



**UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN**
VOCACIÓN POR LA EXCELENCIA

**FACULTAD DE CIENCIAS PARA EL CUIDADO DE LA SALUD
ESCUELA DE OBSTETRICIA Y MATRONERÍA
CARRERA DE OBSTETRICIA, SEDE SANTIAGO**

**MARCADORES PREDICTORES DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS
DURANTE GESTACIONES DE PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE DE
MADRE DIABÉTICA**

Tesina para optar al grado de Licenciado en Obstetricia y Matronería.

Tutora guía: Dra. Andrea Leisewitz Velasco
Tutora metodológica: Dra. Romina Fornes Contreras
Estudiante(s): Constanza Valentina Bravo Molina
Pía Valentina Díaz Romero
Carla Bernardita Pino Díaz
Antonia Isabel Silva del Río
Daniela Victoria Velásquez Contreras

© Constanza Valentina Bravo Molina, Pía Valentina Díaz Romero, Carla Bernardita Pino Díaz, Antonia Isabel Silva del Río, Daniela Victoria Velásquez Contreras.

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio, o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

**Santiago, Chile.
2023**

HOJA DE CALIFICACIÓN

En Providencia, Santiago de Chile a _____ del 2023, los abajo firmantes dejan constancia que los estudiantes Constanza Valentina Bravo Molina, Pía Valentina Díaz Romero, Carla Bernardita Pino Díaz, Antonia Isabel Silva del Río, Daniela Victoria Velásquez Contreras de la carrera de Obstetricia y Matronería, han aprobado la tesis para optar al grado de Licenciatura en Obstetricia y Matronería con una nota de _____.

Académico evaluador

Académico evaluador

Académico evaluador

DEDICATORIA

Agradezco a mis padres por su constante apoyo, al pilar de vida, mi hermano Nicolás, a Natalia, una gran fuente de admiración. Además, a este hermoso grupo de tesis, el cual ha sido un rayo de risas y cariño, a mis amistades quienes son un tesoro valioso, a mis abuelitas quienes son luchadoras de vida admirables, y a mis perritas, Kiki y Verde, unas compañeras de amor incondicional. Todos han tejido un hermoso tapiz en mi vida.

Constanza Valentina Bravo Molina.

Agradezco a mi familia en especial a mis padres quienes han sido un pilar fundamental en mis estudios, por la paciencia, motivación, cariño y amor que me han dado junto con Pamela mi hermana quien es un ejemplo a seguir para mi vida la cual siempre me apoya e impulsa a lograr mis sueños y metas también al equipo maravilloso de esta tesis por todo el esfuerzo y dedicación que se entregó formando así una hermosa amistad.

Pía Valentina Díaz Romero.

Agradezco a mis padres y mi familia que me han apoyado en todo momento, en conjunto con mi gato Mr Simba que presentan un pilar fundamental en mi vida, a mis amigos y mi equipo, Team Marcadores porque gracias a la perseverancia, motivación y cariño supimos enfrentar cada desafío siempre con una sonrisa.

Carla Bernardita Pino Díaz.

Dedico este trabajo a mi familia, sobre todo a mi mamá, y a mis mascotas (Diana y Cachetes), por su paciencia, dedicación, apoyo en los momentos de creación, desarrollo y finalización. También, a nuestro equipo por mantenerse unido a pesar de las dificultades y perseverar durante todo el proceso para concluir una maravillosa tesina que, con convicción afirmo; fue elaborada por grandes mentes maestras.

Antonia Isabel Silva del Río.

Dedico este trabajo a mi familia, principalmente a mi madre M. Elena, que me brindó su apoyo desde el primer momento y estuvo ahí para mi cuando más lo necesité. A mi pareja, Byron, que se quedó conmigo haciéndome compañía y entregando su apoyo de incontables maneras. Finalmente, a mi gata, Roxie, que más que una mascota es una compañera que permaneció firme a mi lado aquellas noches en vela. Infinitas gracias.

Daniela Victoria Velásquez Contreras.

AGRADECIMIENTOS

A nuestra tutora guía Dra. Andrea Leisewitz Velasco, por apoyarnos y motivarnos, durante el desarrollo de nuestra tesina, brindándonos consejos y sugerencias relevantes para su realización. Asimismo, a nuestro equipo de trabajo, por su contribución en cuanto a conocimiento, habilidades, tiempo para la creación y desarrollo de la presente revisión. Finalmente, queremos expresar nuestro agradecimiento a todas las personas, conocidos, amigos y familiares de nuestro equipo de trabajo, que han contribuido significativamente a la realización de esta tesina.

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	vii
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT	ix
INTRODUCCIÓN.....	1
Pregunta de investigación:	5
Objetivo general:	6
Objetivos específicos:	6
METODOLOGÍA	7
RESULTADOS.....	12
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIÓN	36
ANEXOS	38
BIBLIOGRAFÍA.....	40

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Búsquedas de descriptores en las bases de datos	9
Figura 1. Diagrama de metodología de la revisión bibliográfica.	10
Cuadro 1. Deformidades embrionarias reportadas en grupo control y grupo STZ	14
Cuadro 2. Deformidades embrionarias reportadas en grupo STZ-Exo y Ctrl-Exo	15
Tabla 2. Artículos relacionados con diabetes gestacional, marcadores y CC	15
Tabla 3. Artículos relacionados con biomarcadores y CC	21
Tabla 4. Artículos relacionados alternativas terapéuticas de CC.....	27

RESUMEN

Introducción: La presencia de diabetes mellitus durante la gestación induce un mayor riesgo de generar cardiopatías congénitas (CC). El método actualmente utilizado para la detección de estas anomalías cardíacas corresponde a la ecocardiografía fetal realizada durante el segundo trimestre de la gestación. Sin embargo, los avances científicos han demostrado la posibilidad de detectar las CC con mayor antelación incluso durante el primer trimestre de gestación mediante marcadores biológicos y genéticos. **Objetivo:** Analizar la literatura científica publicada entre los años 2012-2022, sobre marcadores tempranos predictores de cardiopatías congénitas, en gestaciones de primer y segundo trimestre de madre diabética. **Metodología:** Investigación de revisión narrativa. Bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science. Palabras claves: "Diabetes Mellitus", "Pregnancy", "Biomarker*", "Heart Defects, Congenital", "Chromosome Aberration*" Operadores booleanos: "AND", "NOT". Filtros: artículos completos, artículos publicados entre los años 2012-2022 y artículos en idioma inglés. **Resultados:** Se seleccionaron 8 artículos en base a la combinación realizada, además se incorporaron 2 artículos externos para complementar investigación. El marcador biológico temprano predictor de cardiopatías congénitas durante gestación de madres diabéticas encontrados fue solo uno, los exosomas y su componente, el miARN, sin embargo, también se encontraron tres marcadores que relacionan con CC, los cuales son NKX2.5, UCP2 y otros tipos de miARN. **Conclusiones:** El uso de marcadores biológicos y genéticos para la pesquisa temprana de CC permite realizar un tratamiento oportuno y promover el óptimo desarrollo y manejo de bebés que presentan estas patologías.

Palabras clave: biomarcador, cardiopatías congénitas, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Introduction: The presence of gestational diabetes mellitus is associated with an increased risk of congenital heart defects (CHD). The current method for CHD detection involves fetal ultrasound performed during the second trimester of pregnancy. However, scientific advancements have demonstrated the possibility of earlier CHD detection, even during the first trimester of pregnancy, through the identification of biological and genetic markers obtained from a serum sample of pregnant women. **Objective:** To analyze the scientific literature published between the years 2012-2022, on early predictor markers of congenital heart disease in first and second trimester gestations of diabetic mothers. **Methodology:** Narrative review research. Databases: PubMed, Scopus, Web of Science. Keywords: "Diabetes Mellitus", "Pregnancy", "Biomarker*", "Heart Defects, Congenital", "Chromosome Aberration*" Boolean operators: "AND", "NOT". Filters: full articles, articles published between the years 2012-2022 and articles in English language. **Results:** Eight articles were selected on the databases of the combination carried out, and two external articles were also incorporated to complement the research. The early biological marker predictive of congenital heart disease during gestation in diabetic mothers found was only one, exosomes and its component, miRNA, however, three markers that are related to CHD were also found, which are NKX2.5, UCP2 and other types of miRNA. **Conclusions:** The use of biological and genetic markers for the early detection of CHD allows timely treatment and promotes the optimal development and management of babies with these pathologies.

Key words: biomarker, congenital heart disease, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las malformaciones congénitas son anomalías de tipo estructural o funcional que ocurren en el periodo intrauterino, pudiendo detectarse en la etapa prenatal, durante el nacimiento o en la primera infancia (OMS, 2023). Los recién nacidos de madres que presentan diabetes en la gestación tienen mayor riesgo o probabilidad de padecer anomalías congénitas, a diferencia de los recién nacidos de madres sanas (Wu y otros, 2020). Dentro de la categoría de anomalías congénitas se encuentran las malformaciones cardíacas o cardiopatías congénitas (CC), que son definidas como irregularidades en el desarrollo que impactan en las estructuras del corazón (OPS, 2020), estas, son la forma más común de defectos congénitos, presentando una incidencia de alrededor de 8 a 10 por cada 1000 (0,8%-1%) nacidos vivos de término y hasta 10 veces mayor en los recién nacidos prematuros (8,3%) (Bravo-Valenzuela y otros, 2018).

Adicionalmente, las cardiopatías congénitas (CC) presentan mayor tasa de morbimortalidad en hijos recién nacidos de madres diabéticas, comparadas con otro tipo de anomalías. Las cardiopatías tienen una asociación multifactorial donde la diabetes es el factor principal. Las CC más comunes son el defecto en el tabique interauricular (ASD) y el defecto en la comunicación interventricular (VSD) (Blue y otros, 2012).

La sobrevida y el desarrollo de discapacidades en los recién nacidos con una cardiopatía congénita, depende en gran medida del momento en que se lleva a cabo el diagnóstico y del posterior tratamiento (Bravo-Valenzuela y otros, 2018). Debido a esto, el diagnóstico oportuno de CC, ha causado gran importancia en el ámbito de la salud pública, ya que, con los actuales métodos de pesquisa ha aumentado la expectativa de vida de los neonatos a través de la disminución de las tasas de morbimortalidad de estos (Bravo-Valenzuela y otros, 2018)

Detectar tempranamente las CC, crea oportunidades para que el equipo de salud pueda realizar intervenciones tanto al feto portador de esta cardiopatía, como para la madre y su entorno. Los posibles tratamientos van a depender del tipo y nivel de la cardiopatía,

dentro de los cuales se encuentran la valvuloplastia aórtica fetal en el tratamiento de la estenosis aórtica severa, además, de la factibilidad de colocar un stent en el tabique interauricular durante el periodo fetal, reduciendo la mortalidad neonatal (Meller y otros, 2020). Existen además tratamientos menos invasivos, que se realizan a la madre mediante terapia médica transplacentaria, la cual utiliza corticoides, que son aplicados a la madre y también existe la posibilidad de utilizar inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa (IGIV) (Donofrio y otros, 2014). Por otro lado, el diagnóstico de una CC puede generar angustia e incertidumbre en los padres junto a la elevada demanda de cuidados que se requieren tras el nacimiento, situación que hace que los padres sean más susceptibles a desarrollar síntomas depresivos (López y otros, 2016). Es por esto que al detectar precozmente una CC, es posible informar, educar y generar las acciones correspondientes para entregar un tratamiento óptimo e integral dependiendo cada cardiopatía y del contexto socioambiental existente.

En la actualidad el método más usado y sugerido para pesquisar la presencia de cardiopatías congénitas, es mediante la ecocardiografía fetal, la cual se realiza de manera rutinaria en todas las mujeres prediabéticas y diabéticas que estén cursando un embarazo, Permitiendo la visualización de estructuras cardiacas fetales y realizando así el diagnóstico prenatal (Al-Biltagi y otros, 2021).

La ecocardiografía fetal posee una sensibilidad del 90% y una especificidad del 99,7%, con un valor predictivo positivo del 90%. Esto quiere decir, que existe una probabilidad del 90% de que el feto realmente tenga una cardiopatía congénita, y sólo una probabilidad del 10% de que el resultado sea un falso positivo, indicando así la utilidad y la precisión de la prueba para detectar la condición en cuestión. En Estados Unidos, el periodo óptimo para realizar un examen de cribado es entre las 20-22 semanas porque, en ese momento, las estructuras cardiacas fetales pueden definirse con mayor claridad mediante el cribado ecográfico en más del 90% de los casos (Al-Biltagi y otros, 2021).

Además de la ecografía, en la última década se ha visualizado la existencia de estudios que mencionan marcadores biológicos y genéticos, los cuales se definen como moléculas específicas indicadoras de procesos fisiológicos y/o patológicos (Califf, 2018) que pueden evidenciar cardiopatías congénitas durante el primer y segundo trimestre de gestación de

madres diabéticas, lo que representa una herramienta de detección más temprana y oportuna de este tipo de anomalías.

Petersmann (2019) señala que la principal causa de la generación de cardiopatías congénitas es la presencia de diabetes durante la gestación, la cual puede ser de tipo crónica e inducida por el embarazo.

La diabetes mellitus, que tiene un carácter crónico y que se presenta tanto en hombres como en mujeres, es definida según Petersmann (2019), como el término colectivo que engloba trastornos metabólicos heterogéneos cuyo principal hallazgo es la hiperglucemia crónica. La causa es un trastorno de la secreción de insulina o un trastorno del efecto de la insulina o, por lo general, ambos.

Petersmann (2019) describe dos tipos de diabetes mellitus:

La diabetes mellitus tipo 1, consiste en la destrucción de las células beta del páncreas, debido a esto, se produce una insuficiente producción de insulina (Petersmann y otros, 2019).

- Tiene un origen genético y autoinmune.
- Su incidencia va desde 5% al 10%.
- Puede desarrollarse desde la infancia a la adultez.

Por su parte la diabetes tipo 2, puede presentarse como una resistencia a la insulina (Petersmann y otros, 2019).

- Tiene un origen variable y multifactorial.
- Su incidencia va desde 90% al 95%.
- Se desarrolla principalmente durante la adultez.

En ambos tipos de diabetes mellitus, la sintomatología es variable, se puede encontrar poliuria aguda y polidipsia principalmente en el tipo 1. Por otro lado, el tipo 2 se encuentra asociada a enfermedades secundarias e hiperglucemia moderada (Petersmann y otros, 2019).

Existen pruebas diagnósticas como alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) o prueba tolerancia a la glucosa (PTGO) y glicemia en ayunas, para distinguir una de la otra, junto con relacionar los resultados obtenidos con la sintomatología.

Ahora bien, a las clasificaciones anteriormente mencionadas se añade la diabetes gestacional (Petersmann y otros, 2019).

La diabetes gestacional, se caracteriza por una hiperglucemia (aumento de la glucemia en la sangre) que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar una diabetes, según la Organización Panamericana de la Salud (2012). El diagnóstico es a partir de un examen de glicemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl y/o PTGO a las 2 horas poscarga mayor o igual a 140 mg/dl, cuyo resultado se interpreta como un alto índice de azúcar en la sangre fuera de los rangos normales de una mujer embarazada (Ministerio de Salud de Chile [MINSAL], 2015), generando la necesidad de derivación correspondiente para su óptimo tratamiento.

En cuanto al riesgo de presentar cardiopatías congénitas en embriones y fetos se indica que, es el doble para las mujeres con diabetes previa al embarazo, mientras que para las mujeres que presentan diabetes gestacional, el riesgo de cardiopatías congénitas es de un 28% superior, comparado con el grupo control correspondiente a mujeres que no presentan diabetes (Wu y otros, 2020).

Debido a que existe un mayor riesgo de cardiopatías congénitas en hijo de mujeres con diabetes durante el embarazo, la detección temprana de este tipo de malformaciones es de suma importancia, ya que, tal como se mencionó, permite al equipo de salud tomar acciones con antelación para acompañar la gestación de la usuaria de una manera óptima.

Adicionalmente, debido a la relevancia de pesquisar las cardiopatías congénitas de manera temprana, en otras investigaciones se han detectado marcadores tempranos predictores, como por ejemplo el marcador genético NKX 2.5 descrito por Han y otros (2015), que corresponde a un factor de transcripción cardíaco crucial en la diferenciación de los cardiomiocitos cardíacos, regulando a otros factores de transcripción para la formación del corazón. Este marcador es importante porque su expresión se inhibe debido a los altos niveles de glicemia y la presencia de diabetes mellitus durante el embarazo, provocando la desregularización de la cardiogénesis y, en consecuencia, el desarrollo de cardiopatías congénitas.

Por otra parte, si bien para la detección de CC existe la ecografía, esta herramienta no se utiliza en el primer trimestre para evaluar tempranamente la presencia de estas anomalías. Por lo anterior, se convierte en un desafío fundamental el poder determinar marcadores predictores tempranos para impulsar futuras investigaciones y avances relacionados a CC.

En relación con la prevención de cardiopatías congénitas en la primera etapa de gestación, al manejo y enfoque de recursos del hallazgo, esta investigación narrativa pretende contestar la siguiente pregunta de investigación:

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los marcadores tempranos predictores de cardiopatías congénitas en embarazo de primer y segundo trimestre en madre diabética?

Se realiza esta revisión con el fin de enfocar investigaciones, que permitan potenciar la detección de estos marcadores, como una alternativa de pesquisa concreta y oportuna a este tipo de anomalías congénitas, para permitir realizar un adecuado acompañamiento y manejo ante estos hallazgos.

Objetivo general:

Analizar la literatura científica publicada entre los años 2012-2022, sobre marcadores tempranos predictores de cardiopatías congénitas, en gestaciones de primer y segundo trimestre de madre diabética.

Objetivos específicos:

- Conocer los marcadores biológicos tempranos predictores de cardiopatías congénitas durante gestación de primer y segundo trimestre de madres diabéticas.
- Analizar la relevancia de la detección de los marcadores de cardiopatías congénitas durante la gestación de primer y segundo trimestre de madre diabética.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa en diferentes bases de datos abarcando desde el año 2012 hasta el año 2022 en la cual fueron seleccionados artículos científicos relacionados a marcadores tempranos involucrados en las cardiopatías congénitas en embarazo de madre diabética.

Las bases de datos consultadas en esta revisión corresponden a PubMed, Scopus, Web of Science (WOS).

Se seleccionaron estas bases de datos considerando la amplia cobertura de la literatura científica, permitiendo el acceso de información relevante y de calidad para el ámbito de investigación científica. Otro factor considerado para la selección corresponde a la rigurosidad en la selección de los artículos incluidos en estas bases de datos, además de la constante actualización de la información y con acceso a publicaciones de revistas científicas con un alto índice de impacto. Esto contribuye a la elaboración de la presente revisión narrativa de manera más completa, rigurosa y confiable.

Para realizar la búsqueda fueron empleados los siguientes Descriptores en Ciencias de Salud (DeCS): “Diabetes Mellitus”, “Pregnancy”, “Biomarker*”, “Heart Defects, Congenital”, “Chromosome Aberration*”.

Para los términos “Biomarker” y “Chromosome Aberration” se utilizaron truncadores (*) que permitieran ampliar la búsqueda.

Además, se creó una combinación de búsqueda que se utilizó en cada base de datos que contenía los operadores booleanos “AND” y “NOT” para precisar esta revisión.

Al momento de realizar las búsquedas en las bases de datos se aplicaron los filtros:

- Artículos publicados entre los años 2012-2022.
- Artículos completos (FULL TEXT).
- Artículos en idioma inglés.

Los artículos fueron analizados según los siguientes criterios de inclusión y exclusión con el objetivo de precisar la búsqueda a investigaciones que contengan la información requerida para la presente revisión narrativa.

Criterios de inclusión:

- Artículos que incluyeran a mujeres que cursen con diabetes en su gestación.
- Artículos que contengan marcadores tempranos predictores de cardiopatías congénitas.
- Artículos que contengan a embriones y fetos con cardiopatías.

Criterios de exclusión:

- Artículos referidos a anomalías cromosómicas en embriones y fetos.
- Artículos que no incluyan el análisis de anomalías cardíacas.
- Artículos que incluyeran a mujeres diabéticas no embarazadas.

A continuación, se presenta la combinación de búsqueda planteada en el idioma a utilizar (inglés):

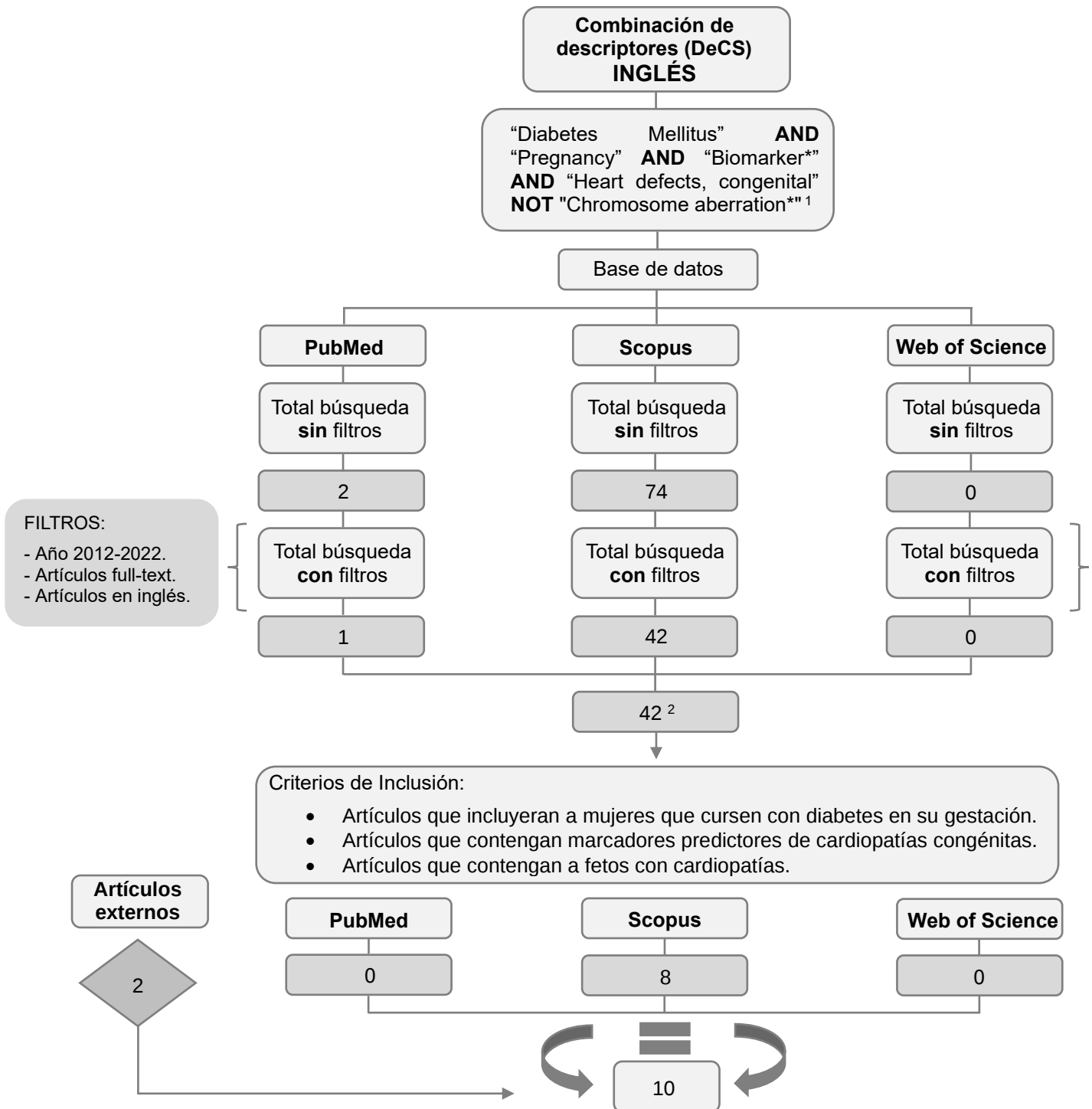
1. "Diabetes Mellitus" AND "Pregnancy" AND "Biomarker*" AND "Heart Defects, Congenital" NOT "Chromosome Aberration*"

Tabla 1. Búsquedas de descriptores en las bases de datos

IDIOMA INGLÉS				
BASE DE DATOS	COMBINACIÓN	ARTICULOS SIN FILTRO	ARTICULOS CON FILTRO	ARTICULOS ELEGIDOS
PubMed	"Diabetes Mellitus" AND "Pregnancy" AND "Biomarker*" AND "Heart defects, congenital" NOT "Chromosome aberration*"	2	1	0
Scopus	"Diabetes Mellitus" AND "Pregnancy" AND "Biomarker*" AND "Heart defects, congenital" NOT "Chromosome aberration*"	74	42	8
Web of Science	"Diabetes Mellitus" AND "Pregnancy" AND "Biomarker*" AND "Heart defects, congenital" NOT "Chromosome aberration*"	0	0	0
TOTAL DE ARTÍCULOS		76	43	8

Fuente: Elaboración propia con datos recolectados.

Figura 1. Diagrama de metodología de la revisión bibliográfica.



Fuente: Elaboración propia con datos recolectados.

¹ El uso de asterisco (*) representa truncador en búsqueda.

² Artículo repetido descartado antes de continuar selección.

El diagrama de metodología (Figura 1) sintetiza el proceso de búsqueda y selección de artículos en el presente estudio. Se realizó la búsqueda donde se propuso la siguiente combinación ("Diabetes Mellitus" AND "Pregnancy" AND "Biomarker*" AND "Heart defects, congenital" NOT "Chromosome aberration*") que arrojó como resultado un total de 76 resultados sin filtros y 43 resultados con los filtros de año (2012-2022), idioma (inglés) y full text.

Dentro de las consideraciones para acotar la búsqueda, se descartó un artículo de investigación del conjunto total de resultados debido a su duplicidad al estar presente en las dos bases de datos anteriormente mencionadas, arrojando como resultado final de búsqueda 75 resultados sin filtros y 42 resultados con los filtros de año (2012-2022), idioma (inglés) y full text.

La selección de esta combinación se justifica limitando la búsqueda para dar una respuesta clara y precisa a la pregunta de investigación planteada en la revisión narrativa.

Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, y tras llevar a cabo una lectura crítica y reflexiva, se seleccionaron 8 artículos desde la búsqueda para el análisis.

En los artículos seleccionados tras la búsqueda, se evidenció falta de información respecto de temas importantes relacionados a tratamientos, por lo que se agregaron 2 artículos externos a la búsqueda realizada, relevantes para el desarrollo de la revisión narrativa.

Para finalizar, se detalla la selección de 10 artículos en total, de los cuales, se seleccionaron 6 artículos para responder al objetivo 1 y 4 artículos para responder al objetivo 2.

RESULTADOS

Marcadores biológicos y genéticos tempranos predictores de cardiopatías congénitas

En el ámbito de la investigación biomédica, existen diversas herramientas que permiten diagnosticar, realizar seguimientos y pronósticos de diversas patologías, dentro de las cuales se pueden encontrar marcadores biológicos y/o marcadores genéticos.

Los marcadores biológicos corresponden a una molécula característica y específica, la que al ser medida es definida como un indicador en los procesos tanto biológicos y/o patológicos. A su vez, esta molécula debe ser capaz de medir respuestas ante una exposición o intervención (Califf, 2018).

Por otro lado, los marcadores genéticos corresponden a un segmento de ADN con una ubicación conocida dentro de un cromosoma (National Human Genome Research Institute, 2023).

La principal ventaja en la utilización de ambos tipos de marcadores es la capacidad que estos tienen para pesquisar desde una etapa temprana las patologías a investigar, en este caso las cardiopatías congénitas.

El primer objetivo específico propuesto dentro de esta revisión corresponde a identificar los marcadores biológicos y genéticos tempranos predictores de cardiopatías congénitas en gestación de primer y segundo trimestre de madres diabéticas.

Luego de la aplicación de filtros descrita en la metodología de la presente revisión, se logró identificar 1 artículo que relaciona de manera directa y plantea a diferentes moléculas como biomarcadores. Por otro lado, encontramos 5 artículos relacionados indirectamente que describen la relación entre cardiopatías congénitas y biomarcadores presentes, sin considerar gestantes diabéticas.

Estas características fueron revisadas y analizadas para presentar los siguientes resultados.

Exosomas y miARN

El estudio realizado por Shi y otros (2017), propone a los exosomas como moléculas que desempeñan un papel clave en la deficiencia del desarrollo cardíaco en el embarazo diabético. Los exosomas son pequeñas vesículas extracelulares de 40 a 100 nm de diámetro compuestas principalmente por proteínas, ARN y microARN (miARN).

Niveles elevados de glucosa y estrés celular se han relacionado con alteraciones en el número y en los componentes de los exosomas plasmáticos. En conjunto con esto, se propone que los exosomas pudieran cruzar la barrera materno-fetal y endocitarse en diferentes tejidos fetales donde miARN aberrantes podrían contribuir a defectos en el desarrollo cardíaco.

Los exosomas se han confirmado como uno de los mediadores fundamentales de la comunicación entre células vecinas o distantes, estando asociados con respuestas inmunes, patogenicidad viral, enfermedades cardiovasculares, entre otros. El potencial de los exosomas para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades los mantiene actualmente en un área activa de investigación (Kalluri y LeBleu, 2020).

Uno de los componentes clave de los exosomas son los miARN los cuales son una clase de pequeños ARN no codificantes que funcionan en la regulación postranscripcional de la expresión génica. Son poderosos reguladores de diversas actividades celulares, incluido el crecimiento, la diferenciación, el desarrollo y la apoptosis celular. Se han relacionado con muchas enfermedades y actualmente los ensayos clínicos mediados por miARN han mostrado resultados prometedores para el tratamiento del cáncer y las infecciones virales (Saliminejad y otros, 2019).

El estudio de Shi y otros (2017) analizó los exosomas y miARN exosomal en sangre de dos grupos de ratones hembra preñadas: grupo control y grupo con diabetes inducida por estreptozotocina (STZ). Los resultados obtenidos del grupo control y con STZ apuntaron a que la diabetes mellitus aumenta la incidencia de defectos del desarrollo cardíaco embrionario, especialmente en la comunicación interventricular (8,9%), hipertrofia miocárdica e hipoplasia ventricular (tabla 2).

Cuadro 1. Deformidades embrionarias reportadas en grupo control y grupo STZ

	Control	STZ
Tamaño medio de la camada	7,3	6,1
Embriones absorbidos	4,5%	17,3%
Acrania	0%	2,7%
Anoftalmia	0%	1,8%
Comunicación interventricular (VSD)	0%	8,9%

Fuente: Shi y otros (2017).

Por otra parte, el análisis de los miARN en los exosomas reveló diferencias significativas respecto a la cantidad y tipo entre el grupo control y el grupo STZ. En el grupo de ratones con diabetes inducida se expresaron 753 miARN mientras que en ratones control 573 miARN. En total se encontraron 506 miARN comunes entre ambos grupos y 218 miARN presentes en sólo uno de los dos grupos. Adicional a esto, se ha descubierto que algunos de estos miARN como miR-133, miR-30, miR-99 y miR-23 funcionan en el desarrollo cardíaco o cardiogénesis (Shi y otros, 2017).

De manera más específica, miR-133 es expresado en el corazón y en el músculo esquelético tanto de humanos, como ratones y pez cebra (Wu y otros, 2019).

La función de este miR-133 en el contexto de células madre embrionarias es inducir sinérgicamente en la formación del mesodermo (Xin y otros, 2013) y en su ausencia de funcionalidad, puede provocar una serie de defectos cardíacos incluso la muerte (Hagiwara, 2014).

En vista de los datos anteriores, el estudio de Shi y otros (2017) investigó específicamente si los exosomas maternos diabéticos contribuyen directamente a la diferencia del desarrollo cardíaco. Para esto se aislaron exosomas de ratones STZ y de ratones control, para posteriormente ser inyectados en ratones hembra preñadas normales a través de la vena de la cola. El análisis de embriones reveló que la inyección con exosomas provenientes de ratones STZ causó una alta incidencia de deformidad embrionaria como anoftalmia, defectos del tabique ventricular, hipertrofia cardíaca y derrames pericárdicos.

La inyección de exo-STZ produce deformidades embrionarias similares a las vistas en ratones diabéticos preñados (Shi y otros, 2017).

Cuadro 2. Deformidades embrionarias reportadas en grupo STZ-Exo y Ctrl-Exo

	Crtl-Exo	STZ-Exo
Tamaño medio de la camada	6,5	6,5
Acrania	0%	0%
Anoftalmia	0%	2,6%
Comunicación interventricular (VSD)	0%	7,7%

Fuente: Shi y otros (2017).

En conjunto, el presente estudio revela que los exosomas maternos en la diabetes pueden cruzar la barrera materno-fetal y endocitarse en diferentes tejidos fetales, donde los miARN aberrantes de los exosomas maternos, podrían contribuir a la deficiencia del desarrollo cardiaco (Shi y otros, 2017).

Tabla 2. Artículos relacionados con diabetes gestacional, marcadores y CC

Artículo 1. "Maternal exosomes in diabetes contribute to the cardiac development deficiency"	
Autores	Shi, R., Zhao, L., Cai, W., Wei, M., Zhou, X., Yang, G., y Yuan, L.
País, fecha	China, 2017
Objetivos	Analizar la relación de los exosomas y los miARN en el embarazo diabético y desarrollo de cardiopatías congénitas.
Metodología	Estudio experimental realizado en ratas.
Resultado principal	Los exosomas maternos pueden cruzar la barrera materno-fetal y endocitarse en los tejidos fetales donde los miARN aberrantes contribuyen a la deficiencia del desarrollo cardiaco.

Fuente: Elaboración propia con datos recolectados.

Otros marcadores

Se han encontrado diferentes estudios de otros marcadores que pudiesen estar relacionados a CC, los cuales no presentan una asociación con diabetes durante primer y segundo trimestre de la gestación, sin embargo, se detallarán a continuación por su relevancia respecto a la patología estudiada.

❖ NKX2.5

En el estudio realizado por Zhao y otros (2020), se investigó la asociación de la cardiopatía coronaria en hijos de madres con diabetes mellitus (DM) y polimorfismos de nucleótido único (SNP) de NKX2.5. El NKX2.5 es miembro de la familia NK-2 de factores de transcripción, que regulan el desarrollo embrionario temprano del corazón, los cuales contienen homeodominios, altamente conservados en muchos organismos (Zhao y otros, 2020). Se ha visto que la ausencia de este factor de transcripción, en modelos de ratones produce letalidad embrionaria y detención del desarrollo cardíaco, específicamente cuando las madres presentaban diabetes gestacional (Zhao y otros, 2020).

NKX2.5 es un factor de transcripción que contiene homeodominios, el cual “es un motivo de unión al DNA y su nombre deriva de un término anterior, la homeosis” (Hernández, y otros, 2006) que contribuye a diversas vías de desarrollo cardíaco mediante la interacción con la red de reguladores transcripcionales de la morfogénesis cardíaca (Wessels y Willems, 2010).

También es esencial para la formación, maduración y mantenimiento del sistema de conducción. En particular, NKX2.5 se expresa tanto en el primer campo cardíaco (First Cardiac Field FHF) como en el segundo campo cardíaco (Second Cardiac Field SHF), las dos fuentes distintas de células progenitoras cardíacas que contribuyen a diferentes partes del corazón. Esta expresión en células progenitoras indica un papel más importante de NKX2.5 en la jerarquía de reguladores transcripcionales del desarrollo del corazón (Reamon-Buettner y Borlak, 2010).

Las mutaciones en el gen NKX2.5 causan varias malformaciones cardíacas congénitas, incluyendo comunicación interauricular (CIA) y comunicación interventricular (CIV), defectos de conducción auriculoventricular, tetralogía de Fallot (TOF), estenosis aórtica

subvalvular (EAS), atresia pulmonar, anomalía de Ebstein, hipertrofia ventricular, cardiomiopatía y no compactación ventricular (Wessels y Willems, 2010).

En el estudio de caso y control realizado por Zhao y otros (2020) se incluyeron dos poblaciones para este estudio un grupo de 620 madres de pacientes con cardiopatías coronaria y 620 madres de niños sanos ingresados Hospital Infantil de Hunan entre noviembre de 2017 y diciembre de 2019. Donde las exposiciones de interés fueron la DM materna y las variantes genéticas infantiles del gen NKX2.5.

Se detectaron las variantes de NKX2.5 a través de una muestra de tres a cinco mililitros de sangre venosa periférica de los niños. Las muestras de sangre se recogieron en muestras tratadas con ácido aminopolicarboxílico (EDTA) mediante espectrofotometría ultravioleta para garantizar que el ADN era elegible como molde para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los polimorfismos del gen NKX2.5 en rs6882776, rs118026695, rs2277923 y rs703752 se analizaron utilizando un sistema de espectrometría de masas de tiempo de vuelo y desorción e ionización láser asistida por matriz MassARRAY (Agenda iPLEXassay, San Diego, CA, EE.UU.) (Zhao y otros, 2020).

Por una parte, se realizó un análisis multivariante de la relación entre la DM materna y la CC de la descendencia. La DM materna se clasificó en 3 tipos: DMG durante el embarazo, DMG en embarazos anteriores y DMGP en los 3 meses anteriores a este embarazo, y factores de riesgo como edad, nivel educativo e historial médico, se ajustaron en el análisis de estos tres tipos. Se observó una correlación significativa entre la DM materna y la cardiopatía ($P \leq 0.001$), y la DM materna incrementó el riesgo de cardiopatía coronaria en la descendencia (aOR = 4:1 4.30, 6.78, respectivamente) (Zhao y otros, 2020).

Por otra parte, el análisis univariante mostró que existían asociaciones entre la cardiopatía coronaria y el genotipo o las frecuencias alélicas de cualquier rs118026695, rs2277923 y rs703752 en el gen NKX2.5. Se demostró asociación a la cardiopatía coronaria entre las mutaciones de rs118026695 y rs2277923.

Se estudió además el polimorfismo rs118026695 del cual se identificaron tres genotipos: el homocigoto de tipo salvaje (más común) T/T, la variante heterocigota C/T y la variante homocigota C/C. La distribución de frecuencias de 2 alelos (C, T) también mostró una diferencia significativa entre los grupos de control y de casos ($P \leq 0.001$), y el análisis de

regresión logística mostró que el alelo C estaba positivamente correlacionado con la cardiopatía coronaria ($P \leq 0.001$, $OR = 1.81$, CI DEL 95%) (Zhao y otros, 2020).

También se estudió el polimorfismo rs 2277923 y se identificaron tres genotipos el homocigoto de tipo salvaje (más común) T/T, la variante heterocigota T/C y la variante homocigota C/C, donde la distribución de frecuencias de 2 alelos (C, T) también mostró una diferencia significativa entre los grupos de control y de casos ($P \leq 0.001$), y el análisis de regresión logística. El análisis de regresión logística mostró que el alelo T estaba positivamente correlacionado con la cardiopatía coronaria ($P \leq 0.001$, $OR = 1.38$, IC del 95%) (Zhao y otros, 2020).

Se demostró que, si la madre tenía antecedentes de DM, existía un mayor riesgo de que su descendencia desarrollara cardiopatía congénita. En este caso, se evidencia que los tipos de polimorfismo de nucleótido único eran 118026695 y 2277923 en los alelos C y T respectivamente están positivamente relacionados a las malformaciones cardíacas.

El estudio concluyó que la interacción entre la DM materna y el factor NKX2.5 está asociado con la incidencia de cardiopatías congénitas donde las mutaciones en el polimorfismo de nucleótido único (SNPs), rs 118026695 y rs 2277923 aumentaban el riesgo de cardiopatía coronaria en los análisis univariante y multivariante. Pero también recalcaron las limitaciones de su estudio y que, al tratarse de un estudio retrospectivo, el sesgo de recuerdo es inevitable.

❖ UCP2

Por otro lado, hay estudios que sugieren el gen UCP2 para la posible detección de CC. Este gen codifica a la proteína desacopladora 2 (UCP2), miembro de la familia de portadores de la membrana interna mitocondrial. Tiene rol en la regulación del metabolismo energético, secreción de la insulina, producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), diferentes procesos celulares, incluyendo el metabolismo, proliferación y muerte celular (Zhang y otros, 2021). Se encuentra en el cromosoma 11 de los seres humanos (Li y otros, 2019). Se expresa de manera ubicua en la mayoría de los tipos de células y tejidos (Tian y otros, 2018).

Según Zhang, y otros (2021), algunos de los SNP de UCP2, están asociados con enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad y cáncer. Los SNP estudiados son rs659366 (ubicado en la región promotora) y rs660339 (variante sin sentido en el exón 4), asociados a mayor riesgo de enfermedades del corazón y estrechamente relacionados con la obesidad y la diabetes. También están asociados a la acumulación excesiva de producción de especies reactivas de oxígeno, lo que puede conducir al desarrollo anormal del corazón embrionario a través de daños irreversibles a las membranas celulares, ADN y otras estructuras celulares.

El estudio concluyó en que el gen UCP2 podría convertirse en el gen de susceptibilidad a las enfermedades del corazón en la descendencia y ayudar a proporcionar un nuevo hilo conductor para encontrar genes candidatos para las enfermedades del corazón en el futuro. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmarlo.

❖ Otros tipos miARN

Una revisión realizada por Sujay, y otros (2021), recopila diferentes estudios incluyendo el anteriormente mencionado, donde se relata el uso de miARN que pudiesen ayudar en la detección de CC. Entre los estudios citados, se encuentran:

Gu y otros (2019) en el cual se indica *“identificamos un panel de cuatro miARN relacionados con el embarazo (miR-142-5p, miR-4666a-3p, miR-1275 y miR-3664-3p) con un rendimiento sólido en cuanto a sensibilidad. [sic] y especificidad para diferenciar las enfermedades del corazón de los controles, lo que muestra su valor potencial como nuevos biomarcadores predictivos para el diagnóstico prenatal no invasivo de las enfermedades del corazón fetales.”*

Han y otros (2015) indican *“Los resultados de este estudio mostraron que la regulación positiva del grupo de miARN miR-29 y la regulación negativa de los grupos miR-17-92, miR-106b-25 y miR-503/424 pueden estar asociadas con defectos septales del atrio. Hemos identificado algunos miRNAs desregulados en pacientes con defectos septales del atrio que pueden alterar los genes diana implicados en el desarrollo cardíaco durante la morfogénesis del tabique cardíaco. La identificación de estos miRNAs desregulados permitirá una mejor comprensión de la patogénesis de los defectos septales del atrio y mejorará aún más el tratamiento de la enfermedad coronaria.”*

Sánchez y otros (2017) mencionan *“se analizó la expresión de 11 miRNAs característicos de hipertrofia cardíaca (cardiac hypertrophy CH) adulto en el tejido cardíaco de niños con CH secundario a CC. Los resultados fueron comparados con los niveles de expresión de miRNA en el plasma de niños con la misma enfermedad. De esta manera, determinamos que los miARNs 1, 18b, 21, 23b, 133a, 195 y 208b, constituyen un perfil de expresión del tejido cardíaco, mientras que los miARNs 21, 23a, 23b y 24 podrían considerarse biomarcadores específicos para el diagnóstico de la CC en lactantes, con CC (cardiopatía congénita)”*.

Un estudio caso y control realizado por Zhu y otros (2013), se identificaron y validaron cuatro miARN séricos maternos (miR-19b, miR-22, miR-29c y miR-375), que actuaron como nuevos biomarcadores no invasivo para la detección prenatal de la CC, durante el segundo trimestre de embarazo, en mujeres con y sin enfermedad coronaria fetal, por medio de una muestra de plasma materno. En cuanto a su sensibilidad y especificidad respectivamente, fueron 74,1% y 77,8%, 70,4% y 66,7%, 63% y 88,9%, 55,6% y 85,2%. Sin embargo, todavía se necesita más investigación para la aplicación clínica de estos miARN séricos en el diagnóstico de la CC.

Por su parte, Song y otros (2018) señalan *“identificamos un patrón de expresión consistente de hsa-let-7a y hsa-let-7b circulantes en niños con defectos septales del atrio y sus madres. Estas moléculas no codificantes en plasma son útiles para diagnosticar niños con defectos septales del atrio, y hsa-let-7a es un biomarcador prometedor para evaluar el riesgo de defectos septales del atrio en la descendencia.”*

Las moléculas a las que se refieren Song y otros (2018) corresponden a miARN (hsa-let-7a, hsa-let-7b y hsa-miR-486), pequeñas cadenas de ARN no codificantes que regulan la expresión de genes post transcripción y traducción. Estas moléculas se han convertido en reguladores clave en el desarrollo del corazón embrionario, morfogénesis del corazón, crecimiento y diferenciación de las células del miocardio. Están presentes en plasma y suero. Son utilizados como biomarcadores circulantes para el diagnóstico o pronóstico de enfermedades cardiovasculares (Song y otros, 2018).

Según Song y otros (2018), los miARN hsa-let-7a, hsa-let-7b, hsa-miR-486 están asociados a tipos específicos de enfermedad coronaria, como ASD (Atrial septal defect).

El estudio caso-control realizado por Song y otros (2018), comparó la expresión de estos marcadores junto con su sensibilidad y especificidad según su heterogeneidad fenotípica, en un grupo de niños con CC confirmadas por eco y sus padres. Los resultados fueron que hsa-miR-486 demostró ser un marcador superior en comparación hsa-let-7a y hsa-let-7b en el diagnóstico de enfermedad coronaria de fenotipo mixto (sensibilidad: 69%, especificidad: 70%). Pero, sin considerar la heterogeneidad fenotípica hsa-let-7a (sensibilidad: 70% y especificidad: 100%) y hsa-let-7b (sensibilidad: 91% y especificidad: 90%).

A pesar de la importancia del resultado mencionado, el tamaño de la muestra era muy pequeño, de manera que, se sugiere que se necesitan estudios a gran escala para replicar los resultados obtenidos y validar aún más la especificidad del biomarcador candidato mediante la inclusión de otras enfermedades cardiovasculares. Además de explorar otros miARN específicos que ayuden en su conjunto en el diagnóstico clínico, la detección y la predicción de la enfermedad coronaria (Song y otros, 2018).

Estos estudios no son suficientes para determinar la relación directa de la expresión de estos marcadores con las CC en madres diabéticas, por lo que se requieren nuevas investigaciones que corroboren los resultados obtenidos y exploren otros marcadores que pudiesen aportar nuevo conocimiento para ayudar en el diagnóstico, detección y predicción de las CC relacionadas con diabetes.

Tabla 3. Artículos relacionados con biomarcadores y CC

Artículo 1. "Association of Maternal Diabetes Mellitus and Polymorphisms of the NKX2.5 Gene in Children with Congenital Heart Disease: A Single Centre-Based Case-Control Study"	
Autores	Zhao, M., Diao, J., Huang, P., Li, J., Li, Y., Yang, Y., Luo, L., Zhang, S., Chen, L., Wang, T., Zhu, P., y Qin, J.
País, fecha	China, 2020
Objetivos	Investigar la asociación de la cardiopatía coronaria en hijos de madres con diabetes mellitus y polimorfismos de NKX2.5
Metodología	Estudio caso-control realizado en mujeres y su descendencia.
Resultado principal	Los polimorfismos del gen NKX2.5 en rs11802669 (alelo C) y rs2277923 (alelo T) se

	asociaron significativamente con el riesgo de cardiopatía coronaria en la descendencia.
Artículo 2. "Association and interaction effect of UCP2 gene polymorphisms and dietary factors with congenital heart diseases in Chinese Han population"	
Autores	Zhang, S., Liu, X., Wang, T., Chen, L., Yang, T., Huang, P., y Qin, J.
País, fecha	China, 2021
Objetivos	Evaluar la asociación de las variaciones genéticas en el gen UCP2 y sus interacciones con el riesgo de cardiopatías congénitas.
Metodología	Estudio caso-control realizado en mujeres y su descendencia.
Resultado principal	Se demostró que los polimorfismos del gen UCP2 en rs659366 y rs660339 se asociaron significativamente con el riesgo de cardiopatías coronarias en la descendencia.
Artículo 3. "Roles of microRNAs in chronic pediatric diseases and their use as potential biomarkers: A review"	
Autores	Sujay, P., Ruiz-Manriquez, L., Ledesma-Pacheco, J., Benavides-Aguilar, J., Torres-Copado, A., Morales-Rodríguez, J., De Donato, M., y Srivastava, A.
País, fecha	2021
Objetivos	Analizar el papel de los miARN en cinco enfermedades pediátricas crónicas.
Metodología	Revisión bibliográfica.
Resultado principal	Todos los estudios mencionados de CC demuestran que los miARN podrían servir como biomarcadores potenciales para mejorar el diagnóstico precoz de CC.
Artículo 4. "Clinical significance of circulating microRNAs as markers in detecting and predicting congenital heart defects in children"	
Autores	Song, Y., Higgins, H., Guo, J., Harrison, K., Schultz, E., Hales, B., Moses, E., Goldblatt, J., Pachter, N., y Zhang, G.
País, fecha	Australia, 2018
Objetivos	Analizar la utilidad de miARNs como biomarcadores en el diagnóstico y predicción de niños con defectos cardíacos congénitos.
Metodología	Estudio caso-control realizado en mujeres y su descendencia.
Resultado principal	Los tres miARNs hsa-let-7 ^a , has-let-7b y has-miR-486 estaban significativamente expresados en niños con defectos septales del atrio.
Artículo 5. "Identification of maternal serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for prenatal detection of fetal congenital heart defects".	

Autores	Zhu, S., Cao, L., Zhu, J., Kong, L., Jin, J., Qian, L., Zhu, C., Hu, X., Li M., Guo, X., Han, S., y Yu, Z.
País, fecha	China, 2013
Objetivos	Analizar la expresión de miARN en suero materno y su correlación con la enfermedad coronaria fetal.
Metodología	Estudio caso y control realizado en gestantes con y sin enfermedad coronaria fetal, en el segundo trimestre.
Resultado principal	Se identificaron cuatro miARN en suero materno que podrían actuar como nuevos biomarcadores no invasivos para la detección prenatal de enfermedad coronaria fetal.

Fuente: Elaboración propia con datos recolectados.

Posibilidades de atención prenatal: relevancia de la detección temprana

Para responder al segundo objetivo planteado en esta revisión, se exploró la relevancia de los marcadores de detección temprana en la mejora de la atención médica prenatal, considerando los tratamientos que se pueden ofrecer para el feto en desarrollo.

Para esto se analizaron 4 artículos, de los cuales 2 se obtuvieron mediante la búsqueda indicada en la metodología de la presente revisión y 2 fueron incluidos por vía externa a esta búsqueda a través de la base de datos PubMed.

Tal como se indicó anteriormente, la detección de marcadores biológicos y genéticos de cardiopatías congénitas durante la gestación está estrechamente relacionada con el acceso a tratamientos adecuados, los que pueden mejorar significativamente el pronóstico tanto dentro de la vida intrauterina como extrauterina, a corto y largo plazo.

Para dar un tratamiento integral es necesario ofrecer de manera conjunta un asesoramiento prenatal el cual debe entregar información clara y honesta sobre un diagnóstico específico, exponiendo las limitaciones en el hallazgo como edad gestacional, complicaciones asociadas al diagnóstico principal, incluyendo la posibilidad de un cambio o progresión de la patología y el pronóstico para el resto de la gestación (Donofrio y otros, 2014).

Es deber del equipo de salud informar y alertar a los padres y/o cuidadores sobre la posibilidad de evidenciar el hallazgo de algunas patologías o síndromes concomitantes

con alguna cardiopatía como lo son las anomalías genéticas, cromosómicas o sindrómicas específicas y sus posibles implicaciones para el tratamiento y el resultado. Con respecto a lo anterior, se ha demostrado que incluir a los padres en la información y progresión de la patología de su hijo/a ayuda a aliviar sentimientos, como la culpa y el estrés que comúnmente se asocia con el diagnóstico prenatal de malformaciones fetales (Donofrio y otros, 2014).

Estos efectos no solo representan un problema para el bienestar de los padres, sino que también influyen en la adherencia al tratamiento del recién nacido en el futuro. Esta situación puede ser atribuida tanto a la falta de información sobre la salud, la patología en cuestión y la escasez de recursos para tomar decisiones informadas, como también de la carencia de servicios de salud especializados en el tratamiento de la patología en curso (López y otros, 2016).

Además de informar a los padres sobre los diversos tratamientos disponibles tanto intrauterinos como extrauterinos, es crucial destacar que, en el caso del tratamiento de las cardiopatías congénitas, muchas estrategias aún están en estudio, sin embargo, se debe señalar que con el progreso de investigaciones y su implementación en los tratamientos, se ha observado un aumento significativo en el número de supervivientes de patologías coronarias, incluso hasta la edad adulta (Donofrio y otros, 2014).

En cuanto a las intervenciones existentes, se ha logrado demostrar que realizar una intervención fetal de manera oportuna, logra prevenir la evolución de estenosis aórtica (EA) a síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (HLHS) desde el útero (Donofrio y otros, 2014).

Un estudio con 70 fetos a los que se les realizó valvuloplastia aórtica con balón en el periodo intrauterino logró que 52 fetos tuvieran éxito en la intervención (74%) con el fin de prevenir la progresión de EA a HLHS (Donofrio y otros, 2014).

Además, se demostró que más del 30% de los partos que anteriormente fueron sometidos a una intervención cardíaca intrauterina tenían circulación biventricular desde el nacimiento, y un 8% tuvo una conversión a circulación biventricular después de la paliación univentricular inicial (Donofrio y otros, 2014).

Otros posibles tratamientos evidenciados en los artículos escogidos y que se utilizan actualmente incluyen:

- Valvuloplastia aórtica fetal, tiene como objetivo desbloquear el tracto de salida ventricular, para mejorar la función ventricular y permitir que se desarrollen las estructuras del corazón izquierdo. La utilidad de esta técnica se evidencia en pacientes con estenosis aórtica crítica fetal, la cual podría progresar a un síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. En este tipo de pacientes ocurre una restricción severa del agujero oval, esta a su vez provoca a un aumento de la presión sobre la aurícula izquierda, causando además congestión vascular pulmonar pasiva y desarrollo de una dilatación patológica de vasos linfáticos llamada linfangiectasia. Esto genera que sean catalogados como grupo de riesgo para una alta mortalidad neonatal temprana dado que, al nacer, requieren una septostomía auricular con balón de urgencia (intervención de Rashkind) (Meller y otros, 2020).

Valvuloplastia aórtica con balón (BAV), la cual es un procedimiento endovascular para estirar la válvula aórtica estenótica. El procedimiento consiste en posicionar e inflar un balón en la válvula aórtica con el objetivo de aumentar el área valvular y liberar gradiente. La liberación del gradiente es inmediata, al igual que la mejoría clínica (Samaja, 2023).

- Pericardiocentesis con colocación de stent, es un procedimiento en el cual se inserta una aguja o catéter a través de la pared torácica hasta el espacio pericárdico para drenar el líquido acumulado alrededor del corazón, conocido como líquido pericárdico (Gluer y otros, 2015). Por otra parte, colocar un stent durante el período fetal además de ser comprobablemente factible, logra disminuir la morbimortalidad neonatal y prevenir la progresión del daño vascular pulmonar en pacientes con síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (Meller y otros, 2020).

Adicionalmente, existen algunos estudios aún en desarrollo que pudiesen contribuir a futuras intervenciones en caso de detección temprana de cardiopatías congénitas:

- La acetilcisteína, es un derivado de la L-cisteína que se utiliza actualmente como antioxidante; contiene tiol y tiene la capacidad de atravesar la placenta. El artículo de AlMatar y otros (2016), indica que es un antioxidante efectivo y lo sugiere como un posible agente terapéutico en el tratamiento de enfermedades cardíacas. Esto nace desde investigaciones en la cual se expone la influencia del estrés oxidativo en la aparición acentuada de enfermedades coronarias en casos de diabetes pregestacional, aunque aún persiste la falta de claridad respecto a los componentes subyacentes. Se expone que la capacidad antioxidante del feto en desarrollo está limitada debido a la disminución en la producción y actividad de dos enzimas clave encargadas de eliminar especies reactivas de oxígeno (ROS), mientras que la generación de ROS se intensifica durante la diabetes materna. La hiperglucemia materna, por su parte, reduce los niveles de glutatión (GSH), un antioxidante intracelular esencial, dejando al feto en un estado altamente propenso al estrés oxidativo. En esta misma línea, investigaciones recientes en animales y seres humanos han señalado la capacidad de N-acetilcisteína (NAC) para neutralizar radicales hidroxilos, dióxido de nitrógeno y radicales tiol. La NAC desempeña un papel crucial en la preservación del estado redox del tiol y en la restauración de los niveles celulares de GSH. Cabe destacar que la NAC emerge como una opción terapéutica significativa para contrarrestar el estrés oxidativo en enfermedades cardíacas, ya que no solo reacciona con diversos radicales, sino que también se ha evidenciado su eficacia en la reducción de defectos de desarrollo inducidos por niveles elevados de glucosa en embriones de ratón y pollo, tanto in vitro como in vivo (AlMatar y otros, 2016)
- Uso de células madre progenitoras (exosomas derivados de CPC neonatales); se ha demostrado que la inyección de exosomas neonatales derivados de células madre progenitoras (CPC) que expresan c-KIT protege contra lesiones en un modelo murino de infarto al miocardio (Zhong y otros, 2018). Un estudio reciente ha dilucidado las características fenotípicas de las células madre progenitoras

neonatales humanas (nCPC) y de los adultos (aCPC). Las CPC utilizados se obtuvieron de muestras de corazón que habitualmente se descartan en cirugía de bypass cardiopulmonar o trasplante de corazón, pasando por un proceso de disociación celular y luego aislando las células progenitoras. Los resultados indicaron que la capacidad proliferativa de las CPC c-kit+ neonatales es superior a la de las CPC c-kit+ adultas. También se ha revelado que las nCPC tienen un mayor potencial para la regeneración del miocardio. Además, las CPC trasplantadas pueden secretar factores paracrinos que son esenciales para la cardioprotección, a través, de exosomas para reparar corazones lesionados y las nCPC secretan más factores paracrinos que las aCPC. En conjunto, estos resultados sugieren que las nCPC pueden ser más adecuadas para su uso en la terapia con CPC para tratar pacientes que padecen de una cardiopatía congénita con madre con diabetes (Zhong y otros, 2018).

Los resultados expuestos anteriormente se sintetizaron en la siguiente tabla.

Tabla 4. Artículos relacionados alternativas terapéuticas de CC

Artículo 1. "Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management".	
Autores	Meller, C. H., Grinenco, S., Aiello, H., Córdoba, A., Sáenz-Tejera, M. M., Marantz, P., & Otaño, L.
País, fecha	Argentina, 2020
Objetivos	Revisar las principales características de la terapia fetal en las anomalías cardíacas, tanto las intervenciones como el tratamiento intrauterino.
Metodología	Revisión narrativa
Resultado principal	Para el tratamiento de la estenosis aórtica crítica fetal y el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico se encuentran las técnicas de valvuloplastia y pericardiocentesis con colocación de stent respectivamente. Sin embargo, aún están bajo investigación por ende no deberían considerarse como "gold standard". Además, señala que la tasa de detección de CC sigue siendo pequeña en la población, lo cual limita el diagnóstico y por ende las investigaciones para profundizar en tratamientos que logren mejorar los resultados perinatales en niños con cardiopatías congénitas.

Artículo 2. "Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association"	
Autores	Donofrio, M. T., Moon-Grady, A. J., Hornberger, L. K., Copel, J. A., Sklansky, M. S., Abuhamad, A., Cuneo, B. F., Huhta, J. C., Jonas, R. A., Krishnan, A., Lacey, S., Lee, W., Michelfelder, E. C., Sr, Rempel, G. R., Silverman, N. H., Spray, T. L., Strasburger, J. F., Tworetzky, W., Rychik, J., & 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
País, fecha	Estados Unidos, 2014
Objetivos	Revisar la literatura sobre la práctica actual de la medicina cardíaca fetal, incluido el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular fetal.
Metodología	Revisión narrativa
Resultado principal	Se puede considerar la intervención con catéter fetal para fetos con estenosis aórtica (EA) con flujo anterógrado y síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (HLHS) en evolución; fetos con AS, insuficiencia mitral grave y tabique auricular restrictivo; fetos con HLHS con un tabique auricular severamente restrictivo o intacto; o fetos con atresia pulmonar con septo ventricular intacto (PA/IVS).
Artículo 3. "Therapeutic Potential of N-Acetylcysteine for Wound Healing, Acute Bronchiolitis, and Congenital Heart Defects"	
Autores	AlMatar, M., Batool, T., & Makky, E. A.
País, fecha	Turquía, 2016
Objetivos	Investigar el potencial terapéutico de la acetilcisteína (NAC) para la cicatrización, la bronquiolitis y los defectos cardíacos congénitos.
Metodología	Revisión de pruebas obtenidas en estudios in vitro e in vivo.
Resultado principal	La acetilcisteína logra reducir defectos de desarrollo inducidos por niveles elevados de glucosa en embriones de ratón y pollo tanto in vitro como in vivo. Se menciona un estudio en el cual se indujo diabetes pregestacional en ratones hembra con estreptozotocina para luego producir descendencia. Además, se administró 4 mg/ml

	aproximadamente de NAC (1 g/kg de peso corporal/día) a ratones diabéticos mezclándolos con agua potable. En un 58% de la descendencia la diabetes causó cardiopatías, incluyendo defecto septal ventricular (VSD), defecto septal atrial (ASD), defectos del tabique auriculoventricular (AVSD), transposición de las grandes arterias (TGA), doble salida del ventrículo derecho y tetralogía de Fallot (TOF). Sin embargo, con el tratamiento con NAC la aparición de AVSD, TGA y TOF se eliminó completamente en ratones expuestos a STZ, la aparición de ASD y VSD se redujo significativamente. Se menciona que la acetilcisteína podría prevenir tanto diabetes pregestacional como la expresión de Vegf-a en el corazón de la descendencia diabética.
Artículo 4. "The current status and future of cardiac stem/progenitor cell therapy for congenital heart defects from diabetic pregnancy"	
Autores	Zhong, J., Wang, S., Shen, W. B., Kaushal, S., & Yang, P.
País, fecha	Estados Unidos, 2018
Objetivos	Investigar la función de las células madre/progenitoras (CPC) en el tratamiento de cardiopatías congénitas.
Metodología	Revisión narrativa
Resultado principal	Existen células madre/progenitoras (CPC) que al ser administradas por vía intracardiaca en el útero mediante una microinyección a través de arterias coronarias o mediante catéteres, guiada por ultrasonido en ratones han demostrado que al ser injertadas se incorporan al corazón y se diferencian en cardiomiocitos, sin embargo, la capacidad de regeneración cardíaca humana adulta es insuficiente para auto reparar lesiones cardíacas, ya que no producen suficientes cardiomiocitos. Por otro lado, se ha demostrado que inyecciones de exosomas neonatales derivados de células cardíacas progenitoras que expresan c-KIT protege contra lesiones y promueve la regeneración en un modelo murino de infarto de miocardio.

	Además, se consideran a los exosomas derivados de CPC neonatales como mediadores críticos involucrados en la comunicación entre células trasplantadas y las células madre/progenitoras endógenas.
--	---

Fuente: Elaboración propia con datos recolectados.

En resumen, la revisión destaca la importancia de utilizar marcadores biológicos y genéticos para la detección temprana de cardiopatías congénitas durante la gestación. Se presenta un estudio específico sobre exosomas y microARN como biomarcadores en ratones con diabetes inducida, evidenciando la asociación entre la diabetes materna y defectos cardíacos en el desarrollo embrionario.

El análisis de polimorfismos de nucleótido único (SNP) en el gen NKX2.5 y el gen UCP2 revela correlaciones significativas entre la diabetes materna y cardiopatías congénitas, así como el potencial uso de UCP2 como gen de susceptibilidad. Además, diversos estudios exploran el uso de microARN como herramienta de diagnóstico y predicción de cardiopatías congénitas, especialmente en relación con la diabetes gestacional.

La revisión enfatiza la necesidad de intervenciones tempranas, como la valvuloplastia aórtica fetal, y destaca la importancia del asesoramiento prenatal y la toma de decisiones informadas. A pesar de reconocer las limitaciones y la necesidad de más investigaciones, la revisión resalta el avance en el conocimiento y las estrategias de tratamiento que mejoran la supervivencia de pacientes con cardiopatías congénitas, subrayando la importancia de brindar un tratamiento adecuado en el momento oportuno.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Las cardiopatías congénitas (CC) son una de las complicaciones más frecuentes presentes en la descendencia de mujeres gestantes que cursan diabetes. Según el estudio de Wu y otros (2020), la incidencia de malformaciones congénitas encontradas en la sucesión de la población se ve potencialmente incrementada al doble en los hijos de madres con diabetes mellitus (DM). El principal método de diagnóstico para esta condición es la ecocardiografía fetal, la cual se realiza en etapas más avanzadas de la gestación para establecer la pesquisa y posterior diagnóstico, dando paso a los tratamientos más pertinentes para cada caso en particular.

La ecocardiografía fetal presenta algunos inconvenientes, entre ellos, por ejemplo, el carácter operador dependiente, es decir, que se necesita un personal capacitado especialista en el procedimiento y la sensibilidad del instrumento, el cual posee un margen de error de aproximadamente el 10%, en el que la CC pudiera no ser detectada (Al-Biltagi y otros, 2021).

Es importante mencionar la implicancia de no detectar la CC, la cual está expuesta en el estudio realizado por Borelli y otros (2017), *“las CC son el defecto congénito más frecuente y costoso en Estados Unidos, se producen en aproximadamente 8 de cada 1000 nacidos vivos, los cuales, sin un diagnóstico y tratamiento adecuados, pueden representar alrededor del 40% de las muertes”*.

A pesar de que investigaciones recientes sugieren que ha disminuido el número de recién nacidos que mueren como consecuencia de una CC no diagnosticada, la morbilidad y la mortalidad siguen siendo elevadas. Se ha observado que la detección tardía de las CC se asocia a mayores tasas de ingresos hospitalarios y estadías más prolongadas, traduciéndose en mayores costos tanto para el sistema de salud como para los pacientes (Borelli y otros, 2017).

Acompañado de lo anterior, se evidencia la importancia de entregar asesoramiento integral prenatal a los padres, esto incluye tanto la información de la naturaleza de la cardiopatía, la proyección, el pronóstico y los tratamientos a seguir desde el momento

de la pesquisa de la malformación, hasta los posibles tratamientos a realizar después del nacimiento, como la entrega de apoyo en materia psicosocial, debido a que la mayoría de los padres asocian el diagnóstico prenatal de malformaciones fetales con un sentimiento de culpa, provocando síntomas depresivos y angustia, lo cual dificulta la toma de decisiones sobre el tratamiento.

Este asesoramiento debe ser presentado durante todo el transcurso de la gestación, y posparto, ya que pueden surgir nuevas interrogantes, debido a que, al momento de la entrega del diagnóstico muchos padres se ven absortos en sus sentimientos y la información entregada no queda clara (Donofrio y otros, 2014). La falta de información se transforma en un limitante para acceder a tratamientos.

Existe una falta de información que se entrega a la gestante y su entorno respecto a métodos alternativos para la detección temprana y acceso a tratamientos oportunos, como los biomarcadores o marcadores genéticos, para pesquisar algún tipo de malformación en el período fetal, por ejemplo, en la realidad no se hace mención sobre la posibilidad de acceder a un estudio genético, debido a la asociación de este con un alto valor económico, al cual la mayoría de las usuarias del sistema de salud público en Chile no son capaces de acceder, generando una barrera en salud en cuanto a la detección y tratamiento oportuno.

Como antecedente, en Chile, se realizan estudios genéticos asociados a otras patologías como el cáncer y a modo de ejemplo, el valor del estudio de marcadores moleculares en pacientes con cáncer de mama se encuentra alrededor de \$275.802 + IVA (ISPCH, 2023). En este contexto, se presumiría que la detección temprana de CC mediante marcadores genéticos que se encuentran en fase de estudio, estaría asociada a un elevado costo.

Por otro lado, si en Chile se quisiera investigar una prueba de diagnóstico con estos marcadores mencionados, no se podría llevar a cabo debido a que en promedio se invierten 0,67% (\$76.727.518.317) en total como presupuesto nacional al Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación (Congreso Nacional de Chile, 2023), por parte del estado para las investigaciones científicas, por lo que la única oportunidad de investigación para desarrollar una herramienta de diagnóstico sería por parte de empresas privadas.

A pesar de esta restricción, la creciente necesidad de opciones diagnósticas para cardiopatías congénitas (CC) destaca la importancia de explorar nuevas vías, como la aplicación de marcadores biológicos y genéticos, que pueden ofrecer diagnósticos tempranos y contribuir al avance de tratamientos más efectivos para mejorar el pronóstico de los recién nacidos con CC.

Debido a esta necesidad, se realizó la presente revisión narrativa, con la motivación de recabar información sobre métodos diagnósticos de CC que pudiesen ser de utilidad para una detección temprana de la afección y otorgar una oportunidad de conocimiento a la comunidad, así como evidenciar los diferentes tratamientos que pudiesen ser aplicados.

Durante la elaboración de la presente revisión se encontró evidencia puntual de algunos biomarcadores que presentaron una directa relación con cardiopatías congénitas y diabetes mellitus materna, sin embargo, el estudio de marcadores biológicos y/o genéticos como una forma de pesquisa precoz de CC es un campo nuevo en exploración, por lo que encontrar estudios que relacionen de manera directa estas tres variables (embarazo, diabetes y CC) es acotado.

Por lo anterior, debido a la escasez de estudios evidenciada en la búsqueda para elaborar la revisión, se considera que existe una cantidad restringida de marcadores predictores de CC.

En virtud de lo señalado, surgen limitaciones dentro de esta revisión narrativa, como la dificultad de acceder a otros artículos de investigación debido al costo monetario de estos, por otro lado, otra limitante corresponde al rango temporal utilizado en la búsqueda, ya que se limitó a la década más reciente, excluyendo artículos de relevancia en cuanto al origen de estudios relacionados con CC y marcadores biológicos y genéticos.

Según lo analizado, la exploración de estos marcadores en el cuerpo humano conlleva una dificultad debido a que, para ser estudiados, se deben realizar intervenciones que muchas veces están privadas de la ética en la investigación. Además, se necesitan recursos humanos, entre ellos, investigadores, sujetos que estén de acuerdo con participar del estudio y ser intervenidos. Por otro lado, la disponibilidad del recurso económico y material para hacer posible la investigación.

Hay que comprender la relevancia de la información presentada en la presente revisión, ya que puede brindar a las futuras madres y a los profesionales de la salud información crucial para tomar decisiones informadas sobre el manejo clínico. Asimismo, brindar a la comunidad científica la motivación de estudiar estos marcadores, con el objetivo que, de esa manera, en el futuro se puedan ofrecer alternativas de diagnóstico y tratamiento, más efectivos en este caso de cardiopatías congénitas en madres diabéticas, con la búsqueda de mejorar significativamente la calidad de vida de las familias afectadas. Ya que según Borelli y otros (2017), *“aproximadamente uno de cada cuatro recién nacidos tendrá un defecto cardíaco congénito (CC) asociado a mayores complicaciones, los cuales, pueden requerir cirugía o cateterismo durante el primer año de vida”*.

En cuanto a los tratamientos existentes, estos consideran una complejidad importante, por ejemplo, la pericardiocentesis con colocación de stent y la valvuloplastia para la estenosis aórtica. Adicionalmente existe la posibilidad de cirugía fetal, indicada cuando los beneficios sobrepasan los riesgos que pudiese presentar la intervención sobre el feto.

Es relevante destacar que los tratamientos presentan limitaciones debido a que muchos de ellos se encuentran en investigación, por ejemplo, el estudio que experimentó con ratones los cuales fueron intervenidos con una microinyección de células madre en el útero materno, pero no evidenció mayor utilidad en el tratamiento a diferencia de los exosomas que promovieron la auto reparación de lesiones cardíacas. A pesar de no contar con mayores posibilidades de tratamiento, se ha evidenciado un aumento de supervivientes de patologías cardíacas debido a su implementación gracias a las investigaciones (Donofrio y otros, 2014).

Por lo anterior, esto podría abrir las puertas no sólo a un mejor diagnóstico y/o manejo de CC frente a condiciones como diabetes pregestacional y gestacional, sino también a tratamientos innovadores que podrían dar solución a este tipo de diagnósticos. Es importante mencionar que, el acceso a tratamientos adecuados puede variar dependiendo de otros factores como la ubicación geográfica, la disponibilidad de servicios médicos especializados, los recursos económicos tanto de la familia como de los invertidos para dicha investigación y del tratamiento.

En este sentido, es posible que en algunas situaciones pueda ser necesario el traslado a centros médicos especializados o la búsqueda de opciones de tratamiento en otros lugares fuera del país de origen.

En este escenario el rol de la matronería es vital para entregar acompañamiento a la usuaria. Para dilucidar su importancia, en el nivel secundario de salud, las matronas desempeñan un papel relevante junto con otros profesionales de salud, integrando un equipo multidisciplinario en la atención, siendo un puente comunicacional clave para la entrega de información clara y comprensible sobre el diagnóstico prenatal y así facilitar la toma de decisiones de manera informada, proporcionando un apoyo continuo a medida que la familia se ve expuesta a los desafíos asociados a los tratamientos de CC.

En la práctica clínica el rol de la matronería en la detección y tratamiento de CC en Chile, abarca desde la atención primaria en salud por medio de la promoción de la salud cardiovascular, pesquisa y derivaciones correspondientes, coordinación de los tratamientos a realizar en nivel secundario y terciario en salud. La presencia del profesional de matronería significa una garantía hacia las familias para acceder a una atención en salud integral abordando tanto factores emocionales como físicos, mejorando así la calidad de vida de un futuro recién nacido.

La presente revisión ofrece una oportunidad de conocimiento en la existencia de marcadores biológicos y genéticos para la detección de CC como una alternativa ante la técnica utilizada en la actualidad, las implicancias de la detección temprana y tardía de las CC, así como los tratamientos que existen para la misma, brindando así la oportunidad para que se avance en nuevas investigaciones respecto a la utilización de marcadores tanto biológicos como genéticos para la pesquisa de CC y de esta manera sentar bases para la exploración de un nuevo campo en la investigación.

Por otro lado, genera la instancia para que los profesionales de Matronería abarquen más allá de la práctica clínica y se inserten en el rol de la investigación para así ampliar nuestro campo de acción y contribuir en el conocimiento científico, innovación en la atención y mejora continua de la práctica clínica.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el análisis de la relevancia de los marcadores biológicos y genéticos en la atención médica prenatal destaca la importancia crucial de la detección temprana de cardiopatías congénitas durante la gestación.

Es importante destacar la detección de cardiopatías congénitas (CC) a través, de marcadores biológicos o genéticos, durante gestaciones del primer y segundo trimestre de madre diabética, considerando todos los riesgos y complicaciones que podrían llegar a presentar, determinando la conexión directa entre la identificación temprana de anomalías cardíacas y la mejora del pronóstico, tanto intrauterino como postnatal.

Durante el curso de la investigación, identificamos marcadores como los exosomas y los miARN, los cuales están estrechamente vinculados con la diabetes gestacional y las CC. Además, se logró descubrir otros biomarcadores que presentan una asociación con las CC, pero no muestran una relación directa con la diabetes, entre los cuales se encuentran NKX2.5, UCP2 y otros tipos de miARN. Esta falta de correlación resalta la necesidad de llevar a cabo una investigación más exhaustiva, subrayando la importancia de profundizar en el estudio de estos biomarcadores para comprender mejor sus implicaciones en las CC y su relación con la diabetes gestacional.

La actual identificación de cardiopatías congénitas se realiza mayormente mediante ecocardiografía transabdominal o ecocardiografía fetal, preferiblemente entre las semanas 20-22 debido al desarrollo completo del corazón fetal. Es clave subrayar que la precisión del método depende del operador. Por consiguiente, determinar marcadores biológicos detectados en plasma conllevaría a un importante avance en relación al diagnóstico de CC en gestantes diabéticas durante el primer y segundo trimestre, esto debido a que se encontrarían en un periodo temprano llevando a un manejo y tratamiento oportuno.

Actualmente existen alternativas de tratamiento para corregir las CC, como la valvuloplastia aórtica fetal, además se están explorando nuevas opciones terapéuticas, como el uso de antioxidantes como la acetilcisteína, la aplicación de células madre

progenitoras para la regeneración del miocardio, la valvuloplastia aórtica con balón y la pericardiocentesis con colocación de stent. Estos enfoques emergentes podrían abrir nuevas perspectivas en el tratamiento de cardiopatías congénitas.

A pesar de las limitaciones existentes en el conocimiento actual sobre algunos tratamientos, la transparencia con los padres acerca de la investigación en curso y el progreso en la comprensión de las anomalías cardíacas contribuyen a establecer expectativas realistas. En última instancia, la identificación temprana de CC a través de marcadores y la aplicación oportuna de tratamientos adecuados son fundamentales para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los niños con cardiopatías congénitas, reforzando la necesidad continua de investigación y avances en este campo.

Finalmente, esta tesina sugiere que el uso de los biomarcadores y marcadores genéticos descritos anteriormente, se pueden utilizar para pesquisar tempranamente CC, particularmente en madres diabéticas donde se presenta un mayor riesgo de desarrollar anomalías cardíacas y poder utilizar la alternativa de intervención pertinente, de manera de promover la sobrevivencia del feto dentro y fuera de la cavidad uterina.

ANEXOS

FORMULARIO DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS DE TITULACIÓN.

Identificación del autor.

Nombre (s): Constanza Valentina Bravo Molina
Dirección: Escuela de Obstetricia y Matronería. Universidad San Sebastián. Lota 2465, Providencia, Santiago, Chile.
Teléfono: +5694620 2620 Email: cbravom5@correo.uss.cl

Nombre (s): Pía Valentina Díaz Romero
Dirección: Escuela de Obstetricia y Matronería. Universidad San Sebastián. Lota 2465, Providencia, Santiago, Chile.
Teléfono: +56950863009 Email: pdiazr3@correo.uss.cl

Nombre (s): Carla Bernardita Pino Díaz
Dirección: Escuela de Obstetricia y Matronería. Universidad San Sebastián. Lota 2465, Providencia, Santiago, Chile.
Teléfono: +56987336177 Email: cpinod2@correo.uss.cl

Nombre (s): Antonia Isabel Silva del Río
Dirección: Escuela de Obstetricia y Matronería. Universidad San Sebastián. Lota 2465, Providencia, Santiago, Chile.
Teléfono: +56942644766 Email: asilvad1@correo.uss.cl

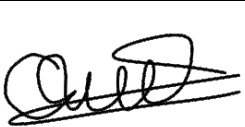
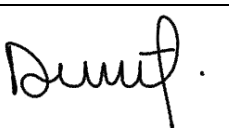
Nombre (s): Daniela Victoria Velásquez Contreras
Dirección: Escuela de Obstetricia y Matronería. Universidad San Sebastián. Lota 2465, Providencia, Santiago, Chile.
Teléfono: +56974303064 Email: dvelasquez@correo.uss.cl

Identificación del Trabajo de Titulación.

Título: Marcadores predictores de cardiopatías congénitas durante gestaciones de primer y segundo trimestre de madre diabética
Facultad: Ciencias para el Cuidado de la Salud
Carrera: Obstetricia
Título o grado al que opta: Licenciado/a en Obstetricia y Matronería
Profesor guía: Dra. Andrea Leisewitz Velasco
Fecha de entrega: 21 de noviembre de 2023

A través del presente formulario se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Autorizo su publicación (marcar con una X según corresponda).	
☒	Inmediata.
☐	Desde esta fecha: _____ (mes/año).
☐	NO autorizo su publicación completa, solo resumen y metadatos.

Nombre, firma y RUT autor (es).		
Constanza Valentina Bravo Molina		20.132.469-6
Pía Valentina Díaz Romero		20.370.563-8
Carla Bernardita Pino Díaz		20.463.927-2
Antonia Isabel Silva del Río		20.590.118-3
Daniela Victoria Velásquez Contreras		19.564.473-K

BIBLIOGRAFÍA

Al-Biltagi, M., El Razaky, O., y El Amrousy, D. (2021). Cardiac changes in infants of diabetic mothers. *World Journal of Diabetes*, 12(8), 1233–1247.

AlMatar, M., Batool, T., & Makky, E. A. (2016). Therapeutic Potential of N-Acetylcysteine for Wound Healing, Acute Bronchiolitis, and Congenital Heart Defects. *Current drug metabolism*, 17(2), 156–167.

Borelli, M., Baer, R. J., Chambers, C. D., Smith, T. C., y Jelliffe, L. L. (2017). Critical congenital heart defects and abnormal levels of routinely collected first- and second-trimester biomarkers. *American journal of medical genetics. Part A*, 173(2), 368–374.

Blue, G. M., Kirk, E. P., Sholler, G. F., Harvey, R. P., y Winlaw, D. S. (2012). Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *The Medical Journal of Australia*, 197(3), 155-159.

Bravo, N. J., Peixoto, A., y Araujo Júnior, E. (2018). Prenatal diagnosis of congenital heart disease: A review of current knowledge. *Indian Heart Journal*, 70(1), 150-164.

Califf R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 243(3), 213–221.

Chile, Ministerio de Salud. (2015). Diabetes y Embarazo. *Guía Perinatal*, 1(1), 143-147.

Congreso Nacional De Chile, B. (2023). Presupuesto año 2023: Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación.

Donofrio, M. T., Moon, A. J., Hornberger, L. K., Copel, J. A., Sklansky, M. S., Abuhamad, A., Cuneo, B. F., Huhta, J. C., Jonas, R. A., Krishnan, A., Lacey, S., Lee, W., Michelfelder, E. C., Sr, Rempel, G. R., Silverman, N. H., Spray, T. L., Strasburger, J. F., Tworetzky, W., Rychik, J., y 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. (2014). Diagnosis and treatment of fetal cardiac

disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 129(21), 2183–2242.

Gluer, R., Murdoch, D., Haqqani, H. M., Scalia, G. M., & Walters, D. L. (2015). Pericardiocentesis – How to do it. *Heart, lung & circulation*, 24(6), 621–625.

Gu H., Chen L., Xue J., Huang T., Wei X., Liu D., Ma W., Cao S., y Yuan Z. (2019). Expression profile of maternal circulating microRNAs as non-invasive biomarkers for prenatal diagnosis of congenital heart defects, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Vol. 109, 823-830.

Han, S. S., Wang, G., Jin, Y., Ma, Z. L., Jia, W. J., Wu, X., Wang, X. Y., He, M. Y., Cheng, X., Li, W. J., Yang, X., y Liu, G. S. (2015). Investigating the Mechanism of Hyperglycemia-Induced Fetal Cardiac Hypertrophy. *PloS one*, 10(9), e0139141.

Hagiwara, S., Kantharidis, P., y Cooper, M. E. (2014). MicroRNA as biomarkers and regulator of cardiovascular development and disease. *Current pharmaceutical design*, 20(14), 2347–2370.

Hernández O., Marrero A., y Rodríguez J. (2006). ¿Qué son los genes Hox? Su importancia en la enfermedad vascular y renal. *Nefrología*, 26(2), 195-205.

Instituto de Salud Pública de Chile. (2023). Estudio de marcadores moleculares en pacientes con cáncer de mama. Consultado el 15 de noviembre de 2023. <https://ispch.cl/prestacion/2401002/>

Kalluri, R., y LeBleu, V. S. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6478), eaau6977.

Li, J., Jiang, R., Cong, X., y Zhao, Y. (2019). UCP2 gene polymorphisms in obesity and diabetes, and the role of UCP2 in cancer. *FEBS Lett*, 593: 2525-2534

López, R., Frangini, P., Ramírez, M., Valenzuela, P. M., Terrazas, C., Pérez, C. A., Borchert, E., y Trachsel, M. (2016). Well-Being and Agency in Parents of Children With Congenital Heart Disease: A Survey in Chile. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*, 7(2), 139–145.

López S., Álvaro, Pérez J., Ángeles M., García I., Olivia, Fernández L., Mónica, López P., Rocío, Uriarte R & M., y Juan. (2016). Asociación de nivel bajo de PAPP-A en primer trimestre con resultados obstétricos adversos. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 81(4), 274-280.

Meller, C. H., Grinenco, S., Aiello, H., Córdoba, A., Sáenz-Tejeira, M. M., Marantz, P., y Otaño, L. (2020). Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. Cardiopatías congénitas, diagnóstico y manejo prenatal. *Archivos argentinos de pediatría*, 118(2), e149–e161.

National Human Genome Institute. (2023). Marcador genético. Consultado el 24 de octubre de 2023. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Marcador-genetico>

Organización Mundial de la Salud. (2023). Trastornos congénitos. Consultado el 28 de junio de 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>

Organización Panamericana de la Salud. (2020). Nacidos con defectos congénitos: historias de niños, padres y profesionales de la salud que brindan cuidados de por vida. Consultado el 21 de noviembre de 2023. <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2020-nacidos-con-defectos-congenitos-historias-ninos-padres-profesionales-salud-que>.

Organización Panamericana de la Salud. (2012). Diabetes: Diabetes Gestacional. Consultado el 29 de junio de 2023. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&id=4475&layout=blog&Itemid=40610&lang=es&limitstart=15#:~:text=La%20diabetes%20gestacional%20se%20caracteriza,establecidos%20para%20diagnosticar%20una%20diabetes.

Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller., U, Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., y Schleiche., E. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(S 01), S1-S7.

Reamon-Buettner, S. M., y Borlak, J. (2010). NKX2-5: an update on this hypermutable homeodomain protein and its role in human congenital heart disease (CHD). *Human mutation*, 31(11), 1185–1194.

- Saliminejad, K., Khorram Khorshid, H. R., Soleymani Fard, S., y Ghaffari, S. H. (2019). An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *Journal of cellular physiology*, 234(5), 5451–5465.
- Samaja G. A. (2023). Balloon Aortic Valvuloplasty in the Transcatheter Aortic Valve Implantation Era. *Heart international*, 17(1), 13–18.
- Sánchez M.C., García K.A., Pérez M., Díaz G., Palma I., Sánchez R., Klünder M., Botello J.A., Balderrábano N.A., y Contreras A. (2017). MicroRNAs Association in the Cardiac Hypertrophy Secondary to Complex Congenital Heart Disease in Children. *Pediatr Cardiol*, 38, 991–1003.
- Shi, R., Zhao, L., Cai, W., Wei, M., Zhou, X., Yang, G., y Yuan, L. (2017). Maternal exosomes in diabetes contribute to the cardiac development deficiency. *Biochemical and biophysical research communications*, 483(1), 602–608.
- Song Y., Higgins H., Guo J., Harrison K., Schultz E., Hales B., Moses E., Goldblatt J., Pachter N., y Zhang G. (2018). Clinical significance of circulating microRNAs as markers in detecting and predicting congenital heart defects in children. *Journal of Translational Medicine*, 16, 42.
- Sujay P., Ruiz-Manriquez L., Ledesma-Pacheco J., Benavides-Aguilar J., Torres-Copado A., Morales-Rodríguez J., De Donato M., y Srivastava A. (2021). Roles of microRNAs in chronic pediatric diseases and their use as potential biomarkers: A review. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Volume 699,108763.
- Tian X., Shuangtao M., Gary T., Wing W., y Yu H. (2018). Uncoupling Protein 2 in Cardiovascular Health and Disease. *Frontiers in Physiology*, 9.
- Wessels, M. W., y Willems, P. J. (2010). Genetic factors in non-syndromic congenital heart malformations. *Clinical genetics*, 78(2), 103–123.
- Wu, N., Gu, T., Lu, L., Cao, Z., Song, Q., Wang, Z., Zhang, Y., Chang, G., Xu, Q., y Chen, G. (2019). Roles of miRNA-1 and miRNA-133 in the proliferation and differentiation of myoblasts in duck skeletal muscle. *Journal of cellular physiology*, 234(4), 3490–3499.

- Wu, Y., Liu, B., Sun, Y., Du, Y., Santillan, M. K., Santillan, D. A., Snetselaar, L. G., y Bao, W. (2020). Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care*, 43(12), 2983–2990.
- Xin, M., Olson, E. N., y Bassel-Duby, R. (2013). Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 14(8), 529–541.
- Zhao, M., Diao, J., Huang, P., Li, J., Li, Y., Yang, Y., Luo, L., Zhang, S., Chen, L., Wang, T., Zhu, P., y Qin, J. (2020). Association of Maternal Diabetes Mellitus and Polymorphisms of the NKX2.5 Gene in Children with Congenital Heart Disease: A Single Centre-Based Case-Control Study. *Journal of diabetes research*, 3854630.
- Zhang S, Liu X, Wang T, Chen L, Yang T, Huang P, y Qin J. (2021). Association and interaction effect of UCP2 gene polymorphisms and dietary factors with congenital heart diseases in Chinese Han population. *Sci Rep*. 11(1):8699.
- Zhu S., Cao L., Zhu J., Kong L., Jin J., Qian L., Zhu C., Hu X., Li M., Guo X., Han S., y Yu Z. (2013). Identification of maternal serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for prenatal detection of fetal congenital heart defects. *Clinica Chimica Acta; International Journal of clinics chemistry*, 424, 66-72.