidad de estabilizar al paciente y de realizar, a veces de urgencia, procedimientos terapéuticos de alta complejidad, quirúrgicos y/o por cateterismo cardíaco, con el fin de evitar la muerte o el deterioro con secuelas y discapacidad⁴.

El nacimiento en el centro donde el recién nacido ha de ser tratado permite acortar los tiempos terapéuticos y evitar la morbilidad y mortalidad asociadas al traslado de pacientes críticos¹⁻⁴. A su vez, conlleva indudables beneficios psicosociales para las familias afectadas e implica una clara disminución de los costos para el sistema de salud⁵. Por el contrario, en aquellos pacientes con CC que no requieren tratamiento intervencionista cardíaco neonatal, la derivación innecesaria para el nacimiento a un centro de alta complejidad puede acarrear costos personales y económicos evitables.

Durante el embarazo, resulta fundamental establecer qué pacientes se beneficiarían con la derivación prenatal a centros de tercer nivel de complejidad y quiénes no, a fin de optimizar la distribución de los recursos.

Las tasas de detección prenatal de CC reportadas en la población general oscilan a nivel mundial entre el 15 y el 45%, a excepción de Noruega, que cuenta con un programa nacional de pesquisa y registra un 59,7%⁶⁻⁸. En Argentina no hay cifras oficiales, aunque en el Hospital Nacional de Pediatría "Dr. Juan P. Garrahan", principal centro de referencia nacional en cardiología y cirugía cardiovascular, apenas un 7% (19/299) de los pacientes con CC atendidos entre 2007 y 2011 presentaron diagnóstico prenatal, con mayores chances entre quienes contaban con un seguro de salud⁹. Se estiman cifras superiores en hospitales de referencia privados en las tres ciudades de mayor densidad demográfica (Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe) y porcentajes significativamente menores en centros alejados y con menor accesibilidad al sistema de salud. Por lo tanto, en primer lugar se debe mejorar la tasa de detección prenatal de CC, y en segundo término se requieren herramientas aptas para mejorar la selección de los pacientes que deben ser derivados a centros especializados de alta complejidad. Con dicha finalidad, se diseñó un modelo predictivo que —a partir de hallazgos detectados en tres cortes ultrasonográficos, que se utilizan habitualmente en ecografía obstétrica para valorar el corazón fetal— permiten obtener un puntaje para evaluar prenatalmente la probabilidad de necesidad de cirugía o tratamiento por cateterismo en el primer mes de vida en pacientes con sospecha de CC. Marantz¹⁰ describe la metodología de dicho modelo, que fue desarrollado a partir de

una muestra de pacientes con CC atendidos en dos centros terciarios especializados. La observación de asimetría de grandes vasos, asimetría ventricular, una sola gran arteria y una sola válvula atrio-ventricular resultaron variables de predicción significativa. Las variables de ventrículo único y flujo reverso en una gran arteria presentaron predicción perfecta. Con un punto de corte de probabilidad predicha de 0,3 (puntaje ≥ 3) se constató un 98,2% de sensibilidad y un 72,4% de especificidad.

El objetivo de este estudio fue aplicar y validar el modelo predictivo de requerimiento de tratamiento cardíaco intervencionista neonatal (TCIN) a partir de hallazgos de la ecografía obstétrica en fetos con diagnóstico prenatal de CC en una cohorte prospectiva, determinando su aplicabilidad en la población de diferentes regiones de Argentina.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico para validar el modelo mencionado previamente.

La población objetivo estuvo compuesta por todas las mujeres embarazadas con sospecha de CC fetal a partir de la detección de alteraciones ecográficas del corazón fetal, y la población accesible por las mujeres embarazadas con sospecha prenatal de CC y seguimiento posnatal de sus hijos durante al menos el primer mes de vida, que fueron evaluadas en los centros participantes: Hospital Italiano de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Fundación Hospitalaria (CABA), Hospital Luis Fleitas (Fontana, Chaco), Hospital del Niño Jesús (San Miguel de Tucumán, Tucumán) y Hospital Materno Infantil San Roque (Paraná, Entre Ríos). Los primeros dos hospitales mencionados son centros terciarios de referencia privados; los otros tres, centros públicos de nivel 3.

El reclutamiento se efectuó entre abril de 2013 y abril de 2014. Se incluyó a mujeres embarazadas con sospecha prenatal de CC a partir de la detección de alteraciones en las vistas ecográficas de cuatro cámaras, de los tres vasos y/o de los tres vasos-tráquea, con comprensión y consentimiento a participar en el estudio y con seguimiento posnatal de sus hijos durante al menos el primer mes de vida. Se excluyó a los pacientes cuyos datos no pudieron completarse, así como los casos con pérdida de seguimiento o con muerte intrauterina o muerte durante los primeros días de vida (causada por trisomías 13 y 18, prematuridad o sepsis), en quienes consecuentemente no pudo evaluarse la variable resultado (pacientes con CC evolutivas). No se excluyó a los pacientes con enfermedades genéticas tratadas habitualmente en la práctica (trisomía 21, monosomía del X) ni a aquellos en los que el tipo de CC con confirmación ecocardiográfica posnatal permitía determinar claramente la necesidad de TCIN (hipoplasia de cavidades izquierdas). Se excluyó a los pacientes con arritmia fetal pero sin cardiopatía estructural, y con miocardiopatía fetal sin malformación estructural.

En el estudio original que generó esta propuesta, los criterios de elegibilidad fueron similares, a excepción de la

inclusión de pacientes con arritmias y miocardiopatía fetal. En la presente investigación se excluyó a estos pacientes debido a su bajísima prevalencia (patología que requiere atención especializada tras el nacimiento).

En el modelo predictivo original se incluyó a 291 pacientes con diagnóstico prenatal de CC atendidos en dos centros terciarios en un período de 15 años. Se evaluaron 12 predictores, y en el análisis univariado y multivariado las siguientes 4 variables dicotómicas se asociaron significativamente con la necesidad de TCIN: falta de visualización de una gran arteria, asimetría de las grandes arterias, visualización de una válvula AV y asimetría ventricular¹⁰.

El muestreo fue consecutivo. A partir de la presunción de que el poder de los predictores resultaba similar en la muestra del modelo original y en la muestra de la cohorte de validación, se estimó que los coeficientes de regresión obtenidos en el modelo original resultarían apropiados en la cohorte de validación. En el estudio de validación se exploraron las mencionadas cuatro variables dicotómicas, con la variable resultado también dicotómica: necesidad de TCIN. Se calculó el tamaño muestral a partir de la regla del número de eventos necesario por variable incluida en el modelo, por lo que se estimó que se debía contar con al menos 40 neonatos con requerimiento de TCIN¹¹.

En todos los casos el corazón fetal fue evaluado por medio de las vistas de cuatro cámaras, tres vasos y tres vasos-tráquea, incluidos como cortes de pesquisa cardíaca fetal en las guías de práctica clínica publicadas por la Sociedad Internacional de Ultrasonografía en Obstetricia y Ginecología (ISUOG)^{12,13}. Los hallazgos estudiados en el corte de cuatro cámaras fueron: visualización de un único ventrículo (una sola cavidad ventricular, acompañada o no de una cámara rudimentaria); asimetría de los ventrículos, definida por una relación entre los anchos ventriculares medidos en telediástole de borde interno a borde interno endocárdicos mayor o igual a 1,4 o menor o igual a 0,75; y visualización de una sola válvula atrio-ventricular. Los hallazgos valorados en el corte de tres vasos fueron: asimetría de las grandes arterias, definida por una relación entre los diámetros del tronco de la arteria pulmonar y de la arteria aorta ascendente medidos en telesístole de borde interno a borde interno endotelial mayor o igual a 1,5 o menor o igual a 0,8; y en el corte de los tres vasos-tráquea: falta de visualización de una gran arteria y flujo reverso a nivel de una gran arteria^{10,14}.

La variable resultado TCIN estuvo dada por la necesidad de tratamiento por cateterismo cardíaco y/o por cirugía cardiovascular dentro del primer mes tras el nacimiento. Sobre la base del modelo predictivo original, el puntaje para derivación prenatal (PDP) se calculó para todos los pacientes incluidos con la siguiente fórmula¹⁰:

$$\text{PDP} = 10 \times \text{vu} + 10 \times \text{fra} + 5 \times \text{nga} + 2,5 \times \text{av} + 2,5 \times \text{aga} + 1,5 \times \text{uvav}$$

(Donde vu = ventrículo único; fra = flujo reverso en una gran arteria; nga = no se visualiza una gran arteria; aga =

asimetría de grandes arterias; av = asimetría de ventrículos; uvav = visualización de una sola válvula atrio-ventricular).

Se realizó un análisis de regresión logística univariado y multivariado para determinar si las variables identificadas en el modelo original resultaban predictores significativos de TCIN en esta muestra. Por haber presentado predicción perfecta en dicho modelo, se excluyó en el análisis el hallazgo de "ventrículo único" y "flujo reverso en una gran arteria". Se analizaron las variables "no se visualiza una gran arteria", "asimetría de grandes arterias", "asimetría de ventrículos" y "visualización de una sola válvula atrio-ventricular".

Para evaluar la calibración, se compararon los resultados esperados con los observados mediante prueba de chi cuadrado y prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Para evaluar la discriminación o capacidad del modelo de distinguir entre pacientes con y sin el evento en función de las variables que lo componen, se consideró: área bajo la curva (AUC) característica operativa del receptor (ROC), sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo^{15,16}. Se utilizó el paquete estadístico STATA 11.2 (Stata Corp LP, Texas, Estados Unidos).

La información fue codificada y anonimizada, asignando a cada centro participante y paciente un número particular. Solamente el centro coordinador pudo acceder a la base de datos completa, sin identificadores personales (nombre y apellido, número de documento). Los demás centros sólo tuvieron acceso a los datos propios. Se utilizó un consentimiento informado escrito, y el estudio fue aprobado previamente por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

RESULTADOS

Se estudió a 138 pacientes con diagnóstico prenatal de CC, de los cuales se excluyó a 26 por las siguientes razones: muerte intrauterina (n=4), trisomías 13 y 18 (n=4) y prematuridad (n=1) que determinaron la muerte pocos días después del nacimiento, pérdida en el seguimiento (n=6) y no haber nacido aún al momento del análisis de datos (n=11). Se incluyó entonces para el análisis a 112 pacientes con diagnóstico prenatal de CC.

La media de edad materna fue de 31 años ($\pm 6,5$), y la media de edad gestacional al momento de la valoración cardiológica fetal fue de 30,4 semanas ($\pm 5,1$). En la muestra hubo 4 embarazos gemelares (3,6%), 8 casos de retardo de crecimiento (7,1%), 10 alteraciones en el líquido amniótico (8,9%) y 25 malformaciones en otros órganos y/o enfermedades genéticas (22,3%). En la Tabla 1 se presentan los diagnósticos cardiológicos finales de los pacientes; y en la Tabla 2, los tipos de intervenciones terapéuticas indicadas (en dos pacientes con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico la cirugía estaba indicada, pero no se realizó por muerte precoz de los pacientes; y en otros dos casos con la misma patología, los padres optaron por los cuidados paliativos).

En 58/112 (51,8%) se requirió TCIN. El puntaje de derivación prenatal fue menor a 3 en 41/112 (36,6%) y, a excepción de un solo paciente con tetralogía de Fallot, ningún otro requirió TCIN. En 71 (63,39%) el PDP fue mayor o igual a 3, y 57 de esos 71 (80,3%) requirieron TCIN. Los 14 pacientes en quienes el puntaje determinaba una significativa probabilidad de necesidad de TCIN y no lo requirieron presentaron sospecha de coartación de aorta (n=5), ventrículo único con estenosis pulmonar moderada (n=3), tetralogía de Fallot (n=2), atresia tricuspídea (n=1), doble salida del ventrículo derecho tipo Fallot (n=1), ventrículo único con atresia pulmonar y colaterales (n=1) y sospecha de hipoplasia ventricular izquierda por gran asimetría de cavidades cardíacas fetales (n=1).

La comparación mediante chi cuadrado de la curva ROC

TABLA 1. Tipos de cardiopatía congénita.

	n
Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	19
Ventrículo único (tipo canal atrio-ventricular completo, comunicación interventricular grande, doble entrada ventricular, atresia tricuspídea)	18
Tetralogía de Fallot	14
Comunicación interventricular	12
Transposición de grandes vasos	5
Atresia pulmonar con comunicación interventricular	4
Atresia pulmonar con septum intacto	4
Estenosis pulmonar crítica	3
Anomalia de Ebstein	3
Tronco arterioso persistente	3
Arco aórtico derecho	3
Comunicación interauricular tipo ostium primum	3
Canal atrio-ventricular completo	2
Ductus arterioso restrictivo	2
Arteria subclavia derecha aberrante	2
Estenosis pulmonar moderada	2
Doble salida del ventrículo derecho tipo Fallot	1
Coartación de aorta	1
Estenosis aórtica crítica	1
Aneurisma de la pared del ventrículo derecho	1
Anomalia total del retorno venoso pulmonar	1
Rabdomiomas múltiples	1
Sin cardiopatía (Sospecha de coartación de aorta, insuficiencia pulmonar moderada)	7

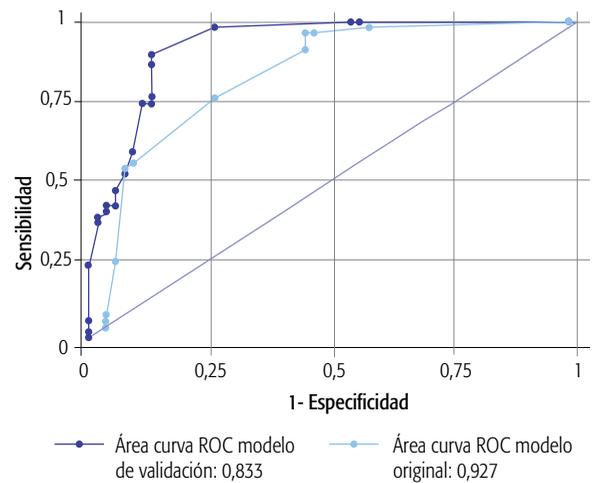
Fuente: Elaboración propia

TABLA 2. Tipos de intervenciones cardíacas neonatales indicadas.

	n
Cirugía de Norwood-Sano o Cirugía de Stansel	23
Cirugía de anastomosis subclavio-pulmonar	17
Cirugía de Switch arterial	4
Cirugía de cerclaje pulmonar	4
Cirugía de tronco arterioso	3
Cirugía de coartación de aorta	1
Procedimiento de Rashkin	6
Valvuloplastia pulmonar	3
Valvuloplastia aórtica	1

Fuente: Elaboración propia

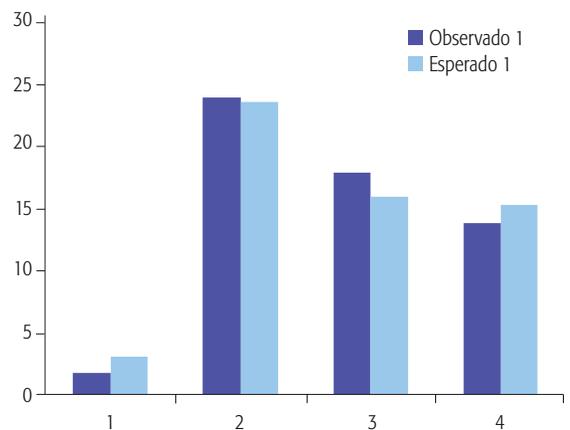
FIGURA 1. Comparación del AUC ROC de los modelos; original y de validación.



*Test de chi cuadrado, valor de $p=0,100$

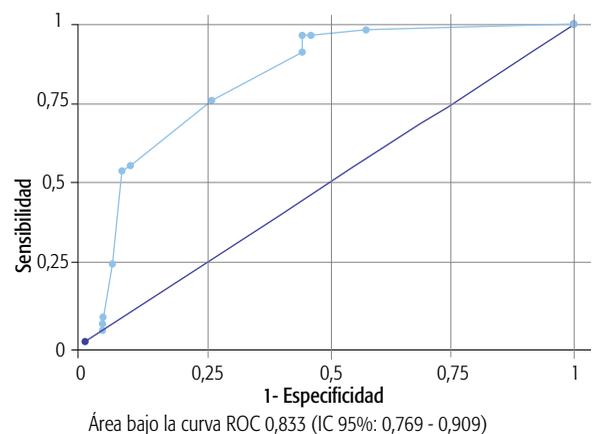
Fuente: Elaboración propia

FIGURA 2. Comparación entre resultados esperados y observados mediante test de Hosmer-Lemeshow.



Fuente: Elaboración propia

FIGURA 3. Área bajo la curva ROC.



Fuente: Elaboración propia

generada en este estudio con la del modelo original no resultó estadísticamente significativa ($p=0,100$) (Figura 1), al igual que la adecuación del ajuste mediante test de Hosmer-Lemeshow ($p=0,232$) (Figura 2).

Sin embargo, la discriminación fue buena en ambos casos, con un AUC ROC de 0,833 (IC95%: 0,757-0,909) (Figura 3). Para un punto de corte de 0,3 (correspondiente a un PDP ≥ 3), hubo una sensibilidad de 96,6%, una especificidad de 55,6%, un valor predictivo positivo de 70% y uno negativo de 93,8%.

DISCUSIÓN

En pacientes con sospecha o diagnóstico de CC a partir de los hallazgos detectados en la valoración del corazón fetal por medio de cortes utilizados para pesquisa, en una cohorte de validación prospectiva multicéntrica, la aplicación del modelo de predicción de necesidad de TCIN presentó una calibración no significativa y una buena discriminación. Las limitaciones en el ajuste del modelo estuvieron dadas porque las CC comprenden un grupo sumamente heterogéneo y variable de enfermedades, con un amplio espectro en su grado de severidad y repercusión clínica. Por otra parte, aunque el riesgo de necesidad de TCIN en pacientes con CC pueda determinarse a partir de los hallazgos ecográficos del corazón fetal, tras el nacimiento entran en juego factores relacionados con los cambios fisiológicos cardiorrespiratorios y la comorbilidad de los pacientes, lo que puede modificar esos riesgos sustancialmente. Esto no puede preverse prenatalmente y contribuye a la variabilidad en la evolución posnatal.

La discriminación del modelo fue buena. Se priorizó la sensibilidad, dado el elevado riesgo de morbilidad y mortalidad inherente a la no detección y derivación prenatal para estabilización y tratamiento al nacimiento de algunos tipos de CC.

En el caso de tetralogía de Fallot con un puntaje < 3 que requirió TCIN (falso negativo), existieron dudas con relación a la dirección del flujo en el ductus arterioso y se subrayó la importancia de determinar siempre la dirección del flujo en las grandes arterias en el corte de tres vasos-tráquea al visualizar el corazón fetal. Ello puede resultar dificultoso, especialmente en caso de operadores insuficientemente entrenados o mala visualización debido a edades gestacionales avanzadas, obesidad materna, posición fetal y/o alteración del volumen de líquido amniótico, en cuyo caso dicha valoración deberá ser repetida o realizada por un operador más entrenado o especializado. La presencia de flujo reverso en una gran arteria justifica la derivación prenatal a un centro especializado¹⁷.

La presencia de falsos positivos en la sospecha prenatal de CC resulta inevitable en el estado actual de la técnica. La sospecha prenatal de coartación de aorta continúa siendo considerada un talón de Aquiles de la cardiología fetal, con una elevada tasa tanto de falsos positivos como de falsos negativos. Su sospecha prenatal se basa en la presencia de dilatación del ventrículo derecho y la arteria pulmonar,

y una reducción en el tamaño y/o alteración en el flujo a nivel del arco aórtico¹⁸⁻²⁰. La demora en el diagnóstico y tratamiento de la coartación de aorta neonatal implica una elevada morbilidad y mortalidad²¹. Por otra parte, todos los pacientes con diagnóstico presuntivo de ventrículo único deben nacer en centros de alta complejidad²². La gran mayoría requiere TCIN, y no se ha descubierto hasta la fecha ningún hallazgo que permita identificar prenatalmente aquellos infrecuentes casos en los que se mantiene un adecuado y equilibrado flujo sistémico y pulmonar sin necesidad de tratamiento intervencionista en el período neonatal.

La mayor parte de los pacientes estudiados en el trabajo presentaron CC complejas. Esto podría deberse en parte a que los centros participantes son hospitales de referencia provinciales y nacionales, aunque cabe relacionar el fenómeno principalmente con la bajísima tasa de detección prenatal de los defectos cardíacos menores o simples, dada por la dificultad en su visualización ecográfica prenatal.

Se excluyó a pacientes con arritmia fetal y sin cardiopatía estructural y a pacientes con miocardiopatía sin malformación estructural por tratarse de patologías extremadamente infrecuentes y con significativo riesgo de descompensación tanto prenatal como posnatal (que en todos los casos deben ser derivadas a centros con especialistas en cardiología fetal).

La exclusión de pacientes no aptos para evaluar la variable resultado (necesidad de TCIN) por haber presentado muerte perinatal (trisomías 13 y 18 y prematuridad asociadas a CC evolutivas), por pérdida de seguimiento o por no haber nacido al momento del análisis estadístico no afectó negativamente el tamaño de la muestra, ya que se incluyó un número suficiente de pacientes.

El modelo de predicción prenatal de TCIN en pacientes con CC ha sido propuesto como una herramienta para facilitar la selección de pacientes que requieren derivación prenatal a centros especializados, ya que contribuye a mejorar el manejo y el pronóstico perinatal. En este estudio, la validación de dicho modelo ha demostrado limitaciones esperables en su calibración, buena discriminación y factibilidad en su aplicación.

RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

La aplicación del puntaje de derivación prenatal de CC, obtenido a partir del modelo predictivo validado en el presente estudio, constituye una herramienta de utilidad para seleccionar a aquellos pacientes que se beneficiarán con un parto en centros especializados, lo que contribuye a disminuir la morbilidad y mortalidad conexas. El transporte de los pacientes en el útero materno implica un costo insignificante para el sistema de salud pública si se lo compara con el costo de trasladar a pacientes críticos en unidades de alta complejidad para su tratamiento en centros terciarios. A su vez, la utilización de este modelo permitiría disminuir la derivación prenatal de pacientes

que no requieren atención neonatal especializada, con la consecuente reducción de costos. La aplicación del puntaje del modelo predictivo estudiado resulta factible y sencilla para los operadores en los centros involucrados y, por lo tanto, en poblaciones y condiciones diferentes a las del modelo original. Este modelo parece ser el primero capaz de ser aplicado por ecografistas que realizan estudios de pesquisa de malformaciones fetales, sin importar el tipo de malformación cardíaca fetal involucrada y sin necesidad de establecer sospecha del tipo de CC. Ello implica una enorme ventaja en países como Argentina, que cuentan con una vasta extensión territorial y una distribución asimétrica y centralizada de los recursos sanitarios de alta complejidad y especialización. Si se realiza una derivación prenatal oportuna y se evitan derivaciones innecesarias a centros de alta complejidad, habrá una mejor atención en salud, con optimización de los recursos disponibles y disminución de los costos personales y económicos para el sistema.

RELEVANCIA PARA LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS EN SALUD

La validación de este modelo de predicción de necesidad de TCIN resulta de interés fundamentalmente para quienes realizan ecografía obstétrica (tanto para ecografistas obstétricos y radiólogos como para los obstetras, que deben

decidir qué pacientes con CC fetal serán derivados para el parto a centros terciarios especializados). La utilización del puntaje es una herramienta útil para mejorar la selección de los pacientes que requieren derivación prenatal a centros de mayor complejidad, especialmente en el interior del país, donde la accesibilidad a esos niveles de atención se ve limitada por factores geográficos o socioculturales.

RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

La realización de un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico en establecimientos de distintas provincias de Argentina resulta relevante para la investigación en salud. Gracias a los recursos tecnológicos, el acceso a la comunicación y al intercambio de información, los estudios multicéntricos hoy son más factibles e implican un enorme potencial para abordar una población con una distribución territorial, características sociales y étnicas de gran heterogeneidad. Los estudios multicéntricos permiten reclutar rápidamente a un gran número de pacientes y extender las conclusiones a una población mayor y más representativa que la que se obtendría en un solo centro. Por otra parte, la realización de nuevos estudios de validación del modelo predictivo presentado podría contribuir a la investigación en cardiopatías congénitas y a la toma de decisiones en la práctica clínica.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

Cómo citar este artículo: Grinenco S, Segovia M, Peña G, Olmedo F, Meller C, Marantz P, Izbizky G. Validación de un modelo de predicción de necesidad de cirugía cardiovascular o cateterismo terapéutico neonatales en fetos con cardiopatías congénitas. Rev. Argent Salud Pública. 2016; Dic;7(29):7-13.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of Transposition of the Great Arteries in Fetuses Reduces Neonatal Morbidity and Mortality. *Circulation*. 1999;99:916-918.
- ² Kumar RK, Newburger JW, Gauvreau K, Kamenir S, Hornberger LK. Comparison of Outcome When Hypoplastic Left Heart Syndrome and Transposition of the Great Arteries Are Diagnosed Prenatally Versus When Diagnosis of these Two Conditions is Made only Postnatally. *Am J Cardiol*. 1999;83:1649-1653.
- ³ Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, Hitchcock JF, Bennink GBWE, Meijboom EJ. Lactacidosis in the Neonate is Minimized by Prenatal Detection of Congenital Heart Disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19:552-555.
- ⁴ Friedman AH, Fahey JT. The Transition from Fetal to Neonatal Circulation: Normal Responses and Implications for Infants with Heart Disease. *Semin Perinatol*. 1993;17(2):106-121.
- ⁵ Guerchicoff M, Marantz P, Infante J, Villa A, Gutiérrez A, Motero G, et al. Evaluación del impacto del diagnóstico precoz de las cardiopatías congénitas. *Arch Argent Pediatr*. 2004;102(6):445-450.
- ⁶ Stoll C, Garne E, Clementi M. EUROSCAN Study Group. Evaluation of Prenatal Diagnosis of Associated Congenital Heart Disease by Fetal Ultrasonographic Examination in Europe. *Prenat Diag*. 2001;21(4):243-252.
- ⁷ Quartermain MD, Pasquali SK, Hill KD, Goldberg DJ, Huhta JC, Jacobs JP, et al. Variation in Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease in Infants. *Pediatrics*. 2015;136(2):e378-e385.
- ⁸ Van Velzen CL, Clur SA, Rijjaarsdam ME, Bax CJ, Pajkrt E, Heymans MW, et al. Prenatal Detection of Congenital Heart Disease Results of a National Screening Programme. *B/OG*. 2016;123(3):400-407.
- ⁹ Krynski M, Montonati M, Althabe M. Impact of the Time of Diagnosis on the Postoperative Outcome of Newborn Infants with Congenital Heart Disease in a Public Hospital in Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(5):433-442.
- ¹⁰ Marantz P, Grinenco S, Pestchanker F, Meller CH, Izbizky G. Prenatal Diagnosis of CHDs: A Simple Ultrasound Prediction Model to Estimate the Probability of Need for Neonatal Cardiac Invasive Therapy. *Cardiol Young*. 2015;27:1-7.
- ¹¹ Pavlou M, Ambler G, Seaman S, Guttmann O, Elliott P, King M, et al. How to Develop a More Accurate Risk Prediction Model When There Are Few Events. *BMJ*. 2015;351:h3868.
- ¹² Yagel S, Silverman NH, Gembruch U. Fetal Cardiology: Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis and Perinatal Management of Cardiac Diseases. Segunda edición, Informa Healthcare, USA, 2003.
- ¹³ International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, De Vore GR, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines (Updated): Sonographic Screening Examination of the Fetal Heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(3):348-359.
- ¹⁴ Grinenco S, Gallardo H, Marantz P, Izbizky G. Determinación de valores de referencia en dimensiones cardíacas fetales en el tercer trimestre de gestación. *Revista Argentina de Salud Pública*. 2014;5(19):6-10.
- ¹⁵ Hanley JA, McNeil BJ. The Meaning and Use of the Area Under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. *Radiology*. 1982;143:29-36.
- ¹⁶ Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and Prognostic Research: Validating a Prognostic Model. *BMJ*. 2009;29(338):1432-1435.
- ¹⁷ Berning RA, Silverman NH, Villegas M, Sahn DJ, Martin GR, Rice MJ. Reversed Shunting across the Ductus Arteriosus or Atrial Septum in Utero Heralds Severe Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):481-486.
- ¹⁸ Gómez-Montes E, Herraiz I, Mendoza A, Escibano D, Galindo A. Prediction of Coarctation of the Aorta in the Second Half of Pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(3):298-305.
- ¹⁹ Jowett V, Aparicio P, Santhakumaran S, Seale A, Jicinska H, Gardiner HM. Sonographic Predictors of Surgery in Fetal Coarctation of the Aorta. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1):47-54.
- ²⁰ Matsui H, Mellander M, Roughton M, Jicinska H, Gardiner HM. Morphological and Physiological Predictors of Fetal Aortic Coarctation. *Circulation*. 2008;118(18):1793-1801.
- ²¹ Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal Diagnosis of Coarctation of the Aorta Improves Survival and Reduces Morbidity. *Heart*. 2002;87:67-69.
- ²² Beroukhim RS, Gauvreau K, Benavidez OJ, Baird CW, La Franchi T, Tworetzky W. Perinatal Outcome after Prenatal Diagnosis of Single-Ventricle Cardiac Defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(6):657-663.