

# **EFFECTO DE LA ALTURA DE RESIDENCIA MATERNA SOBRE LA APARICIÓN DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN COLOMBIA.**

**Larry Javier Robles Luna, Blanca Nathalia Rueda Alfonso, Dayanna Marcela Pinto Martinez, Yeisson David Reyes Montenegro.**

Universidad El Bosque, Facultad de Medicina, Medicina

Bogotá

**2019**

**Efecto de la altura residencia materna sobre el desarrollo de cardiopatías  
congénitas en Colombia.**

**Larry Javier Robles Luna, Dayanna Marcela Pinto Martinez, Blanca Nathalia Rueda  
Alfonso, Yeisson David Reyes Montenegro.**

**Oscar Pianneta, Rafael Miranda.**

**Trabajo de grado para optar por el título de médico cirujano.**

**Universidad El Bosque, Facultad de Medicina, Medicina**

**Bogotá**

**2019**

### **Agradecimiento**

Al Dr. Rafael Miranda por su colaboración, apoyo técnico y escucha atenta.

Al Dr. Oscar Pianetta por el apoyo inicial en el desarrollo del proyecto.

Al Instituto Nacional de Salud por el acceso a la base de datos y la disponibilidad para la resolución de dudas.

## Tablas de enumeracion

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Nota de salvedad .....                                                           | 1  |
| Agradecimiento .....                                                             | 2  |
| 1. Introducción.....                                                             | 10 |
| 2. Marco teórico.....                                                            | 11 |
| 2.2 <i>Embarazo en altura</i> .....                                              | 11 |
| 2.3 <i>Embarazo y complicaciones por estados de hipoxia e inflamación.</i> ..... | 12 |
| 2.4 <i>Altura y cardiopatías</i> .....                                           | 16 |
| 3. Planteamiento del problema .....                                              | 25 |
| 4. Justificación.....                                                            | 26 |
| 5. Objetivo general.....                                                         | 28 |
| 6. Objetivos específicos .....                                                   | 28 |
| 7. Metodología.....                                                              | 30 |
| 8. Consideraciones éticas .....                                                  | 40 |
| 9. Conflictos de interés .....                                                   | 42 |
| 10. Resultados .....                                                             | 43 |
| 11. Discusión.....                                                               | 65 |
| 12. Conclusiones.....                                                            | 71 |
| 13. <i>Bibliografía</i> .....                                                    | 74 |
| 14. Anexos.....                                                                  | 81 |

## Índice de figuras:

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura A. Efectos de la hipoxia en el sistema cardiopulmonar.....                             | 14 |
| Figura B Mecanismo vascular de la hipoxia.....                                                | 15 |
| Figura C Variación en el peso de recién nacidos en diferentes alturas .....                   | 23 |
| Figura 1 Flujograma de depuración de bases de datos .....                                     | 46 |
| Figura 2 Recuento de casos por sexo y año .....                                               | 47 |
| Figura 3 Recuento de casos por área y año.....                                                | 48 |
| Figura 4 Tipo de seguridad social en el periodo 2010 a 2015. ....                             | 49 |
| Figura 5 Recuento de casos por condición final por año.....                                   | 51 |
| Figura 6 Porcentaje de casos por departamento de residencia del paciente. ....                | 52 |
| Figura 7 Casos por año de acuerdo a la clasificación fisiológica .....                        | 55 |
| Figura 8 Casos por año de acuerdo a clasificación cianosante y no cianosante .....            | 56 |
| Figura 9 Reporte de casos por término de la gestación por clasificación fisiológica .....     | 58 |
| Figura 10 Reporte de casos por término de la gestación por rango de altura de 2000 msnm ..... | 61 |
| Figura 12 Casos por altura de acuerdo a clasificación fisiológica .....                       | 63 |
| Figura 13 Prevalencia anual por rangos de altura de 2000 msnm.....                            | 64 |

## Índice de tablas:

|                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla A Cambios encontrados en presión arterial de dióxido de carbono y oxígeno en mujeres gestantes aclimatadas y mujeres no gestantes a diferente altura sobre el nivel del mar | 12 |
| Tabla B. Valores de gases arteriales a nivel del mar y en Bogotá                                                                                                                  | 19 |
| Tabla 1.Distribución de cardiopatías                                                                                                                                              | 86 |
| Tabla 2 Caracterizacion sociodemografica del paciente con cardiopatía                                                                                                             | 87 |
| Tabla 3 Descirpcion de cardiopatias en la altura                                                                                                                                  | 88 |
| Tabla 4 Distribucion del paciente con cardiopatía y la altura                                                                                                                     | 89 |
| Tabla 5 Semanas de gestación y clasificación cianosante y no cianosante                                                                                                           | 89 |
| Tabla 6 Casos y nacidos vivos por altura                                                                                                                                          | 90 |

## Siglas

$\alpha$ ER: Receptores de estrógenos

2,3-DPG: 2,3 difosfoglicerato

ACS: Anticuerpos

BK<sub>Ca</sub>: Canal de potasio activado por calcio de alta conductancia

CC: Cardiopatías congénitas

CIA: Comunicación interauricular

CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades décima versión

DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadística

DAP: Ductus arterioso persistente

EDNRA: Receptores de endotelina

eNOS: Sintasa de óxido nítrico endotelial

GLUT-1: Transportador de glucosa 1

Hb: Hemoglobina

HC: Hipoxia crónica

HH: Hipoxia hipobárica

HIFs: Factores inducibles de hipoxia

Hto: Hematocrito

IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

IGFBP-1: Proteína ligadora de IGF-1

IgM: Inmunoglobulina M

IFN: Interferón

IL: Interleuquina

INS: Instituto Nacional de Salud

MAPK: Adenosina fosfato proteína Quinasa

MC: Malformaciones congénitas

MCM: Malformaciones congénitas múltiples

MIP- $\alpha$ : Proteína inflamatoria de macrófagos

NF $\kappa$  $\beta$ : Factor nuclear kappa  $\beta$

NO: Óxido nítrico

NV: Nacidos vivo

PaCO<sub>2</sub>: Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial

PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno

PKA: proteína cinasa A

PKC: Proteína Quinasa C

PvO<sub>2</sub>: Tensión venosa de oxígeno mixta

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

ROCK: RhoA/Rho-cinasa

ROS: Especie reactivas de oxígeno

SaO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno

STORCH: Sífilis, toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes, otros)

TnI: Troponina I

TnC: Troponina C

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa

TSH: Hormona estimulante de tiroides

T4: Tiroxina

VAeff: Promedio del volumen efectivo alveolar

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

## **Resumen**

Existe una relación entre la prevalencia de anomalías en el embarazo y la hipoxia hipobárica debido a la altura, esto se da debido a diferentes factores y procesos fisiopatológicos como: alteraciones en embriogénesis y organogénesis, por cambios fisiológicos que se producen en estas condiciones como acumulación de radicales libres de oxígeno (ROS), cambios en el pH, elevación de la hemoglobina, entre otros; así mismo, esta situación genera otros factores de riesgo en el embarazo y el feto, por medio de la circulación placentaria, defectos membranosos o musculares.

Este trabajo pretende encontrar relación entre la presencia de cardiopatías congénitas y el embarazo en la altura en condiciones de hipoxia hipobárica, para lo cual se requiere la comparación de datos estadísticos de las bases de datos del INS del protocolo y la ficha de notificación de anomalías congénitas de Colombia con distintas alturas y la prevalencia de las anomalías congénitas cardíacas en las mismas durante el periodo de 2010 al 2015.

Resultados: se encontró prevalencias de cardiopatías congénitas por cada 100000 nacidos vivos, mayor en la altura en los años estudiados: 2013: 116,3 vs 232; 2014: 77,5 vs 71,7; 2015: 126,7 vs 85,8 a >2000 y <2000 metros sobre el nivel del mar, respectivamente.

Conclusiones: Este estudio es único en el país sugiriendo una posible asociación entre la altura de residencia materna y la aparición de cardiopatías congénitas, sin embargo, se requiere realizar más estudios en el futuro para comprobar asociación de aparición de cardiopatías congénitas con la residencia materna.

Palabras claves: cardiopatías congénitas, hipoxia, embarazo, altitud, radicales libres, presión atmosférica.

### **Abstract**

There is a relationship between the prevalence of abnormalities in pregnancy and hypobaric hypoxia due to height, this is due to different factors and pathophysiological processes such as: alterations in embryogenesis and organogenesis, by physiological changes that occur in these conditions as accumulation of oxygen free radicals (ROS), changes in pH, elevation of hemoglobin, among others; likewise, this situation generates other risk factors in pregnancy and the fetus, through placental circulation, membranous or muscular defects.

This paper aims to evaluate if there is a relationship between the presence of congenital heart disease and pregnancy in height in conditions of hypobaric hypoxia, for which it is necessary to compare statistical data from the INSS databases of the protocol and the report card of congenital abnormalities of Colombia with different heights and prevalence of the cardiac congenital anomalies in the same during the period of 2010 to 2015.

Results: It was found that congenital heart disease prevalence per 100000 newborn was higher at high height among sea level, in the years were report of cases: 2013: 116,3 vs 232 ; 2014: 77,5 vs 71,7; 2015: 126,7 vs 85,8; at >2000 and <2000 meter above sea level, respectively.

Conclusions: this study is unique and new seggest a possible association between congenital heart diseases and maternal residency en high height above sea level, nevertheless future studies are required to prove this association.

Key words: heart defect, hypoxia, pregnancy, altitude, free radicals, atmospheric pressure.

## 1. Introducción

Las anomalías congénitas son un grupo heterogéneo de condiciones con alto impacto en la morbimortalidad materno-infantil. Las cardiopatías congénitas (CC) afectan entre 4 a 12 neonatos por cada 1,000 nacidos vivos a nivel mundial (1), y son la primera causa de malformaciones congénitas (MC) (2). La CC se define como una alteración morfológica del corazón presente desde el nacimiento (3). Las causas directas de estas condiciones son desconocidas, entre los factores de riesgo están los trastornos inflamatorios del embarazo y la insuficiencia de la oxigenación placentaria, las dos relacionadas con la exposición a hipoxia hipobárica (HH) fenómenos presentes durante la exposición a la altura.

En el mundo nacen aproximadamente 135 millones de niños cada año, uno de cada 33 nacidos vivos manifiesta una anomalía congénita. Un tercio de esas anomalías son CC, lo que indica que existen aproximadamente 1,3 millones de recién nacidos que tienen una anomalía de origen cardíaco, lo que lleva a que haya una alta mortalidad infantil (4).

En Suramérica para el año 2011 las CC fueron la principal malformación en el embarazo (tasa de 28 por cada 10.000 nacidos vivos) (5). En Colombia, hay aproximadamente 150 niños por millón de habitantes que deberían ser intervenidos para tratar su CC, sin embargo, solo se intervienen en total 2.434(4). En Bogotá las CC en el año 2012 presentaron una tasa de 12,93 por cada 10.000 nacidos vivos (5). En el departamento del Atlántico se mostró que las anomalías congénitas son más comunes en hombres en un 62% de los casos mientras que en mujeres es en un 38%, y que las CC es la alteración más común con una prevalencia del 13,3% (6). Este estudio pretende encontrar la posible correlación entre la aparición de cardiopatías congénitas y la residencia materna en la altura.

## 2. Marco teórico

### *Embarazo en altura*

La reducción de la presión parcial de  $O_2$  durante la exposición a la altura produce cambios fisiológicos (72), como aumento de la presión alveolar de  $O_2$  y disminución de  $PaCO_2$  en gestantes a comparación de no gestantes residentes de altura, asociado a más hiperventilación (73).

En las respuestas a mediano plazo se encuentra el aumento de 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) en eritrocitos, luego de 3 horas de exposición para una mayor transferencia de  $O_2$  a la placenta. Se encuentran bajos niveles  $PaCO_2$  en una mujer embarazada y climatizada (23 mmHg) en comparación de una no embarazada y climatizada (28 mmHg) a 4000 msnm. A esta misma altura se encuentra  $PaO_2$  55 mmHg en sangre arterial materna,  $PvO_2$  35 mmHg en vena uterina y  $PaO_2$  20 mmHg en vena umbilical (70,71). Además, el aumento en la respiración materna se presenta en las gestantes que se encuentran a nivel del mar, lo cual es una adaptación fisiológica a la disminución de  $PaO_2$ , así la disminución de la  $PaO_2$  fetal no baja considerablemente, sólo se diferencia de la materna por unos 2 mmHg a 4200 msnm (valor de  $PaO_2$  materno: 61 mmHg y fetal: 19 mmHg) (74). En alturas de 3100 msnm se documentó aumento del consumo de  $O_2$ , de la frecuencia cardiaca y de la ventilación en reposo debido a aumento de volumen corriente, disminución de  $PaCO_2$  con aumento de pH, Hb y Hto menor al estado postparto con aumento de la  $SaO_2$  (75). En pruebas de esfuerzo, el pH sanguíneo de residentes de altura se torna ácido, sin cambio en la presión alveolar de  $CO_2$ , conservando la capacidad de mantener mayor  $PaO_2$ , ante una  $SaO_2$  dada (76).

La exposición a bajas presiones barométricas en el embarazo trae consigo ciertos beneficios para las residentes. El pH aumenta 0.02 aproximadamente y se mantiene durante todo el embarazo, lo cual favorece el estado metabólico equilibrando y facilitando la excreción de los ácidos fetales mediante los gradientes de concentración. Además, la afinidad de la Hb materna por el  $O_2$ , lo cual

beneficia el consumo de O<sub>2</sub> de los eritrocitos fetales (77); el promedio del volumen efectivo alveolar (VA<sub>eff</sub>) se encuentra elevado en las mujeres gestantes y no gestantes en la altura, también hay un aumento de la concentración de Hb con mayor afinidad al CO<sub>2</sub> a esta por deficiencia de O<sub>2</sub> (55).

**Tabla A Cambios encontrados en presión arterial de dióxido de carbono y oxígeno en mujeres gestantes aclimatadas y mujeres no gestantes a diferente altura sobre el nivel del mar**

| Altura      | Mujer embarazada |                  | Mujer no embarazada |                  |
|-------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|
| 4400 metros | pO <sub>2</sub>  | pCO <sub>2</sub> | pO <sub>2</sub>     | pCO <sub>2</sub> |
|             | 59 mmHg          | 23 mmHg          | 51 mmHg             | 28 mmHg          |
| 4300 metros |                  |                  | 48 mmHg             | 32 mmHg          |
| 4200 metros | 61 mmHg          | 25 mmHg          |                     |                  |

Adaptado de: Niermeyer S. The pregnant altitude visitor. Hypoxia: Springer; 1999. p. 65-77

### ***Embarazo y complicaciones por estados de hipoxia e inflamación.***

La hipoxia crónica (HC) en la vida fetal resulta en complicaciones del embarazo manifestadas en el incremento de la resistencia vascular placentaria, como ocurre en la insuficiencia placentaria, preeclampsia, condiciones inflamatorias (corioamnionitis), diabetes gestacional u obesidad materna (7). Una oxigenación adecuada permite que las células del citotrofoblasto puedan diferenciarse adecuadamente por la expresión de proteínas cruciales para la invasión. En estados de hipoxia hay estrés oxidativo, choque de calor, liberación de citoquinas y factores de crecimiento, como la eritropoyetina, la endotelina, ornitina descarboxilasa y el factor de crecimiento endotelial vascular, por tanto, la hipoxia permite la expresión de genes y proteínas (8). La HC conduce a la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y daño oxidativo contribuyendo a insuficiencia placentaria

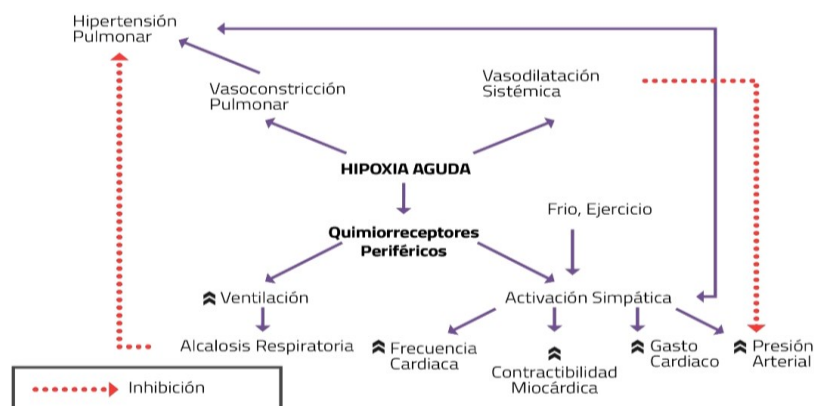
(9), desequilibrio entre mecanismos celulares pro-oxidantes y antioxidantes que afecta múltiples órganos y sistemas (10).

En el desarrollo normal del embarazo, en las semanas 25-28 se presenta un estado antiinflamatorio; con decremento de producción de citoquinas de linfocitos Th1. En las pacientes con fetos afectados con CC, se encontró aumento de la producción de la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP- $\alpha$ ) (marcador de pretérminos), IL-1, IL-13 e IFN, y activación citoquinas producidas por linfocitos Th1 y Th2; en comparación con grupos control, mostrando relación entre las CC y los estados proinflamatorios (11), asociados también a restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (12). Estas citoquinas junto con el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inducen la producción de ROS y estrés oxidativo (13,14), generando endocitosis y ubiquitinación de las bombas de Na/K ATPasa (15,16), necesaria para la formación temprana del tubo cardiaco, y de la forma y el tamaño de las células cardíacas (17).

La HH genera daño en órganos vitales como pulmón y miocardio en modelos murinos (18) y humanos debido a la producción de ROS (19), resultando en resistencia en el tono vascular, tanto pulmonar como sistémica, aumento de la ventilación y de la actividad simpática por activación de los quimiorreceptores periféricos, ayudando al estado proinflamatorio antes descrito en los fetos con CC.

Existen diferentes mecanismos que regulan la distribución de O<sub>2</sub> en los tejidos (liberación de ATP y óxido nítrico (NO)), los cuales tienden a disminuir cuando se prolonga la estancia en mayores altitudes, por aumento en el hematocrito (Hto), asociado a disminución del volumen plasmático, con incremento de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) en sangre por la aclimatación ventilatoria con aumento de eritropoyesis (20). El incremento en el Hto, provoca engrosamiento en la pared de la aorta, estrés oxidativo en el corazón fetal y la vasculatura, y así disfunción cardíaca y endotelial (21,22) (Figura 1).

**Figura A. Efectos de la hipoxia en el sistema cardiopulmonar**



Tomado y traducido de: 20. Herrera EA, Krause B, Ebensperger G, Reyes RV, Casanella P, Parra-Cordero M, et al. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. 2014.

Tanto la hipoxia como la hiperoxia pueden afectar el desarrollo cardiopulmonar. En hiperoxia se afecta el desarrollo alveolar, repercutiendo en alteraciones cardiopulmonares como hiperreactividad de las vías aéreas en la vida adulta, asociado a un incremento de la alfa actina del músculo liso de los bronquios de ratones. Los estados de hipoxia, también afectan el desarrollo alveolar y la remodelación vascular en periodo neonatal (23). La exposición crónica a la hipoxia conduce a que el neonato presente hipertensión pulmonar. En murinos, se ha visto que la vía implicada en este resultado es la vía de RhoA/Rho-cinasa (ROCK), la cual modifica la vasculatura e induce vasoconstricción por sensibilización del  $\text{Ca}^{+2}$ . La vía ROCK al activarse actúa a nivel de la cadena ligera de la miosina inhibiendo su fosfatasa y lo que permite una constante fosforilación con aumento de concentración de  $\text{Ca}^{+2}$  en el citosol (24).

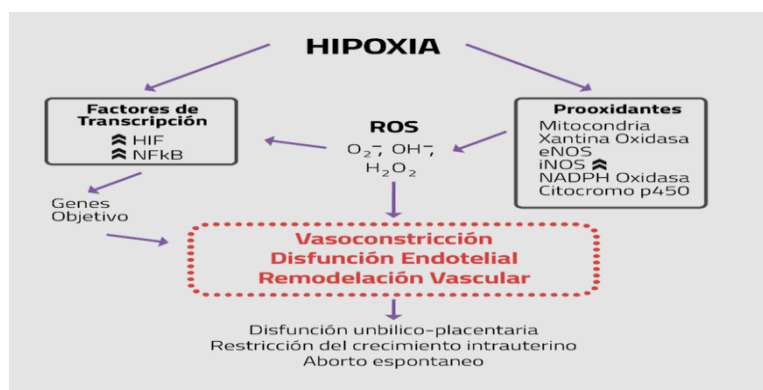
La baja tensión de  $\text{O}_2$  causada por la exposición de HH postnatal empeora las CC, ya que las presiones del hemicardio derecho pueden aumentar llevando así una disminución de la saturación de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ) debido al incremento del *shunt* derecha a izquierda (25).

La vasculatura umbilico-placentaria en el embarazo es un territorio sensible a los cambios en los niveles de  $\text{O}_2$  y ROS (10). La HC en gestación tiene efectos adversos en la adaptación normal de la

circulación uteroplacentaria, con reducción del flujo de sangre e isquemia y un estado hipertensivo que se asocia con preeclampsia; lo anterior se relaciona con un mecanismo aberrante del canal de potasio activado por calcio de alta conductancia ( $BK_{Ca}$ ) que al ser suprimido por la Proteína Quinasa C (PKC) genera contracción en las arterias uterinas (26). En el embarazo las funciones de estos canales en las arterias uterinas están ligadas a las vías de señalización utilizadas por el  $17\beta$ -estradiol, donde la HC favorece la metilación de la región promotora de los receptores de estrógenos ( $\alpha ER$ ). Este crea una idea de la vulnerabilidad de la respuesta hormonal de estrógenos en el embarazo (27) que, junto con la hipoxia, agrava el cuadro de la materna expuesta y del feto.

El tono vascular está determinado por la interacción del NO y ROS (7), junto con un incremento significativo de Nox y Nox2; los cuales generan ROS en la vasculatura (28), que genera la respuesta vasoconstrictora periférica fetal, y aumento en las concentraciones de ácido úrico en el plasma, que es consistente con la activación de la vía xantina oxidasa y producción generación de ROS (29). Junto con la inducción de factores de transcripción como factores inducibles de hipoxia (HIFs) y factor nuclear kappa  $\beta$  ( $NF\kappa\beta$ ), se activan distintos genes los cuales induce vasoconstricción y remodelación vascular (Figura 2) (10,30). La acción de proteínas quinasas (como PRKAA1), moduladoras de HIF-1 y receptores de endotelina (EDNRA) se han postulado como parte de genotipos protectores de la restricción del crecimiento intrauterino (31).

**Figura B Mecanismo vascular de la hipoxia**



Tomado y traducido de: Herrera EA, Krause B, Ebensperger G, Reyes RV, Casanello P, Parra-Cordero M, et al. The placental pursuit for an

adequate oxidant balance between the mother and the fetus. 2014.

HIF-1 es un factor de transcripción que promueve la síntesis del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que induce a la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), moléculas con concentraciones inversamente proporcionales a la SaO<sub>2</sub> en infantes con CC (32,33). Se ha sugerido biogénesis mitocondrial que se activa en el miocardio del ventrículo derecho del tracto de salida en CC cianosantes, lo cual podría ser la respuesta adaptativa a la HC, implicando la sobrerregulación de eNOS (30,34). También el superávit de VEGF se ha asociado a defectos en la formación del canal auriculoventricular y el tracto de salida (35). La hipoxia afecta el músculo liso vascular al disminuir la secreción de colágeno en un 16% y la producción de colágeno en aorta de conejos, pero la producción de colágeno tipo III y tipo IV aumenta en el tronco pulmonar (36).

### ***Altura y cardiopatías***

Las CC son la causa más común de defectos del desarrollo y mortalidad neonatal. Son un grupo heterogéneo de patologías con alteración estructural, asociada con estados de HH en el recién nacido (37-39). Entre los factores de riesgo para la aparición de CC se encuentran: diabetes, obesidad, tratamientos para enfermedades crónicas e infertilidad, trastornos inflamatorios del embarazo e insuficiencia de la oxigenación placentaria (40).

Se ha descrito la aparición de CC relacionadas con la residencia materna en la altitud, predominando la comunicación interauricular (CIA) y ductus arterioso persistente (DAP) en mujeres y la enfermedad de Ebstein (41). Las MC son frecuentes en embarazadas que viven a más de 2000 metros sobre el nivel del mar (msnm), puesto que la hipoxemia en la altura afecta la embriogénesis y la organogénesis (42); ejemplo de esto es la falla en la constricción del DAP, una resistencia pulmonar vascular alta y aumento de la presión de la aurícula derecha a una elevada

altitud, la cual inhibe el cierre temprano del foramen oval, generando CIA, relacionado con Tetralogía de Fallot (38,43). Lo anterior asociado a baja  $\text{SaO}_2$  que lleva a una vasodilatación pulmonar restringida por aumento de la transición entre circulación fetal y no fetal y baja presión de  $\text{O}_2$  (37).

A más de 2000 msnm las complicaciones más comunes son baja talla con relación a la edad gestacional, MC y preeclampsia, asociado con valores de hemoglobina (Hb) materna elevada ( $>14,5$  g/dL) (42). En animales, la exposición prenatal a la hipoxia no incrementa la tolerancia a la isquemia cardíaca en el primer día de edad (44), lo que podría aumentar la morbilidad en los neonatos con CC. En modelos murinos de gestantes expuestos a hiperbaria (3 atmósferas) con elevada presión de  $\text{O}_2$ , se observó transposición parcial de grandes vasos y un defecto del septo interventricular membranoso o muscular (45).

En niños tibetanos a diferentes alturas, se ha demostrado que aquellos que viven entre 4,200 a 4,900 msnm tienen mayor prevalencia de CC como DAP y defecto del septo auricular que aquellos que viven a 3,500 a 4,100 msnm (46). En China un estudio transversal en la provincia de Qinghai registró una prevalencia de CC, relacionado directamente a la altura, reportando a 2535 msnm una prevalencia de 4,89 por 1000 nacidos vivos, a una altitud de 3,600 msnm se registró 5,71 por 1000 nacidos vivos, y 8,74 por 1000 nacidos vivos a 4,200 msnm (47). En Perú se documentó que una relación existente entre la aparición de DAP y defecto interauricular en nacidos a elevadas alturas (48).

### ***Embarazo a nivel del mar***

En el embarazo, sin exposición a HH, hay aumento del gasto cardíaco hasta en un 50%, la frecuencia cardíaca se eleva entre 15-25%, la volemia alcanza un 45% adicional, el volumen plasmático se eleva un 55% (49), hay disminución del Hto y la Hb, generando la anemia fisiológica

del embarazo; la eritropoyetina aumenta de 24 a 44 mU/mL(50), la anemia aumenta la biodisponibilidad del hierro en 5-13% (51), los niveles de ferritina en cordones umbilicales de neonatos se encuentran elevados ( $176.9 \pm 18.9$  ng/ml) a comparación el de las madres con anemia en el embarazo ( $14.2 \pm 3.3$  ng/ml), y aumento de los niveles de eritropoyetina en los cordones, sugiriendo que el transporte de hierro a través de la placenta no es protector. Esto se concluye pues se encuentra una correlación inversa entre los niveles de Hb materna y eritropoyetina en cordones umbilicales (52). Sin embargo, en alturas de 3750 msnm, la anemia materna ha llevado al aumento del Hto fetal, que actúa como factor protector (53).

El sistema respiratorio, presenta disminución de la resistencia pulmonar en un 50%, disminución de la PaCO<sub>2</sub> a 30 mmHg en la 12 semana, debido al aumento de cortisol, relaxina, progesterona; la PaO<sub>2</sub> aumenta a 103 mmHg, con disminución de las concentraciones de HCO<sub>3</sub> a 22 mEq/L (33). Además, se encuentran aumentados el volumen corriente, la ventilación pulmonar y el consumo de O<sub>2</sub>; la capacidad residual funcional y el volumen residual están disminuidos, por elevación del diafragma (33); se presenta un aumento del pH arterial a 7.44, por otro lado el pH de la arteria umbilical a nivel del mar va disminuyendo conforme como avanza la edad gestacional de la materna, rango de 7.28-7.24, produciendo un mejor intercambio de gases y mayor flujo de sangre por la vena umbilical (33,54). El volumen alveolar efectivo no se modifica en las mujeres gestantes en ninguna etapa del embarazo (55).

La tabla 1 muestra los valores de gases arteriales al nivel del mar y en Bogotá en la cual la altura promedio son 2545 msnm. En los que se encuentra SaO<sub>2</sub> en conservada en sujetos aclimatados. (56 - 59)

**Tabla B. Valores de gases arteriales a nivel del mar y en Bogotá**

|                        | Nivel del mar | 2545 msnm |             |          |
|------------------------|---------------|-----------|-------------|----------|
| pH                     | 7.38 – 7.42   | 7.41      | 7.44        | 7.38     |
| PaO <sub>2</sub>       | 75 – 100 mmHg | 69 mmHg   | 68.60 mmHg  | 67 mmHg  |
| PaCO <sub>2</sub> mmHg | 38 – 42 mmHg  | 30.1 mmHg | 31.27 mmHg  | 30 mmHg  |
| HCO <sub>3</sub>       | 22 – 28 mEq/L | 19 mEq/L  | 21.50 mEq/L | 17 mEq/L |
| SaO <sub>2</sub>       | 94 – 100%     | ≥93%      | 93.65%      | 93%      |

### ***Embarazo y presión barométrica***

A mayor altura hay una disminución de la presión barométrica (60). En la gestante expuesta de forma aguda, la PaO<sub>2</sub> disminuye llevando a HH con disminución de la SaO<sub>2</sub>, de forma compensatoria ocurre hiperventilación alveolar y eritropoyesis (61). En el embarazo se disminuyen los valores de la PaO<sub>2</sub>, la SaO<sub>2</sub> y el contenido de O<sub>2</sub> de los vasos umbilicales (62). Hay aumento de la capacidad pulmonar total en mujeres que viven en bajas presiones barométricas (63,64).

Estudios a menos de 500 msnm (Tokio y Massachusetts) encontró una concordancia entre la presión barométrica y el trabajo de parto, con resultados controvertidos (65). En un estudio realizado en Houston, Texas se encontró relación del inicio de trabajo de parto con disminución de la presión barométrica (66). Asimismo, se ha evaluado la relación entre la eclampsia y el parto pretérmino junto con la presión barométrica encontrando un posible nexo entre la producción fetal de hormonas que podría acelerar la labor de parto (67-69). En otras investigaciones se ha encontrado que las gestantes expuestas agudamente a la altura (≥2500 msnm) se predisponen a tener

parto pretérminos y hemorragias (42), reportadas en publicaciones realizadas en Colorado y los Andes (70,71).

### ***Residencia en altura, reducción del peso al nacer y cardiopatías***

La disponibilidad y transporte adecuado de O<sub>2</sub> es crucial para el desarrollo fetal. La baja presión barométrica disminuye el transporte de O<sub>2</sub> debido al fallo en descenso de la resistencia vascular periférica y/o el volumen telediastólico; asimismo hay un menor diámetro de la aurícula izquierda de forma compensatoria a la exposición a la altura que asociado a un decremento del tono vascular, un aumento de la distensibilidad arterial y expansión del espacio intravascular (61,78). Por otro lado, se evidencia hipertrofia cardíaca y aórtica, alteración de la función cardíaca e hiperinervación simpática de las arterias de resistencia periférica, lo que se traduce en un riesgo cardiovascular en el feto (79). Los fetos expuestos a estados de hipoxia muestran anomalías estructurales que los predisponen a desarrollar enfermedad cardiovascular (80). La exposición a las grandes altitudes aumenta la aparición de hipertensión y preeclampsia, (71,81) de esta forma se correlaciona con la ventilación en la gestante y la mayor incidencia de bajo peso al nacer (más a 2500 msnm) (75).

La residencia sobre el nivel del mar lleva a modificaciones de los niveles de Hb manifestándose en reducción del peso al nacer, sugiriendo una regla de que la Hb materna entre 11 g/dL-13 g/dL, es el nivel de riesgo mínimo de presentar resultados adversos del embarazo como bajo peso al nacer, mortinatos y pretérminos (82). Un estudio realizado en Arabia Saudita en 103 ciudades las cuales fueron divididas en los puntos de corte de la altura de 165 (50,2 m.), 2000 (609,6 m.), y 3000 (914,4 m.) pies (ft) se sugirió un “efecto costero”, ya que de 20 ciudades se registró la mayor incidencia de cardiopatías congénitas, 6 de ellas estaban en el cuartil más alto y 7 de ellas estaban en el cuartil más bajo (83). Esto posiblemente a que una alta concentración de O<sub>2</sub> conlleva a una falla de los capilares por la reducción de la oxihemoglobina con pérdida de la capacidad de saturación que lleva a una acidosis respiratoria, modificando el pH sanguíneo (45).

La HH, en mujeres gestantes induce la eritropoyesis y la reducción del agua corporal, dando como resultado hiperviscosidad que afecta el crecimiento fetal (84) que además predispone a preeclampsia, se presenta a nivel del mar, pero predomina en la altura generando mayor resistencia en el flujo placentario (85), debido a que hay una disminución en el flujo útero-placentario (42).

A mayor exposición a la altitud tiende a disminuir el volumen de eyección cardíaca, y por consiguiente la tasa máxima de consumo de  $O_2$  cardíaco también se reduce (20). Aquí la baja presión barométrica interfiere, atenuando el crecimiento normal de la arteria uterina. Las mujeres en gestación en Leadville a 3100 msnm tenían la mitad del diámetro del vaso que las de Denver a 1600 msnm, evidenciando la reducción del flujo uterino (61), lo cual es una posible complicación debido a que exacerba la hipoxia y provoca disminución del gasto cardíaco y redistribuyendo el flujo sanguíneo fetal, que se traduce en una RCIU (86,87).

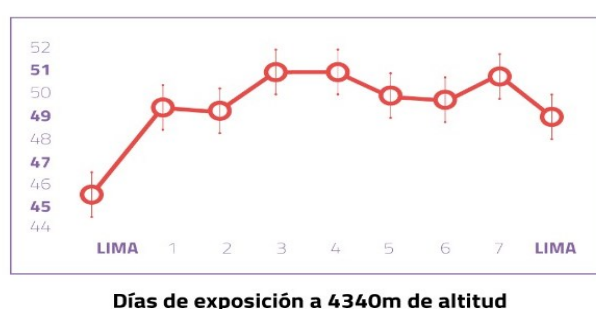
Se ha encontrado que la ascendencia andina como factor protector de bajo peso al nacer (71) gracias a adaptaciones ventilatorias (88,89); sin embargo, la oxigenación feto-placentaria no varía entre europeos residentes de altura y andinos (90) y la anemia en el embarazo de residencia en altura no afecta el Hto del neonato (91).

La residencia en altura afecta la glicemia, lo cual repercute en un retardo en el crecimiento fetal. En La Oroya (3800 msnm), los valores de insulina son menos de la mitad, comparado con los normales y son seis veces menores los valores del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). Esto se relaciona con el aumento de los niveles de la proteína ligadora de IGF-1 (IGFBP-1) debido a la hipoxia después de la 25 semana de gestación, y esto induce a que el crecimiento fetal sea mucho más lento (42). Asimismo, se ha comprobado que el aumento de la IGFBP-1 inhibe la invasión trofoblástica, lo cual se debe a las demandas energéticas de la materna y el feto (91). Estos cambios en la placenta en respuesta a la hipoxia impactan en el transporte placentario de nutrientes específicos y por tanto del crecimiento fetal, tales como la expresión del gen IGF-2 y las proteínas

de señalización del IGF en la zona laberíntica (92).

Diferentes estudios realizados a 3100 msnm en exposición a la HH crónica han buscado explicaciones de la causa del RCIU fetal en la altura; uno de ellos es el estrés del retículo endoplasmático e inhibición de la síntesis proteica en la placenta, y el otro es la disminución del O<sub>2</sub> que lleva a reducción del ATP y así en la disminución de la actividad de la Na-K ATPasa (93,94).

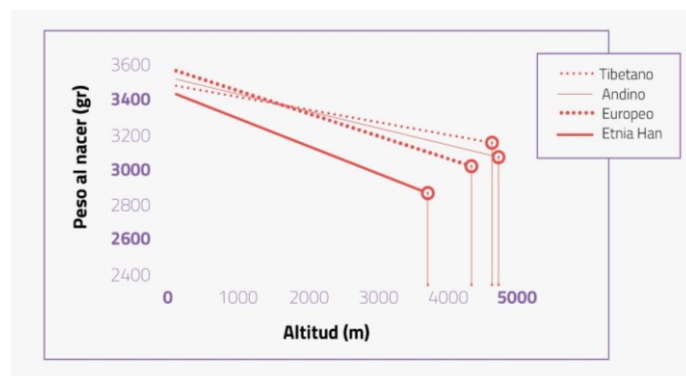
**Figura 3** Cambio de la concentración de hematocrito en la gestante durante la altura.



Tomado de: 42. Gustavo G. Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública 2016;29.

En mujeres no embarazadas, residentes en altura, la glucosa en ayunas disminuye, pero se ha encontrado que en mujeres embarazadas la concentración plasmática de glucosa es mucho menor, esto se debe a que la captación de glucosa durante el embarazo en la altura es mayor, aunque las concentraciones de insulina sean bajas, ya que en la altura la absorción de glucosa tiene una actividad independiente de insulina. Asimismo, hay aumento de la concentración de lactato fetal y se reduce la expresión del GLUT-1 en la membrana basal de la placenta. La glucosa se encuentra disminuida tanto en arterias como venas umbilicales, por el contrario, en las maternas, los niveles de glucosa se encuentran a mayores concentraciones en arterias que en vena (95). Estas adaptaciones pueden deberse a que las actividades realizadas a una altura mayor requieren de mayores proporciones energéticas, puesto que su capacidad aeróbica máxima es muy baja (91).

**Figura C Variación en el peso de recién nacidos en diferentes alturas**



Adaptado de: Niermeyer S, Mollinedo PA, Huicho L. Child health and living at high altitude. Arch Dis Child 2009;94(10):806-811

El incremento en el flujo sanguíneo de la arteria uterina en personas que viven en las alturas es un mecanismo de los ancestros para proteger el crecimiento fetal. Uno de los genes implicados es Adenosin Fosfato Proteína Kinasa (MAPK), la cual estimula la vasodilatación en estados normales o de hipoxia durante el embarazo, esta enzima se activa cuando se agota el ATP (97,98).

La exposición a HC produce una reducción en la respuesta contráctil en el ventrículo derecho en corazones fetales que es consistente con un decremento en la actividad de la adenosina trifosfatasa miofibrilar activada por magnesio. La fosforilación de troponina I (TnI) por proteína cinasa A (PKA) resulta en una reducción en la unión del calcio a troponina C (TnC) en el ventrículo izquierdo en este estado hipóxico en los corazones fetales generando una disminución de la tensión del ventrículo (99). En HC hay una hiperregulación de la síntesis del colágeno que conduce a su incremento en el corazón fetal y puede contribuir a la disfunción diastólica y sistólica ventricular derecha reportada en fetos con RCIU (100).

### ***Adaptación hematológica en la altura***

En Asia y en los Andes se estableció que la relación entre la altitud y la presión arterial pulmonar media encima de los 3500 msnm encontrando hipertensión leve a moderada asociada con niveles adaptativos de hipoxemia y policitemia (101). Debido a las alteraciones en la disociación del O<sub>2</sub>-Hb

con cambios en la presión parcial de  $O_2$ , los infantes a mayor altitud, tienen una menor  $SaO_2$  que aquellos a nivel del mar, de acuerdo con la oximetría de pulso (102).

Los etíopes tienen características que les han permitido adaptarse a grandes alturas (3530 msnm), captando y distribuyendo más  $O_2$  en los tejidos, evitando el aumento de la producción de glóbulos rojos y la concentración de Hb. Se ha sugerido que la Hb tiene mayor afinidad al  $O_2$  o que hay mayor difusión del alvéolo a la irrigación pulmonar, pero se desconoce el mecanismo principal del efecto protector (103). En Morococha, Perú se encontró desviación a la derecha de la curva de disociación de Hb que permite la entrega eficiente de  $O_2$  a los tejidos (79), también en Sherpas residentes de altura se han encontrado menores concentraciones de Hb a comparación de residentes a nivel del mar (76).

Se exhibe una disminución en la  $SaO_2$  en la primera semana en aquellos nacidos en altas altitudes como en Tíbet (3658 m) y Colorado (3100 m), en cambio, en nacidos a nivel del mar suele aumentar o mantener un nivel constante (96). En alturas de 3100 msnm comparados con el nivel del mar se observan placentas más pequeñas y menor cambio gaseoso (104). Un estudio entre los recién nacidos de Tíbet (con ancestros que han vivido a mayores alturas desde hace muchos años) y los nacidos en Han (sus ancestros se mudaron a Tíbet de zonas cerca al nivel del mar), demostró que la  $SaO_2$  aumento en los dos primeros días después del nacimiento en ambos sitios, pero después de la primera semana disminuye a  $84 \pm 9\%$  en los infantes de Han y  $87 \pm 5\%$  en los de Tíbet, esos valores se mantienen constantes en los infantes de Tíbet y fueron mayores que los de Han (105).

### **3. Planteamiento del problema**

En la situación de Colombia, un país en vía de desarrollo donde ha primado la vida rural de la urbana, con una historia de violencia, de pobreza, desplazamiento entre otros eventos (106,107), ha generado un aumento de la migración poblacional de zonas rurales a baja altura sobre el nivel del mar a centros urbanos ubicados en la cordillera de los Andes sobrepasando los 2000 msnm, factor predisponente a CC dada la HH a la que se exponen las personas no adaptadas. Las CC se presentan como una patología relevante dado que disminuyen de la calidad de vida, aumentan la mortalidad neonatal y los costos en el sistema de salud, puesto que esta condición es la tercera causa de mortalidad en niños (3).

Se ha realizado un estudio por la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología donde se registró la frecuencia absoluta de casos de cardiopatías congénitas encontrando diferencias regionales de dicha malformación en el territorio colombiano (3), siendo el único estudio de estas características en el país.

En la actualidad no existen estudios que reporten correlación estadística entre la residencia materna en la altura y las cardiopatías congénitas en Colombia. Factor de exposición importante dado los cambios fisiológicos adaptativos que se dan durante la gestación y la exposición a la hipoxia hipobárica en la altura.

El propósito de este trabajo es describir la posible asociación estadística entre la residencia de gestantes en la altura y la aparición de CC. Planteándose la pregunta problema ¿Existe relación entre la altura de residencia materna y la aparición de cardiopatías congénitas en Colombia?

#### **4. Justificación**

A la fecha no existen estudios que asocien la aparición de cardiopatías congénitas en Colombia con la exposición a la altura. El debate sobre la distribución de las cardiopatías congénitas de acuerdo a la altura sobre el nivel del mar carece de argumentos en la medida que existen limitaciones en la obtención de los datos y sus análisis. Se pretende con este estudio aportar una mirada más amplia desde la correlación de exposición a la altura y consecuente HH del feto y la gestante; que les ofrezca a futuros investigadores un punto de partida de información desde las características del terreno colombiano. Sin embargo, y a pesar que la mayor parte de los datos de nacidos vivos están consignados en bases de datos del Instituto Nacional de Salud, estos no han sido objeto de análisis, los cuales, sirven en función de la recolección de datos fidedignos y con ello disminuir los sesgos en el análisis del estudio.

La exposición a la HH aguda en nuestra población es una condición ampliamente diseminada, especialmente en ciudades sobre 2000 msnm, por los individuos migrantes desde zonas ubicadas al nivel del mar. Estos individuos, especialmente los que son víctima de desplazamiento forzado, sin aclimatación apropiada a la altitud, pueden desarrollar condiciones asociadas a las que se interrogan en este estudio.

La condición sociopolítica de nuestro país hace incomparable cualquier estudio realizado por fuera de éste, incluso en poblaciones latinas similares, ya que la Capital del país es la ciudad que más recibe población desplazada, y su situación geográfica la ubica en alta montaña, muy cerca al tope de la zona fisiológicamente eficiente.

Además, dado el fin del conflicto armado, el personal de la salud está obligado a pensar en la integración social y sanitaria de los individuos que salen de las zonas del conflicto y puedan

reubicarse en la ciudad, siendo receptores de los retos fisiológicos que implica la nueva altitud sobre el nivel del mar.

Su utilidad radica en la identificación de factores de riesgo ambientales que se encuentran asociados a la prevalencia de CC, lo cual favorece el establecimiento de relación entre la desadaptación fisiológica a la hipoxia o hiperoxia, lo cual traduciría en el marco práctico de la medicina clínica, en recomendaciones para las gestantes frente a la identificación de este riesgo por el personal de salud para que de esta forma se pueda hacer un reconocimiento temprano de la desadaptación y planteamiento de esta como riesgo para aparición de la malformación congénita.

## **5. Objetivo general**

Evaluar el efecto de la altura de residencia materna sobre la aparición de cardiopatías congénitas en Colombia, en un periodo de 6 años (2010 - 2015).

## **6. Objetivos específicos**

- Analizar bases de datos de anomalías congénitas del Instituto Nacional de Salud de Colombia de los años 2010 a 2015.
- Describir casos de cardiopatías congénitas de las bases de datos de anomalías congénitas del Instituto Nacional de Salud de Colombia de los años 2010 a 2015.
- Establecer casos de cardiopatías congénitas asociados a comorbilidad materna, síndromes congénitos o exposición a teratógenos de las bases de datos de anomalías congénitas del Instituto Nacional de Salud de Colombia de los años 2010 a 2015.
- Homogeneizar casos de cardiopatías congénitas seleccionados de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades en su décima versión (CIE-10).
- Categorizar los casos de cardiopatías congénitas en cianosantes y no cianosantes.
- Categorizar los casos de cardiopatías congénitas con clasificación fisiológica de Thiene-Frescura.
- Describir variables sociodemográficas, de prestación de servicios de salud y características maternas y de neonatos de los casos seleccionados.
- Identificar Describir los principales tipos de cardiopatías congénitas cardiopatías congénitas de aparición más frecuente de acuerdo a su clasificación fisiológica y la clasificación internacional de enfermedades en su décima versión (CIE-10).

- Realizar análisis bivariado de la muestra en cuanto a semanas de gestación y tipo de CC (cianosante y no cianosante), término de la gestación y tipo de CC (clasificación Thiene-Frescura).
- Describir la aparición anual de cardiopatías congénitas en diferentes rangos de altura.
- Discriminar las cardiopatías congénitas por tipo (cianosante y no cianosante) y clasificación fisiológica por su aparición a baja altura (<2000 msnm) y a alta altura (2000 msnm o más).
- Estimar asociación estadística de aparición de cardiopatías congénitas por tipo, bajo peso, semanas de gestación, término de la gestación, condición final del caso, toma de STORCH, tipo de seguridad social, CIE-10 a baja y alta altura.
- Identificar los principales tipos de cardiopatías congénitas según la población nacidos vivos con anomalías congénitas en Colombia entre 2010 y 2015.
- Determinar la posible asociación entre la residencia materna a determinada altura con la aparición de CC.

## 7. Metodología

*Tipo y diseño general del estudio:* Se realizó un estudio de corte transversal analítico retrospectivo, para el cual como fuente de información se utilizaron los datos consolidados en la ficha de notificación del Instituto Nacional de salud (INS) “Anomalías congénitas código INS 736” de los años 2010 a 2013 y de la ficha de notificación “Defectos congénitos código INS 215” de los años 2014-2015 de Colombia.

*Criterios de inclusión y exclusión:* Para todas las bases de datos de MC del INS de los años 2010 a 2015 se seleccionaron todos los casos con reporte de cardiopatías congénitas. Se descartaron casos con ausencia de registro, reporte de MC múltiples (MCM) (malformación congénita distinta a CC), reporte de exposición a agentes teratogénicos, diagnóstico de enfermedades del complejo STORCH. No se excluyó el diagnóstico de sífilis gestacional dado que no se ha encontrado relación con aparición de cardiopatías congénitas. Se excluyeron variables de exposición materna como consumo de sustancias (108, 109, 110), tabaco (108, 111) y alcohol (108, 112). En la variable exposición a otros agentes solo se excluye los casos positivos. No se descartaron los casos en los cuales no se realiza tamizaje con IgM Toxoplasmosis. Se descartaron los casos con síndrome de Down por presentar asociación con aparición a CC (113).

Las variables a evaluar para los años 2010 a 2013 son las siguientes: año de reporte de evento, edad, unidad de medida de la edad, sexo, área de residencia, tipo de afiliación a régimen de seguridad social, pertenencia étnica, tipo de caso, paciente hospitalizado, cardiopatía, condición final de alta hospitalaria, nacido vivo, semana de gestación, toma de STORCH (sífilis, toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes, otros como VIH), bajo peso al nacer, descripción de anomalía, nombre departamento de residencia y nombre municipio de residencia.

**Tabla C. Matriz de variables**

| <b>Nombre</b>               | <b>Definición conceptual</b>                                                                   | <b>Definición operacional</b>                                         | <b>Escala de medición</b>                                                                                              |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Año                         | Periodo en el cual se realizó el reporte.                                                      | Año de reporte.                                                       | Continua, por años.                                                                                                    |
| Edad                        | Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo al momento del reporte. | Días desde el nacimiento al momento del reporte.                      | Continua, por días.                                                                                                    |
| Sexo                        | Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.                                  | Reporte en ficha de notificación como “masculino” o “femenino”.       | Nominal: masculino, femenino.                                                                                          |
| Área de ocurrencia del caso | Tipo de zona habitable donde reside gestante.                                                  | Composición geográfica de zona donde habita gestante.                 | Nominal: Centro poblado, rural disperso, cabecera municipal.                                                           |
| Tipo de seguridad social    | Tipo de afiliación de gestante al sistema de seguridad social en salud de Colombia.            | Registro de paciente en base de datos de aseguradora correspondiente. | Nominal: contributivo, subsidiado, régimen especial, excepción, no asegurado.                                          |
| Pertenencia étnica          | Código asignado por el DANE a la pertenencia étnica.                                           | Raza a la cual pertenece el paciente.                                 | Nominal: Indígena, ROM-Gitano, Raizal, Palenquero, Negro-Mulato-Afrocolombiano, Otros.                                 |
| Tipo de caso                | Clasificación inicial del caso.                                                                | Sospecha clínica bajo la cual se hace el reporte.                     | Nominal: Sospechoso; probable; confirmado por laboratorio; confirmado por Clínica; confirmado por nexo epidemiológico. |
| Paciente hospitalizado      | Estancia hospitalaria posterior al diagnóstico..                                               | Reporte de estancia hospitalaria posterior al diagnóstico.            | Nominal dicotómica: sí o no.                                                                                           |
| Condición final al alta     | Estado del paciente en                                                                         | Estado notificado por                                                 | Nominal dicotómica:                                                                                                    |

|                                   |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                         |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| hospitalaria                      | el momento del egreso médico.                                                                                                   | el médico al notificar en la ficha.                                                                                                                                                                         | vivo, muerto, no sabe no responde.                                                                                      |
| Nacido vivo                       | Condición de neonato al respirar espontáneamente posterior al parto.                                                            | Diagnóstico médico y reporte en ficha de notificación.                                                                                                                                                      | Nominal dicotómica: vivo, muerto.                                                                                       |
| Muertes no fetales                | Condición de neonato sin signos vitales al momento del parto.                                                                   | Reporte negativo de variable “nacido vivo”.                                                                                                                                                                 | Nominal: dicotómica sí o no.                                                                                            |
| Semanas de gestación              | Semanas de duración del embarazo.                                                                                               | Recuento de semanas de gestación.                                                                                                                                                                           | Mayor o igual a 1 y menor o igual a 45.                                                                                 |
| Toma de STORCH                    | Toma de muestra para detección de sífilis, toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes, otros como VIH al momento del reporte. | Reporte de toma de muestra para patógenos del grupo STORCH                                                                                                                                                  | Nominal dicotómica sí o no.                                                                                             |
| Bajo peso al nacer                | Peso al nacer menor a 2500 gramos.                                                                                              | Registro inferior a 2500 gramos al medir masa de neonato en báscula.                                                                                                                                        | Para fichas 2010-2013 cuantitativa continúa: peso en gramos. Para fichas 2014-2015 variable nominal dicotómica sí o no. |
| Descripción de anomalía congénita | Explicación de defecto congénito.                                                                                               | Registro de defecto congénito por quien lo reporta.                                                                                                                                                         | Texto.                                                                                                                  |
| Nombre de municipio de residencia | División territorial en el que se organiza un estado en donde habita la gestante.                                               | Registro de municipio en el que habita gestante.                                                                                                                                                            | Texto.                                                                                                                  |
| Clasificación CIE-10              | Código de acuerdo a patológico.                                                                                                 | Asignación de código registrado en CIE-10, por grupo de trabajo a los reportes en la variable “descripción de anomalía” para los casos de 2010 a 2013. Código asignado por personal que reporta en ficha de | Código CIE-10 correspondiente a caso.                                                                                   |

|                                         |                                                                                                                                                                 | notificación en años 2014-2015                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clasificación Cianosante/No cianosante  | Aparición o no de coloración violácea en paciente a consecuencia de pobre oxigenación de sangre de sistema pulmonar como consecuencia de cardiopatía congénita. | Asignación a grupo de patología cardíaca congénita de acuerdo a clasificación de Sauvage-Mansfield-Stamm.    | Nominal dicotómica: cianosante, no cianosante.                                                                                                                                                                                  |
| Clasificación fisiológica               | Presencia de defectos estructurales que comprometen la circulación fisiología sanguínea                                                                         | Asignación a grupo de patología cardíaca congénita de acuerdo a clasificación fisiológica de Thiene-Frescura | Nominal: Aumento del flujo sanguíneo pulmonar; disminución del flujo pulmonar; obstrucción a la progresión sanguínea, sin defectos septales; incompatible con postnatal la circulación sanguínea; silente hasta la edad adulta. |
| Altitud de municipio de residencia      | Distancia vertical entre la altura máxima del municipio donde reside la madre en relación al nivel el mar.                                                      | Mediciones documentadas por IGAC.                                                                            | Metros sobre el nivel del mar.                                                                                                                                                                                                  |
| Total de nacido vivo en municipio y año | Número total de nacidos vivos por año en cada municipio.                                                                                                        | Registro de nacidos vivos del DANE.                                                                          | Registro numérico total de nacidos en cada municipio por año.                                                                                                                                                                   |

No se incluyeron en el análisis las variables de toma de serología para sífilis, toma de inmunoglobulina M (IgM) para *Toxoplasma gondii*, vacuna antirubeola, edad gestacional al parto, nombre del departamento de procedencia, nombre municipio de procedencia, nombre del departamento de notificación, nombre del municipio de notificación.

Como variables de exclusión se tomaron las variables: tipo de identificación, resultado de serología para sífilis, resultado de IgM para *Toxoplasma gondii*, exposición a otros agentes teratogénicos biológicos, trimestre de exposición a otros agentes teratogénicos biológicos, exposición a medicamentos teratogénicos, números de embarazos de la madre, trimestre de exposición a medicamentos teratogénicos, exposición a agentes teratogénicos ambientales, trimestre de exposición a agentes teratogénicos ambientales, otras exposiciones frente a agentes teratogénicos, tipo de anomalía: anencefalia, ano imperforado, anomalía ocular, anotia o microtia, atresia esofágica, atresia intestinal, catarata congénita, cefalocele, criptorquidia, defecto de la pared abdominal, displasia esquelética, espina bífida, fisura oral, gemelos acoplados, genitales ambiguos, hemangioma, hepatoesplenomegalia, hidrocefalia, hipoacusia, hipospadias, microcefalia, polidactilia, reducción de miembros, sindactilia, síndrome de Down, talipes, anomalía funcional, infecciones congénitas, otras anomalías congénitas.

*Depuración y ajuste de bases de datos 2014 y 2015:* Dada la disimilitud de variables entre las fichas previas con las de 2014 y 2015, se tomaron variables adicionales a las previamente descritas, para la depuración de las bases, para posteriormente integrarlas en la base de datos general y analizar esos casos junto con los años anteriores. De estos dos últimos años se tomaron las siguientes variables para análisis: años de reporte de evento, edad, unidad de medida de la edad, sexo, tipo de afiliación a régimen de seguridad social, pertenencia étnica, tipo de caso, paciente hospitalizado, condición final de alta hospitalaria, nativo, semanas de gestación, peso al nacer, tronco arterioso común, transposición de grandes vasos, ventrículo doble, defecto del tabique ventricular, defecto del tabique auricular, defecto del tabique aurículo ventricular, tetralogía de Fallot, atresia-estenosis de válvula pulmonar, atresia-estenosis de válvula tricuspídea, atresia-estenosis de válvula aórtica, anomalía de Ebstein, hipoplasia de ventrículo derecho, DAP

permeable, coartación de la aorta, conexión anómala total de venas pulmonares, nombre del departamento de residencia del paciente, nombre de municipio de residencia del paciente.

Como variables de exclusión para las bases de datos 2014 y 2015 se tomaron las variables: números de embarazos de la madre, número de nacidos vivos, edad de la madre, consumo de ácido fólico, consumo de ácido fólico preconcepcional, consumo de ácido fólico prenatal (trimestre de consumo), consumo de alcohol, consumo de alcohol preconcepcional, consumo de alcohol prenatal (trimestre de consumo), consumo de tabaco preconcepcional, consumo de tabaco prenatal (trimestre de consumo), consumo de sustancias psicoactivas, consumo de sustancias psicoactivas preconcepcional, consumo de sustancias psicoactivas prenatal (trimestre de consumo), patologías crónicas maternas, patologías crónicas preconcepcionales, patologías crónicas prenatales (trimestre de aparición), exposición a agentes teratogénicos, otras exposiciones a agentes teratogénicos físicos, otras exposiciones a agentes teratogénicos físicos preconcepcional, otras exposiciones a agentes teratogénicos físicos prenatal (trimestre de exposición), otras exposiciones a agentes teratogénicos químicos, otras exposiciones a agentes teratogénicos químicos preconcepcional, otras exposiciones a agentes teratogénicos químicos prenatal (trimestre de exposición), otras exposiciones a agentes teratogénicos biológicos, otras exposiciones a agentes teratogénicos biológicos preconcepcional, otras exposiciones a agentes teratogénicos biológicos prenatal (trimestre de exposición), otras exposiciones a agentes teratogénicos medicamentos, otras exposiciones a agentes teratogénicos medicamentos preconcepcional, otras exposiciones a agentes teratogénicos medicamentos prenatal (trimestre de exposición), embarazo múltiple, número de productos de gestación, hipotiroidismo, anencefalia, microcefalia, hidrocefalia, ciclopía, holoprosencefalia, espina bífida, síndrome de Arnold-Chiari, anoftalmia, microftalmia, catarata congénita, glaucoma congénito, ausencia de pabellón auricular, microtia atresia de coanas, quiste pulmonar congénito, fisura del paladar, labio hendido, fisura del paladar con labio hendido, atresia esofágica, atresia intestinal, atresia y estenosis

del ano, enfermedad de Hirschsprung, fístula rectovaginal congénita, hipospadias, genitales ambiguos, agenesia e hipoplasia del riñón, síndrome de Potter, displasia renal, hidronefrosis congénita, extrofia de la vejiga urinaria, ausencia de la vejiga y de la uretra, deformidades de los pies, polidactilia, sindactilia, reducción del miembro superior, reducción del miembro inferior, artrogriposis múltiple congénita, craneosinostosis, osteogénesis imperfecta, hernia diafragmática congénita, onfalocele, gastrosquisis, síndrome de Prune-Belly, síndrome de Down, síndrome de Edwards, síndrome de Patau, síndrome de Turner, hemangioma, síndrome fetal debido al alcohol, gemelos siameses, otras, descripción de anomalía, toma de muestra de storch, agente anticuerpos IgM Rubeola, agente anticuerpos IgM Toxoplasmosis, agente anticuerpos IgM citomegalovirus, agente ACS IgM virus herpes, toma de serología, exámenes de tamizaje TSH cordón, resultado de TSH cordón, exámenes de tamizaje TSH talón, resultado TSH talón, exámenes de tamizaje TSH suero, resultado TSH suero, exámenes de tamizaje T4 total suero, resultado T4 total suero, exámenes de tamizaje T4 libre suero, resultado T4 libre suero, nombre de departamento de procedencia del paciente, nombre de municipio de procedencia de paciente, nombre del departamento de notificación y nombre de municipio de notificación.

Para todos los reportes de cada año se procedió a renombrar los casos con el fin de unificarlos utilizando terminología de la CIE-10. Posterior a esto se agruparon las bases de datos, utilizando las variables restantes de la depuración inicial que consistían en año, tipo de identificación, edad, unidad de medida (en la que se transformaron los meses multiplicando a la edad en meses por 30 días, por tanto la edad solo se expresa en días), sexo, área (nominable en cabecera municipal, centro poblado, rural), tipo de aseguramiento por regímenes (subsidiado, contributivo, especial, no asegurado, y excepción), pertenencia étnica (indígena, negro-mulato-afrocolombiano, raizal, romgitano y “otro” que representa la población mestiza no minoritaria del país), tipo de caso y su confirmación (nominado así: confirmado por clínica, confirmado por laboratorio, y caso probable),

paciente hospitalizado (sí o no), condición final del caso (vivo o muerto), número de embarazos, número de abortos, nativivo y muertes no fetales (esta última variable se obtuvo a partir de los datos negativos de nativivo), semanas de gestación, toma de STORCH neonatal, bajo peso al nacer (en las bases de datos de 2010 a 2013 solo se reportó esta variable, para 2014 y 2015 se reportó el peso en gramos del neonato en cada caso, se realizó clasificación manual de bajo peso teniendo como punto de corte peso inferior a 2500 gramos consistente con la Guía de atención de bajo peso al nacer del ministerio de salud de Colombia; la descripción de la CIE-10 consistente en el rango de códigos: Q20 a Q28. Las variables demográficas consistieron en nombre de departamento, nombre de municipio de residencia, altitud del municipio de residencia.

### ***Plan de análisis***

Para todos los casos se registró la altura sobre el nivel del mar de los municipios de residencia de la madre tomando datos de La Red Geodésica Nacional del Instituto Geográfico Agustín Codazzi (116). Para realizar análisis de información y cálculo de prevalencia, se agregó a la base el registro de nacido vivo por cada municipio con datos obtenidos a partir de los reportes de Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) (115).

Los casos a su vez fueron nominados en una clasificación fisiológica de Thiene-Frescura (116); y clasificación *pink and blue* (cianosante y no cianosante) de Sauvage-Mansfield-Stamm (117), posteriormente se evalúa su frecuencia de aparición en los rangos evaluados de exposición y no exposición.

Los casos son discriminados teniendo en cuenta las variables de exclusión en las bases de datos de cada año, se unifican las bases de datos de los seis años de estudio. Para el análisis estadístico se utilizó IBM SPSS 22 para realizar medición de frecuencias absolutas y porcentaje de variables sociodemográficas, de prestación de servicios de salud, características maternas y neonatales, casos de cardiopatías congénitas, clasificación fisiológica, cianosante y no cianosante, y CIE-10. Se ejecutó un análisis bivariado y se realizó prueba de Chi cuadrado obteniendo significancia asintótica e intervalos de confianza y estimación de razón de momios [*odds ratio(OR)*] en el análisis de aparición de características de los casos respecto a la exposición o no a altura a >2000 msnm o <2000 msnm con las siguientes variables: tipo de cardiopatía cianosante o no cianosante; término de la gestación, bajo peso al nacer, condición final y clasificación fisiológica. Para la variable altura y término de la gestación se realizó prueba T para calcular diferencia de semanas de gestación y significancia del cálculo de prevalencias.

Se realiza análisis bivariado de semanas de gestación y tipo de cardiopatía congénita (clasificación cianosante y no cianosante y fisiológica), bajo peso, condición final, término de la

gestación, aparición anual de cardiopatías congénitas a diferentes rangos de altura en rangos de 0-2000 y >2000 msnm, término de la gestación, condición final del caso a baja y alta altura. Para evaluar la posible relación de la exposición de la residencia materna en la altura se dividió la población en dos grupos: residencia a >2000 msnm y a <2000 msnm. La hipótesis alternativa consiste en una mayor prevalencia de nacidos vivos con cardiopatía congénita con la exposición a la altura a >2000 msnm, como hipótesis nula se tiene menor prevalencia de cardiopatías congénitas a la altura <2000 msnm, la significancia estadística se tuvo en cuenta con un valor de  $p < 0.05$ .

## **8. Consideraciones éticas**

De acuerdo con los principios establecidos en la declaración de Helsinki y en la resolución 008430 de octubre 3 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, esta investigación se considera como investigación sin riesgo. Estudio que se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

Primero, según lo establecido en los principios generales de la declaración de Helsinki, el propósito principal de toda investigación médica es comprender la causa, evolución y efectos de la enfermedad, aspectos que van en línea con la presente investigación, promoviendo mejores intervenciones en prevención. Adicionalmente, en el marco de la resolución 008430 de 1993 en su artículo 8 y 18, en los cuales se estipula las siguientes consideraciones: la protección de la privacidad del sujeto o población de estudio, y los previos permisos y autorizaciones del Instituto Nacional de Salud de Colombia, entidad responsable de administrar la información de los sujetos y/o poblaciones puestas a estudio. Lo anterior justificado en el marco de la utilización de fuentes secundarias y la imposibilidad de realizar consentimientos informados individuales.

Sumado a lo anterior los artículos 17, 21 y 32 relacionados con la protección, los resultados de la investigación, riesgos y los beneficios para la población, de la resolución en mención. Al ser esta un estudio clasificado como investigación sin riesgo, se ajusta los lineamientos de los artículos citados. Entendiendo que la protección y confidencialidad frente a los datos de identidad de los casos de estudios, no están sujetos a ser objetivo investigación, por ende, de publicación o divulgación, se convierte en otro argumento incluido en el artículo 5. Adicionalmente, los resultados presentan un nuevo conocimiento para comprender una de las causas y la evolución de las cardiopatías congénitas; incluso, un beneficio si la hipótesis planteada concuerda con los resultados en las medidas preventivas.

La investigación tuvo su curso posterior a la aprobación del Instituto Nacional de Salud de Colombia para utilización y análisis de la información de las bases de datos “Anomalías congénitas código INS 736” de los años 2010 a 2013 y de la ficha de notificación “Defectos congénitos código INS 215” de los años 2014-2015 de Colombia el 16 de mayo de 2018 (ver anexo).

## **9. Conflictos de interés**

No hay conflicto de interés entre los autores.

## 10. Resultados

Partiendo de las bases de datos se realizó la siguiente depuración de casos: para la base del año 2010 se reportaron 100 casos de cardiopatía congénita de las cuales se excluyeron 39 casos por MCM encontradas en la descripción del caso, de las cuales 18 presentaron Síndrome de Down, 2 casos con exposición a agentes teratogénicos biológicos durante periodo prenatal, 4 casos con exposición a agentes teratogénicos medicamentos, 4 casos con exposición a agentes teratogénicos ambientales y 1 con exposición a otros agentes teratogénicos durante el embarazo. Además, se excluyeron 24 casos por presentar MCM reportadas en las casillas de la base de datos de MC específicas y se descartó 1 caso por reporte incompleto de municipio de residencia.

Para la base de datos del año 2011 se reportaron 320 casos con cardiopatías congénitas, de los cuales se excluyeron 122 casos por reporte de MCM encontradas en la descripción del caso, donde 42 casos presentaban Síndrome de Down, con 3 casos con exposición a agentes teratogénicos biológicos, 7 casos con exposición a agentes teratogénicos medicamentos, 4 casos con exposición a agentes teratogénicos ambientales y 5 casos con exposición a otros agentes teratogénicos. En adición, se excluyen 70 casos por encontrarse con MCM reportadas en las casillas de MC específicas, también, se eliminaron 3 casos por ausencia de dato de residencia materna.

Para la base de datos del año 2012 se reportaron 405 casos con cardiopatías congénitas, se excluyeron 87 casos por MCM encontradas en la descripción del caso, de los cuales 45 casos con síndrome de Down, 3 casos con exposición a agentes teratogénicos biológicos, 2 casos con exposición a agentes teratogénicos medicamentos y 5 casos con exposición a agentes teratogénicos ambientales, 3 casos con exposición a otros agentes teratogénicos, 5 casos por presentar reporte de IgM toxoplasmosis positiva, y 1 caso con ausencia de reporte de municipio de residencia. Asimismo, se eliminaron 129 casos MCM en las casillas de MC específicas.

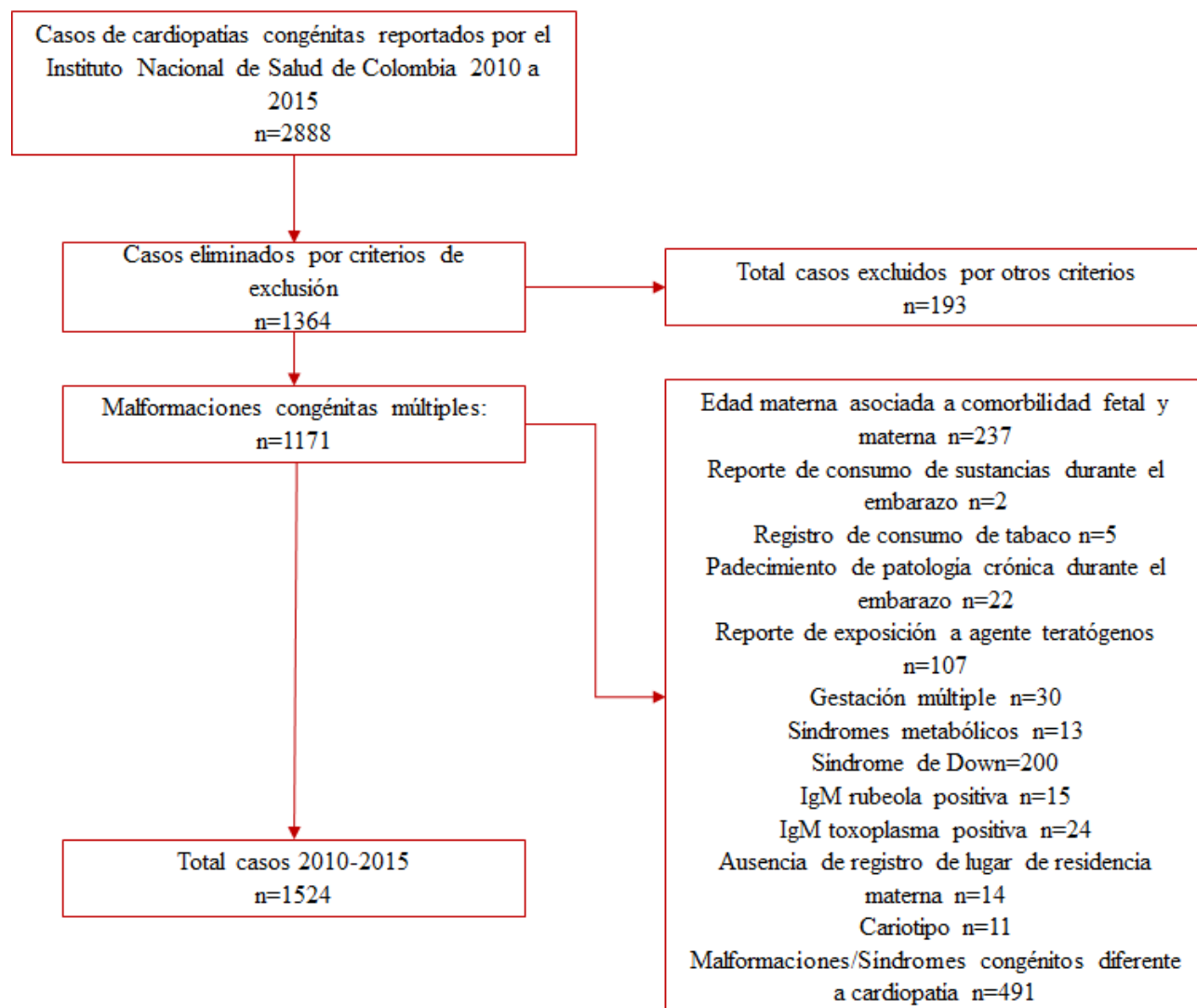
Para la base de datos del año 2013 se reportaron 797 casos, de los cuales se excluyeron 209 por MCM reportada en la descripción del caso, dentro del reporte hay 66 casos con Síndrome de Down, 11 casos con reporte de IgM toxoplasmosis positivo, 1 caso con síntoma de Rubéola durante el embarazo, 9 casos con exposición a agentes teratogénicos biológicos, 19 casos con exposición a agentes teratogénicos medicamentos, 12 casos exposición a agentes teratogénicos ambientales y 9 casos con exposición a otros agentes teratogénicos. Además, se eliminaron 134 casos de MCM reportadas en las casillas de MC específicas.

Por la diferencia entre las fichas de notificación y de las bases de datos del Instituto Nacional de Salud de Colombia de 2010 a 2013 a las de 2014 y 2015, estas últimas presentan modificaciones en la cuales se amplía el registro de información en cada año sucesivo. Por lo tanto, se reportan diferentes variables confusoras que se han empleado para depurar estas dos bases de datos.

Para la base de datos del año 2014 se reportaron 557 casos con cardiopatías congénitas, de los cuales se excluyeron 275 casos de MCM reportadas en las casillas de MC específicas, que además, se reportaron dentro de estas 119 casos con edad materna asociada a comorbilidad fetal y materna (<15 años y > 35 años), 2 casos con consumo de tabaco, 1 caso con reporte de consumo de sustancias psicoactivas, 15 casos con reporte de padecimiento de patología crónica materna, 6 casos con reporte de exposición a agentes teratogénicos, 6 casos con reporte de embarazo múltiple, 1 caso con reporte de hipotiroidismo congénito, 28 casos con reporte de síndrome de Down, 7 casos con reporte de síndrome de Edwards, 2 casos con presentar reporte de síndrome de Patau, 1 caso con presentar reporte de síndrome de Turner, 8 casos con reporte de resultado de IgM de rubéola positivo, 11 casos con resultado de cariotipo anormal, 5 casos debido a que no reportan el municipio de residencia. Asimismo, se excluyen 20 casos de MCM reportadas en descripción de caso y 4 casos debido a que presentan reporte de IgM positiva de toxoplasma.

Para la base de datos del año 2015 se reportaron 709 casos con cardiopatías congénitas, de los cuales se excluyeron 118 casos debido a edad materna asociada a comorbilidad fetal y materna (<15 años y > 35 años), 1 caso por registro de edad de neonato inadecuada (999 años de edad), 3 casos por reporte de consumo de tabaco en el embarazo, 1 caso por reporte de consumo de sustancias psicoactivas en el embarazo, 7 casos por reporte de padecimiento de patología crónica durante el embarazo, 6 casos por reporte de exposición a agentes teratógenos durante el embarazo, 24 casos por gestación múltiple. También, se descartan casos por reporte de síndromes metabólicos: 2 por síndrome congénito de deficiencia de yodo, tipo neurologico, 3 casos por hipotiroidismo congénito sin bocio, 1 caso por reporte de trastorno del metabolismo de los aminoácidos aromáticos, no especificado, 1 caso por trastornos del metabolismo de los ácidos grasos. 1 caso por reporte de otros trastornos especificados del metabolismo de los carbohidratos; 1 caso por reporte de otros trastornos del metabolismo de los minerales, 4 casos por trastorno metabólico, no especificado. Por reporte MCM en descripción de caso se descartan 62 casos. Se eliminó 1 caso presentar reporte de síndrome de Down, 1 caso por presentar reporte de sexo indeterminado, 6 casos por IgM de Rubéola positiva en recién nacido, 4 casos por IgM de toxoplasma positiva en neonato, 4 casos por ausencia de registro de lugar de residencia materna.

**Figura 1** Flujoograma de depuración de bases de datos



### ***Frecuencia de casos de cardiopatías congénitas por año***

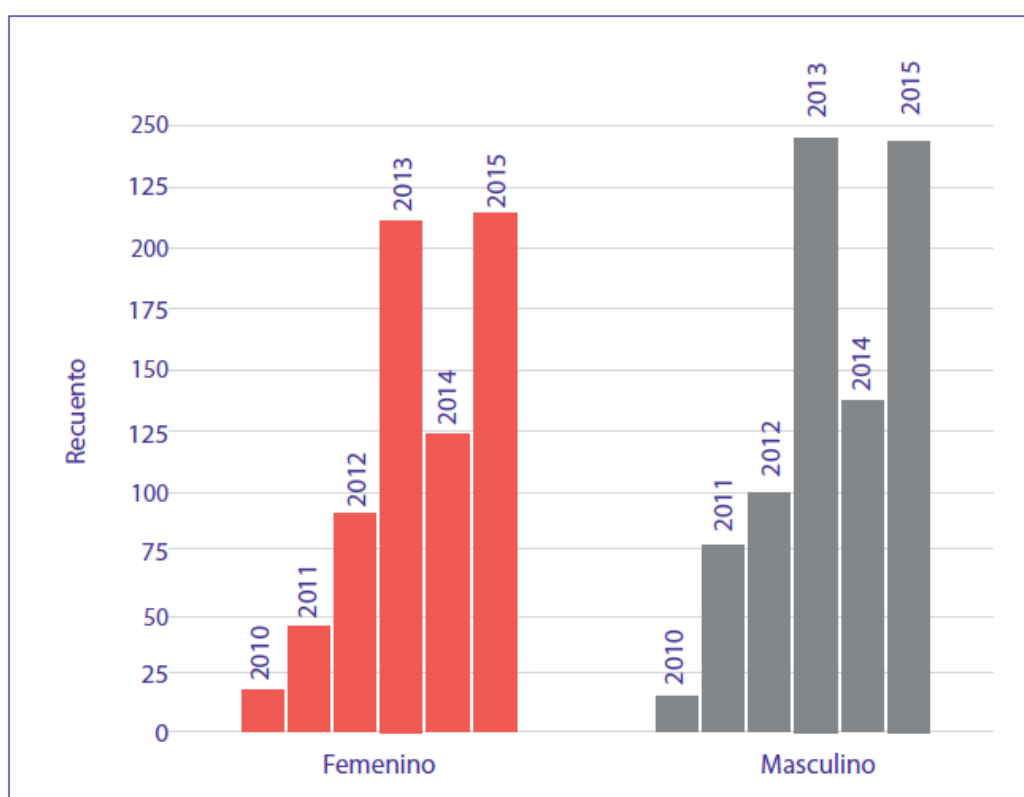
Se agruparon las bases de datos de 2010 a 2015 del INS, correspondiente a Defectos congénitos y anomalías congénitas. Posterior a la aplicación de los criterios de selección se obtuvo un total de 1524 casos, los cuales se distribuyeron de la siguiente manera: para el 2010 se encontraron 36 (2.36%) casos , 2011 un total de 125 (8.2%), para el 2012 hubo 189(12.4%), 2013 tuvo 454 (29.79%) casos, 2014 tuvo 262 (17.19%) y 2015 un total de 458 (30.05%) casos. **Véase tabla 1.**

### ***Variables Sociodemográficas***

### *Sexo*

En cuanto al sexo de presentación de cardiopatías, se encontró que el 53.7% (n=819) de los casos fueron de sexo masculino y el 46.3% (n=705) fueron de sexo femenino. En todos los años el comportamiento es predominante en el reporte de casos de sexo masculino.

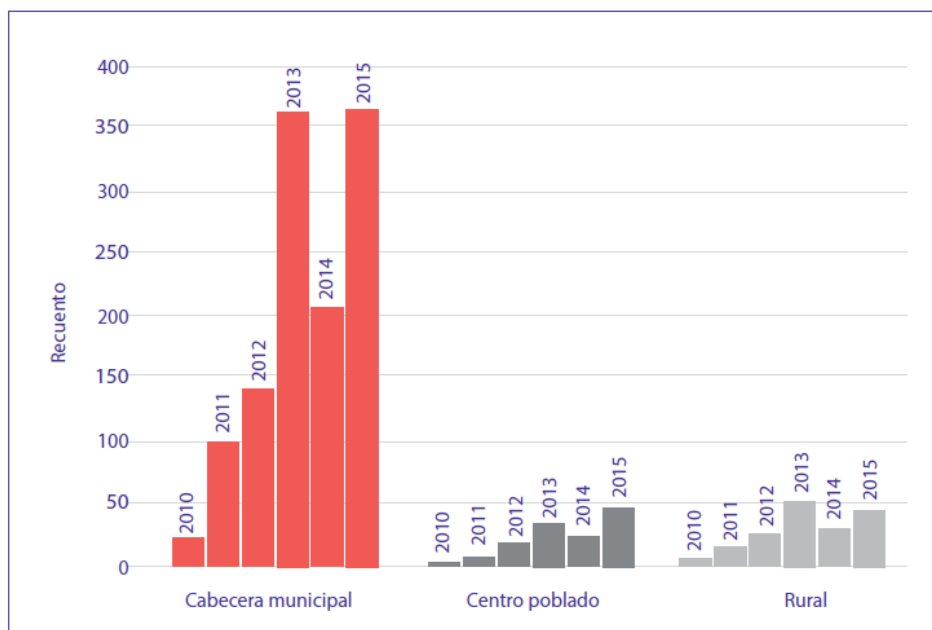
**Figura 2 Recuento de casos por sexo y año**



### *Área*

De acuerdo al área de localización la mayor parte de los casos se ubicaron en la cabecera municipal con un 80% (n=1219), seguido del 11.2% (n=170) en área rural y el 8.9% (n=135) en centro poblado.

**Figura 3 Recuento de casos por área y año**



### *Tipo de seguridad social*

La distribución de los regímenes de seguridad social fue de la siguiente manera: el 47.6% (n=725) para el régimen subsidiado, 46.5% (n=708) se encontraban en el régimen contributivo, el 0.6% (n=9) era régimen de excepción, el 4.3% (n=65) estaban no asegurados y el 1.1% (n=17) está en el régimen especial.

**Figura 4 Tipo de seguridad social en el periodo 2010 a 2015.**



#### *Pertenencia étnica*

La pertenencia étnica de los casos se distribuyó de la siguiente forma: el 92.2% (n=1405) de los casos eran otro no especificada (equivalente a mestizo, la mayoría de la población colombiana), el 0.9% (n=14) eran gitanos, 4,9% (n=74) afrocolombianos, negros o mulatos; el 0.2% (n=3) era raizales y el 1,8% (n=28) indígenas.

### ***Variables de prestación de servicios de salud.***

#### *Tipo de diagnóstico*

Durante los 5 años evaluados se encontró que el 87.6% (n=1335) de los casos el diagnóstico fue confirmado por clínica, contrastado con el 8,9% (n=135) los cuales fueron confirmados por laboratorio y un 3,5% (n=54) de los casos fueron catalogados como probables. **Véase tabla 1**

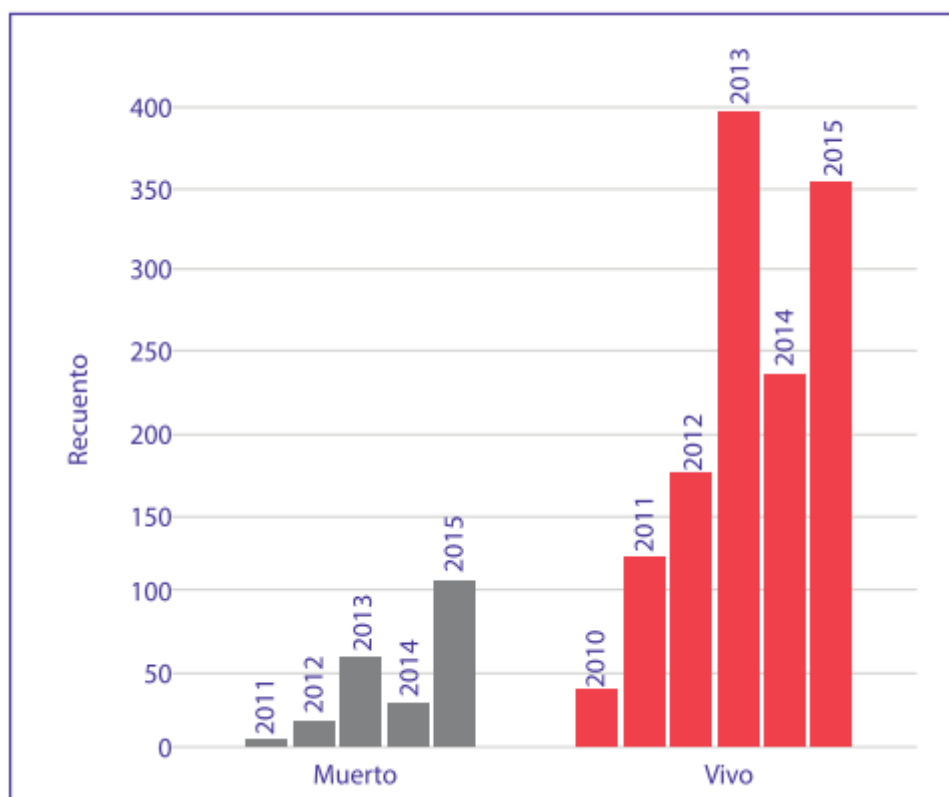
#### *Paciente hospitalizado*

Del total de datos el 83.3% (n=1270) fueron hospitalizados, y el 16.7% (n=254) no fueron hospitalizados. **Véase tabla 2**

#### *Condición final*

En relación a la condición final, definida como paciente que al momento del alta de la estancia hospitalaria se encontraba vivo o muerto. Del total de casos el 86.2% (n=1314) se encontraba vivo y el 13.8% (n=201) su condición final fue muerto. El porcentaje de defunciones al realizar el reporte para cada año fue 2010 con 0% casos, 2011 con 4% (n=5); 2012 con 9.0% (n=17); 2013 con 12.3% (n=56); 2014 con 10.7% (n=28); 2015 con 22.7% (n=104). **Véase tabla 1**

**Figura 5 Recuento de casos por condición final por año**



### ***Variables características maternas:***

#### ***Muertes no-fetales***

Se define muertes no-fetales como todo caso reportado como reporte de nativivo negativo. El porcentaje de casos de muertes no fetales fue 8,1% que equivale a 124 casos en los años de estudio.

**Véase tabla 2**

#### ***STORCH***

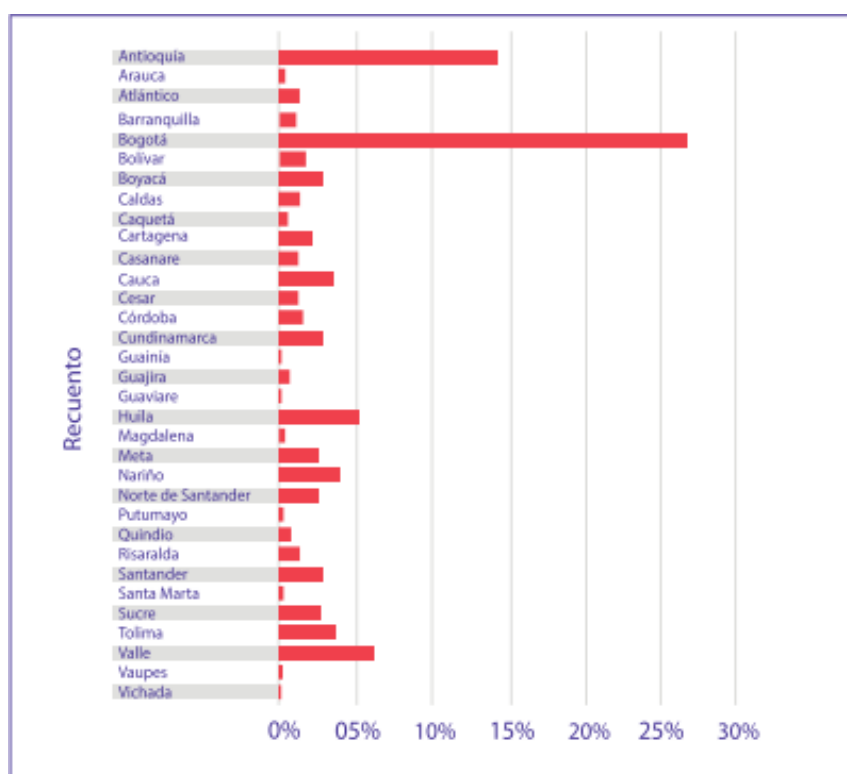
El análisis incluyó la toma de muestra para diagnóstico de infecciones maternas transmisibles verticalmente: sífilis, toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes y otros (STORCH). De la muestra reportados (n=1524), se les practicó este examen a 195 (12.8%) casos durante todo el periodo en evaluación. Un caso se excluye por falta de registro en base de datos. La distribución de

toma de STORCH se muestra en la siguiente tabla, observando algunas diferencias porcentuales entre los años de seguimiento, siendo el año con más registros de toma de STORCH el año 2015, seguido del 2013. Véase **tabla 1**

### *Departamento de residencia del paciente*

Para los 6 años de evaluación el principal lugar de notificación de acuerdo al lugar de residencia de la madre fue Bogotá con un 27.4% (n=417), seguido de Antioquia con 14.4% (n=220) y Valle del Cauca con 6.4% (n=98).

**Figura 6 Porcentaje de casos por departamento de residencia del paciente.**



### ***Variables de paciente con cardiopatía:***

#### *Nativivo*

Para evaluar los casos de nacido vivo en cada año se encontró que el 91.9% (n=1400) fueron nacidos vivos y 8.1% (n=124) corresponden a muertes no fetales. Distribuyéndose como se presenta en la siguiente tabla, no observando diferencia porcentual entre los años de estudio. **Véase tabla 1**

#### *Bajo peso por año*

Se registró peso al nacer en 1518 casos de la muestra. De estos, el 14,7% (n=223) presentaron bajo peso al nacer. Se distribuyó para los años en estudio de la siguiente manera: En 2010 se reportaron 3 casos que corresponden al 0.2% del total de casos. Para el 2011 se reportó 11 casos que equivale al 0.7% del total. Para el 2012 se reportaron 13 casos de recién nacidos con bajo peso al nacer, que corresponde al 0.9% del total de casos. Para el año de 2013 se reportaron 11 casos que presentaban bajo peso al nacer, correspondiendo al 0.7% del total de casos. Para el año de 2014 se reportaron 53 casos que corresponden al 3.5% del total de casos. Para el año de 2015 se reportaron 132 casos con bajo peso al nacer, que correspondiendo al 8.7% del total de casos. Se encuentra asociación estadísticamente significativa entre el bajo peso al nacer y las CC ( $P=0,001$ ), sin variación durante los años. **Véase tabla 1**

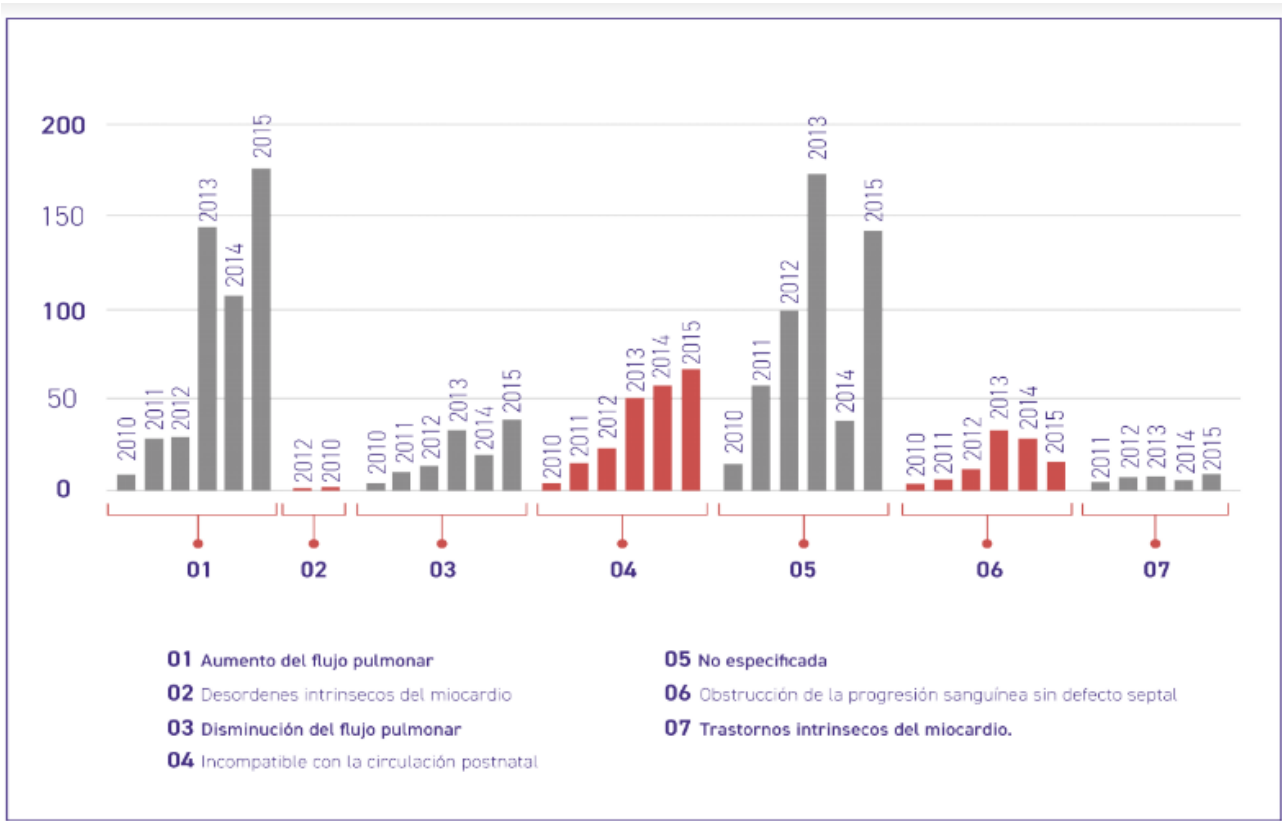
### *Clasificación internacional de enfermedades (CIE-10)*

Según la clasificación internacional de enfermedades, las principales cardiopatías observadas por año fueron DAP en los años 2010 con 13,9% (n=5); 2011 con un 10,4% (n=13), 2013 con 13,2% (n=60) y; 2014 con 14,1%, (n=37). Por su parte el defecto del tabique ventricular fue la principal cardiopatía más frecuente para los años 2012 con 5,3% (n=10) y 2015 con 20,1% (n=92). Sin embargo, para el total de todos los casos en la muestra, con un porcentaje de 33.3% (n=508) la cardiopatía congénita más frecuente fue la malformación congénita del corazón, no especificada, descrita así por el grupo de trabajo debido a datos insuficientes en el reporte inicial de los casos, seguido de defecto del tabique ventricular con 12.5% (n=191). **Véase tabla 1**

### *Clasificación fisiológica por año*

De acuerdo a la clasificación fisiológica de cardiopatías, para el total de los años observados, la categoría principal reportada fue la de “Aumento del flujo pulmonar” con un 33.1% (n= 504), mientras que la de tipo “no especificada” representa un total de 535 que corresponde a 35.1%. Al realizar el análisis por año, se observó que la categoría “no especificada” fue la más frecuente para los años 2010 a 2013. Por su parte, en los años 2014 y 2015 se encontró aumento del flujo pulmonar como la clasificación fisiológica más frecuente. **Véase tabla 1**

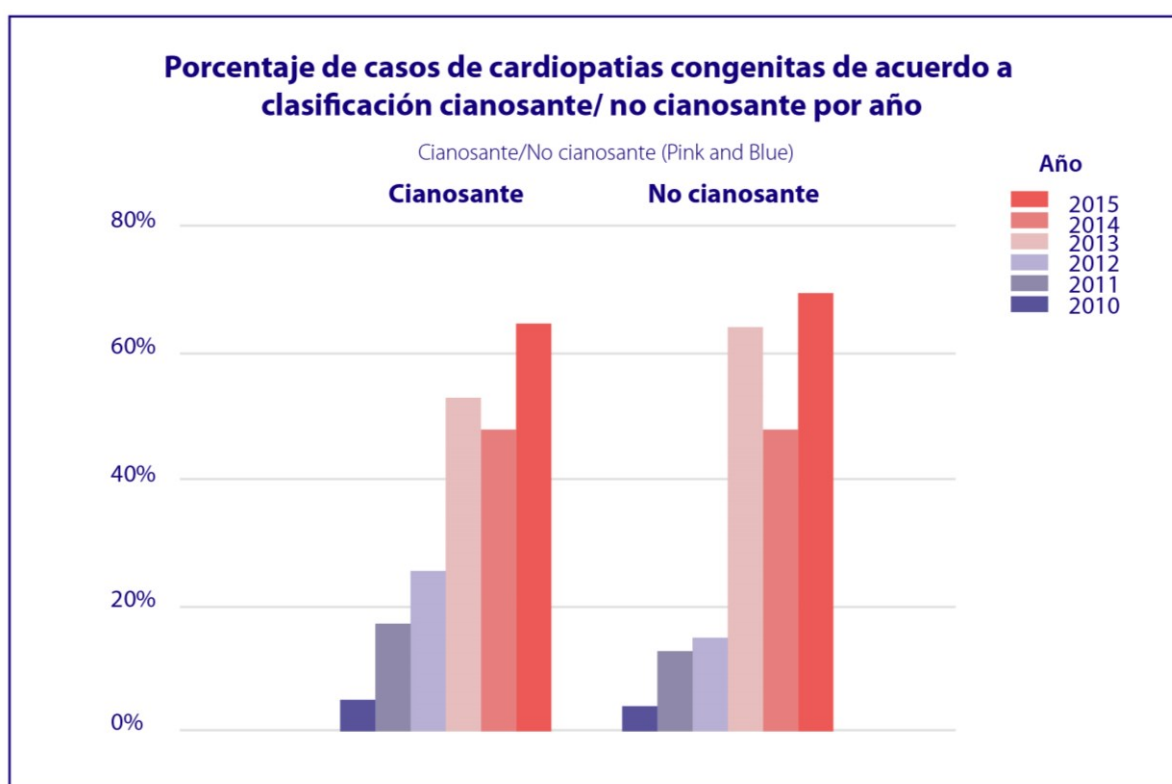
Figura 7 Casos por año de acuerdo a la clasificación fisiológica



### *Clasificación cianosante y no cianosante*

En cuando al reporte según clasificación Cianosante o no cianosante (Pink and blue) para el total de los 1524 casos, la clasificación “No cianosante”, es la de presentación más frecuente con 39.8% (n=606) de los casos siendo la más frecuente para los años 2013-2015 distribuyéndose de la siguiente manera: el año 2013 con 40.1% (n=182), para el año 2014 con 52.3% (n=137) y para el año 2015 con 43% (n=197). Llama la atención que para los años de 2010 a 2012 la mayoría de cardiopatías no se lograron clasificar en estos dos tipos, en el que predomino de la categoría “no especificada” con los siguientes porcentajes de distribución para el año 2010 al 41.7% (n=15) para el 2011 con un total de 47.2% (n=59), para el 2012 el 53.4% (n=101) de los casos de cada año en particular. Véase **tabla 1**.

**Figura 8 Casos por año de acuerdo a clasificación cianosante y no cianosante**



### *Semanas de gestación y clasificación cianosante/no cianosante*

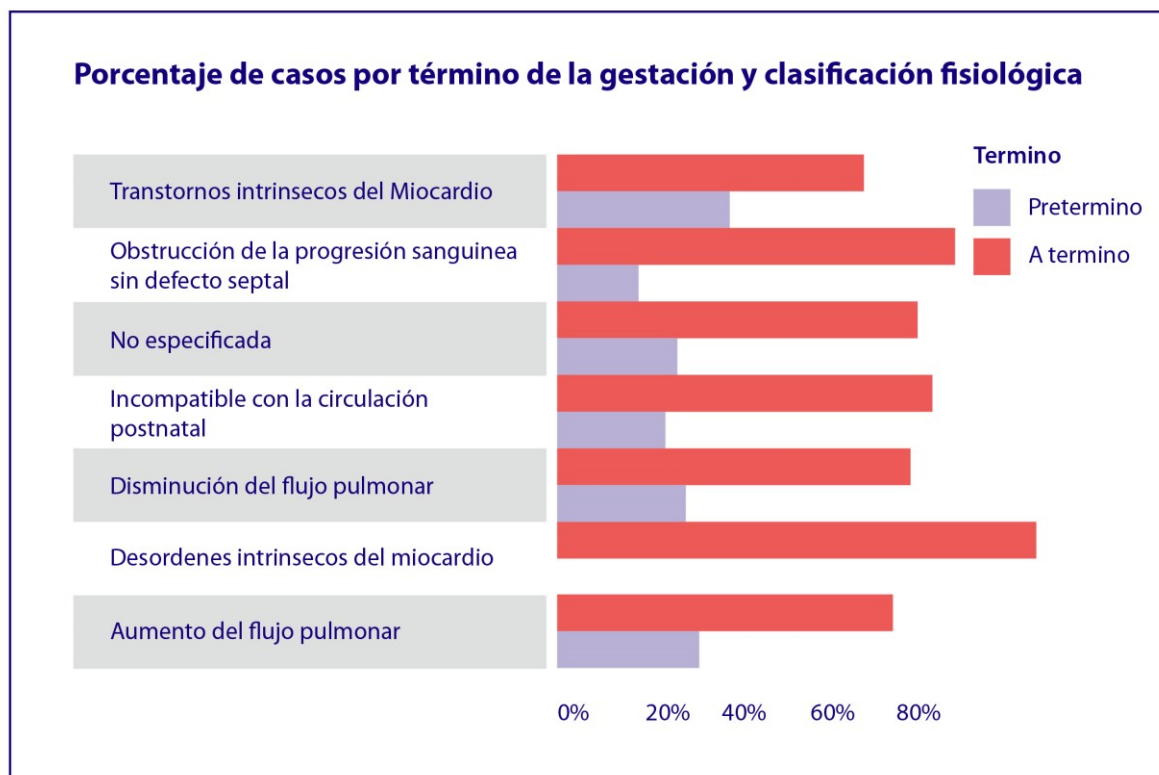
Resultó del análisis de todos los años una muestra de 1520 casos válidos (99,7%) con 4 casos excluidos por presentar reporte de semanas de gestación de 0; se clasificó como cardiopatía de tipo no especificada (en clasificación cianosante-no cianosante) el 35,1% (n=534), para un total de 986 casos válidos para este análisis. Encontrándose la siguiente distribución entre el término de la gestación y la clasificación cianosante y no cianosante. Ver tabla 5

Se observó que no existe una asociación estadísticamente significativa de las semanas de gestación y el tipo de cardiopatía ( $P=0,723$ ).

#### *Clasificación fisiológica y término de la gestación*

La muestra total de los casos presentó una media de semanas de gestación de 36,77 semanas. Se realizó análisis bivariado entre la clasificación fisiológica y el término de la gestación, observando que el tipo de cardiopatía más frecuente fue la de tipo “no especificada” con un 35,1% (n=534) y “aumento en el flujo pulmonar” con 33,1% (n=503) en los partos a término y pretérmino. Encontrando que para “aumento del flujo pulmonar” el 38% (n=149) presentó parto pretérmino y el 31,4% (n=354) parto a término ( $P=0,045$ ).

**Figura 9 Reporte de casos por término de la gestación por clasificación fisiológica**



*Tipo de seguridad social y peso al nacer:*

Se realizó análisis bivariado del tipo de seguridad social y el peso al nacer encontrando que para la muestra total en el régimen contributivo el 15.7% (n=111) presentan bajo peso (OR 0.985 IC 95% 0.943-1.029), mientras que los de régimen subsidiado presentan 14.4% (n=104) bajo peso al nacer (OR 1,087 IC 95% 0,849-1,391), no se encontró asociación de riesgo entre el tipo de seguridad social y el bajo peso al nacer ( $P=0,507$ ).

*Tipo de seguridad social y término de la gestación:*

Con el análisis bivariado del tipo de seguridad social y término de la gestación se encontró que en el régimen contributivo se encontró que el 12,2% (n=175) presentó parto pretérmino (OR 0.944

IC 95% 0.835-1.068) mientras que el subsidiado presentó un 13,6% (n=195) de parto pretérmino (OR 1.056 IC 95% 0.942-1.183), no encontrándose la pertenencia a un régimen de seguridad social como factor asociado a parto pretérmino ( $P=0,354$ ).

### ***Variables de altura:***

#### *Altura agrupada por año:*

Se realizó una agrupación de la altura con un punto de corte de 2000 msnm en la cual evidenciamos mayor frecuencia de cardiopatías en alturas menores a 2000 msnm. Observando una distribución del total de los casos por año como se muestra en la **tabla 1**

#### *Altura agrupada por clasificación cianosante/no cianosante:*

Para la muestra total de los 6 años se encontró que a <2000 msnm el 20,3% (n=310) corresponde a cardiopatía de tipo no cianosante, el 15,9% (n=243) fue cardiopatía congénita del tipo cianosante, y el 26,2% (n=399) del tipo no especificada. A más de 2000 msnm el 9,2% (n=140) fue cianosante, el 19,4% (n=296) no cianosante y el 8,9% (n=136) del tipo no especificada. Se encontró asociación positiva entre la residencia a <2000 msnm y la aparición de cardiopatías cianosantes (OR 1.240 IC 95%: 1.112-1.383), mientras que la residencia a >2000 msnm se presentó como factor protector para la aparición de cardiopatía cianosante (OR 0.748 IC 95%: 0.641 - 0,874) ( $P=0,0001$ ). Véase **tabla 1**

#### *Bajo peso por altura agrupada*

En el reporte de los casos de los seis años en seguimiento, el 14,7% (n=223) de los casos presentaron bajo peso al nacer (< 2500 gramos), de los cuales el 59,2% (n=132) se ubicaron a < 2000 msnm y el 40,8% (n=91) a > 2000 msnm, observando que no existe diferencia estadística en los casos de nacidos con bajo peso al nacer en ambos rangos de altura; encontrándose riesgo

indiferente de bajo peso a cualquier altura [ $<2000$  msnm: OR 1.08 (IC 95% 0.992-1.176) y  $>2000$  msnm OR 0.874 (IC 95% 0.747-1.022)]( $P=0,297$ ).

### *Diagnóstico CIE-10 y altura*

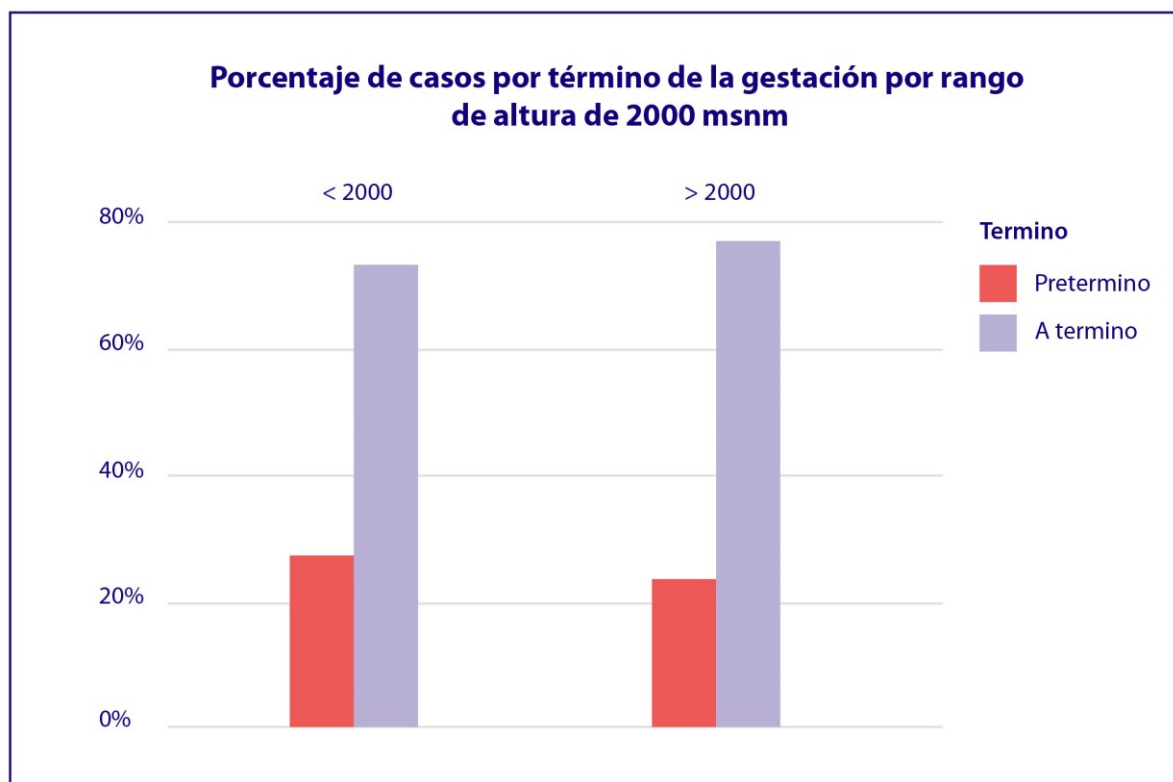
Se realizó análisis de casos por la CIE-10 por rangos de altura de 2000 msnm encontrando las siguientes cardiopatías por CIE-10 en frecuencia de reporte. Se evidencio que la cardiopatía con mayor frecuencia de reporte fue la “Malformación congénita del corazón, no especificada” seguido por “Defecto del tabique ventricular”. Distribuidas de la forma en la que se muestra en la **tabla 3**

### *Término de la gestación y altura agrupada*

Al realizar el análisis bivariado entre el término de la gestación con altura. Se observó que a alturas  $<2000$  msnm el 17% ( $n=259$ ) de los casos fueron partos pretérmino y el 45,4% ( $n=690$ ) de los casos fueron partos a término. En alturas  $>2000$  msnm el 8,8% ( $n=133$ ) fueron partos pretérminos y el 28,8% ( $n=438$ ) fueron partos a término. No encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el reporte de partos pretérminos y la altura ( $p=0,084$ ). Sin embargo, se observó un promedio de 36,6 semanas de gestación para alturas  $<2000$  msnm y un promedio de 37,06 semanas de gestación en alturas  $>2000$  msnm evidenciando una diferencia de 0,5431 semanas (3,801 días), que resultó ser estadísticamente significativa ( $P=0,038$ ; IC 95% 0,976-0,111). Para este análisis se excluyeron 4 casos (0,3%) por no tener el registro completo.

**Vease tabla 4**

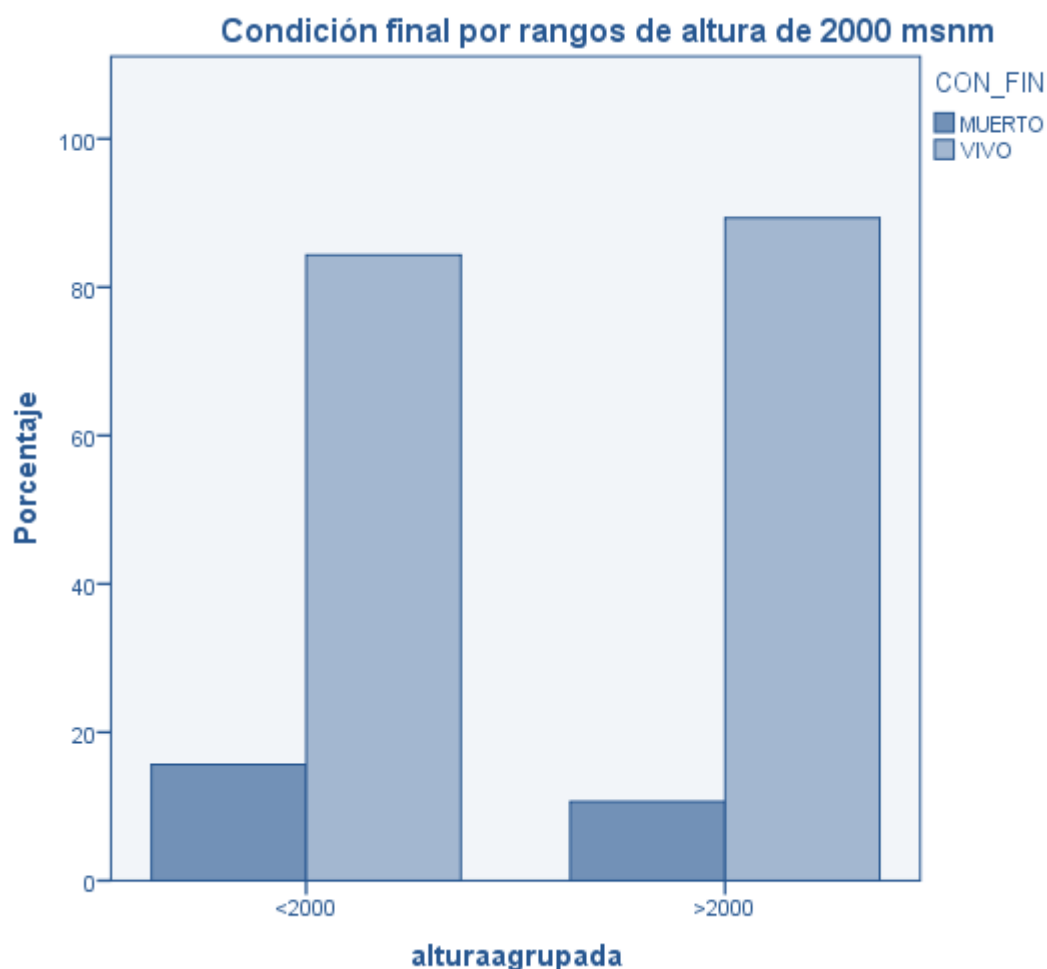
**Figura 10 Reporte de casos por término de la gestación por rango de altura de 2000 msnm**



#### *Condición final y altura agrupada*

Para los 6 años de seguimiento se encontró que el 71% (n=149) de las defunciones se encontraron a <2000 msnm, mientras que a más de 2000 msnm se encontraron el 29% (n=61) de las defunciones. Se encontró que la residencia en alturas <2000 msnm se presentó como factor de riesgo para muerte posterior a hospitalización de neonatos con cardiopatía (OR: 1,161; IC 95% 1,054-1,279; P: 0,006) mientras que la residencia a >2000 msnm se presentó como factor protector (OR: 0,747; IC 95% 0,598-0,933). Véase **tabla 4**

**Figura 11** Condición final por rangos de altura de 2000 msnm

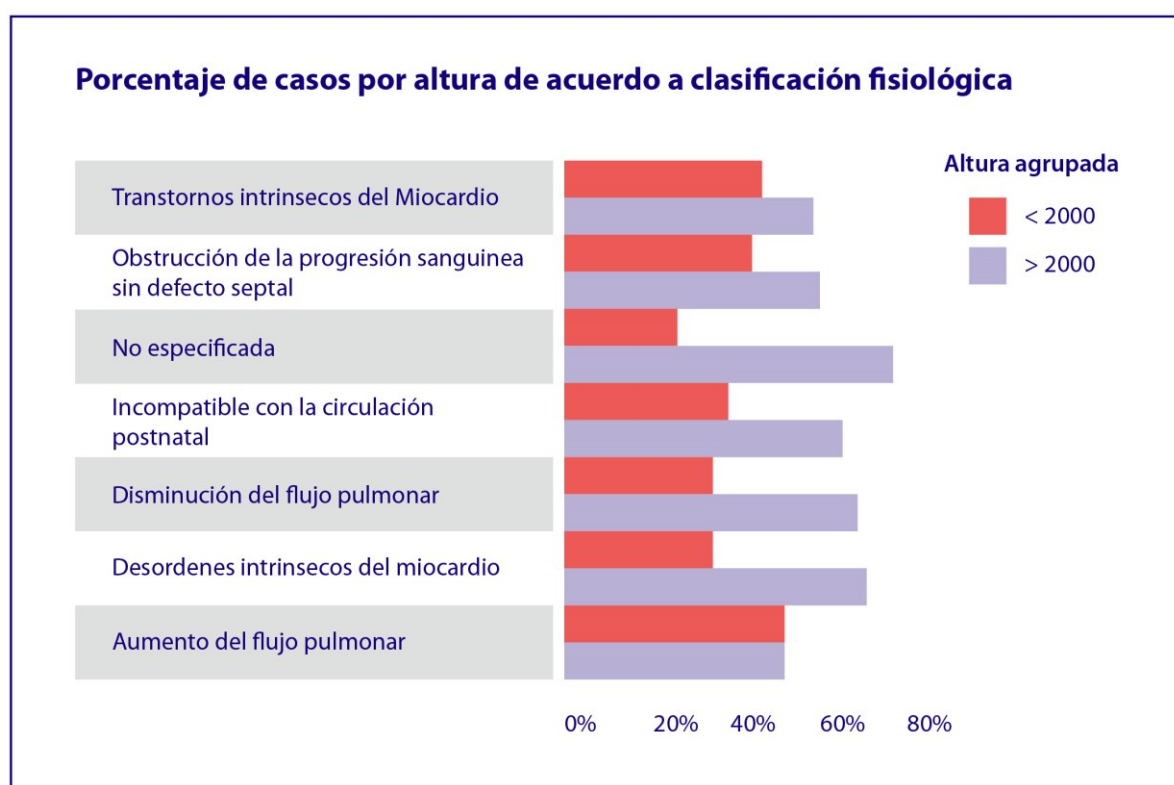


### *Altura y clasificación fisiológica*

Al realizar el análisis entre la altura y clasificación fisiológica se encontró igual porcentaje de casos con “Aumento del flujo pulmonar” con un 16,5% (n=252) en ambos rangos de altura. En segundo lugar, se encontró la de tipo “incompatible con la circulación postnatal” como la más común a <2000 msnm con un 9,2% (n=140) y 5,4% (n=83) >2000 msnm; además de la de tipo “no especificada” que predominó a <2000 msnm con un porcentaje de 26,2% (n=399). Se realiza prueba de chi cuadrado con P de 0,0001 encontrando diferencia estadística en la distribución de la clasificación fisiológica de cardiopatías congénitas a diferente altura sobre nivel del mar. Se realizó el cálculo con cada una de las variables , para la clasificación de “aumento de flujo pulmonar” la

residencia a <2000 msnm se presentó como factor protector (OR 0.729; IC 95% 0.661-0.803; P 0.0001), mientras que la residencia a >2000 msnm como factor de riesgo para aparición de este tipo de cardiopatía (OR 1.594 IC 95% 1.405-1.808); para la clasificación de “incompatible con la circulación postnatal” se encontró que la exposición a diferente altura fue un factor indiferente para su aparición (<2000 msnm: OR 1.006 IC 95% 0.902-1.122; a > 2000 msnm OR 0.99; IC 95% 0.824 - 1.191; P= 0.917). Véase tabla 4.

**Figura 12 Casos por altura de acuerdo a clasificación fisiológica**



#### *Toma de STORCH y altura*

Se evaluó la toma de STORCH por rangos de altura de 2000 msnm encontrando que la toma de STORCH en la muestra total se le realizó al 8,9% de los casos encontrados <2000 msnm y al 3,9% de los casos a >2000 msnm. Véase descriptivos y altura

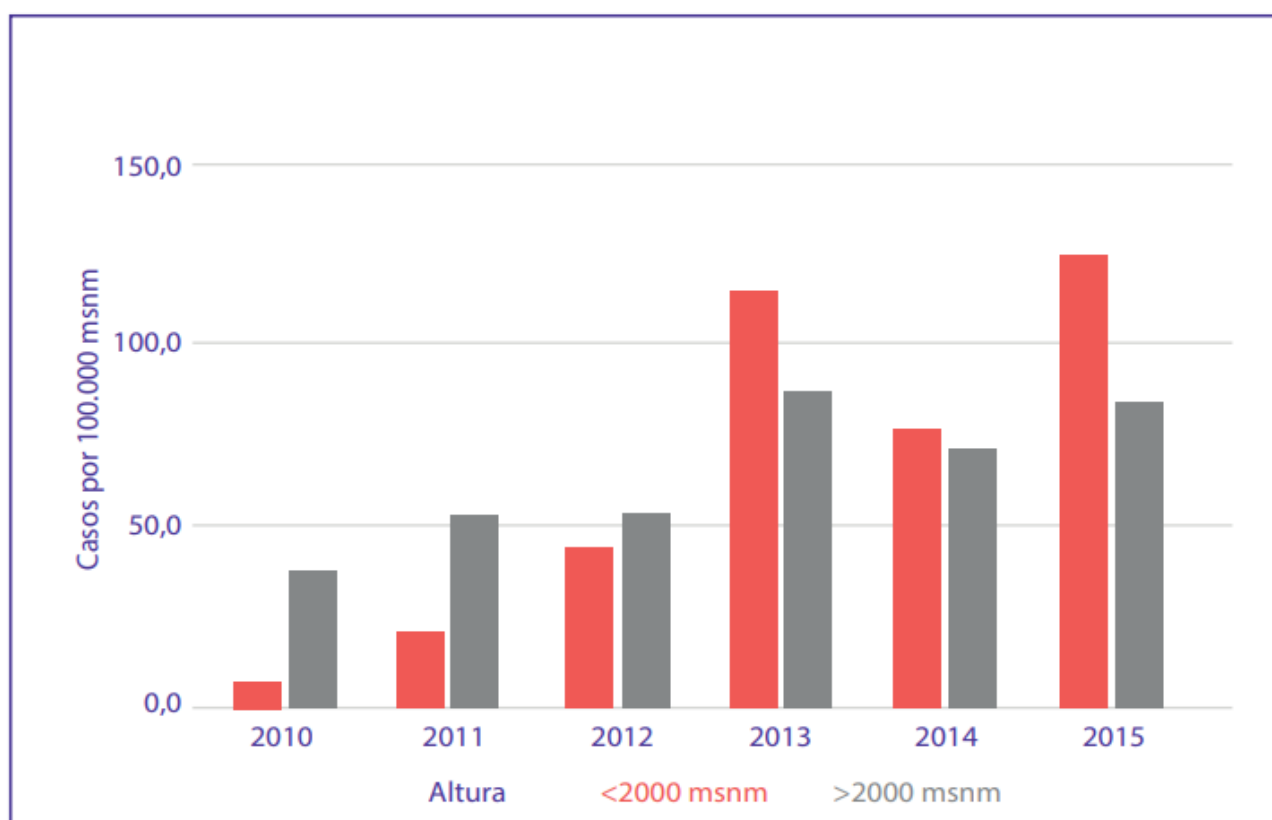
#### *Tipo de seguridad social por rangos de altura*

Se evaluó el tipo de afiliación al sistema de seguridad social por rangos de altura de 2000 msnm encontrando que a <2000 msnm el 57,1% (n=517) son del régimen subsidiado y el 42,5% (n=388) del régimen contributivo a comparación del 39,4% (n=208) y 60,6% (n=320) respectivamente a >2000 msnm.

### *Prevalencias por rangos de altura*

Se agrupó el total de los casos en 2 rangos de altura (<2000 msnm y >2000 msnm) en cada año observando prevalencias por año del evento por 100000 nacidos vivos (NV). Como se observa en la tabla 6.

**Figura 13 Prevalencia anual por rangos de altura de 2000 msnm**



## 11. Discusión

Se han encontrado hallazgos controversiales en la literatura mundial sobre la relación entre las cardiopatías congénitas y exposición a la altura. Para el presente estudio, las prevalencias que se encontraron para el periodo de 2010-2015 fueron diversas. Entre 2010 y 2012 a <2000 msnm se encontraron tasas de prevalencia mayores a comparación a la calculada para >2000 msnm, de 2013 a 2015 los valores se invirtieron, encontrando mayor prevalencia a >2000 msnm. Se destaca que el reporte de casos aumentó desde 2013, consecuente con lo descrito por un artículo publicado en 2018 por el INS en el que se reporta “aumento de la prevalencia de casos de cardiopatía congénita desde 2012 a 2014 asociando este aumento a la capacitación masiva del personal de salud, involucrado en las técnicas de diagnóstico y registro llevado a cabo por el Programa de Vigilancia y seguimiento de niños con Anomalías congénitas de la secretaría de Salud de la ciudad [Bogotá] y la implementación del programa Nacional de Vigilancia de defectos congénitos” (118). En este estudio, además no encontraron explicación al aumento de la prevalencia reportada, y lo asocian con lo citado anteriormente, en nuestro estudio encontramos continuidad del patrón de reporte en 2015. Se observó mayor prevalencia de cardiopatía congénita en alturas > 2000 msnm en los años en los cuales el reporte se hizo en mayor volumen y sistemáticamente. Se destaca que se encontró mayor frecuencia de reporte en zonas ubicadas a <2000 msnm; lo que nos sugiere que la prevalencia aumentada a >2000 msnm no se debe a déficit en el reporte en las zonas apartadas de las ciudades principales del país ubicadas en la altura. Estos resultados apoyan la hipótesis principal de este estudio, en el que se buscaba establecer una posible asociación entre la residencia materna en la altura y la aparición de CC.

Ahora bien, los resultados obtenidos sugieren que a lo largo de los años de estudio hubo un aumento de la mortalidad, número de casos clasificados por la CIE-10, y toma de STORCH. Sin

embargo, el reporte de casos presenta inconvenientes debido a varios factores, entre estos el inicio de la notificación en 2010 con cobertura escasa del reporte en todos los departamentos, (en el año 2010 solo notificación de 27, en el año 2011 notificaron 30) la cual llegó hasta el año 2012 en el que la notificación se realizó en los 32 departamentos (119). Por otra parte, la implementación de la CIE-10 inició en el año 2014, con inclusión de la ficha de notificación 215 en 2014 que brinda una información más certera por la adición de variables nuevas y específicas. Las diferencias en la forma del reporte, la baja capacitación del personal de salud antes descrita generó un reporte escaso e impreciso, lo que se evidencia en la disparidad del patrón de frecuencia y prevalencia de CC entre el periodo 2010-2012 y 2013-2015. Se debería realizar mayor número de diagnósticos por laboratorio para tener un reporte más específico acerca del tipo de CC y con ello tomar medidas precisas que disminuyan la morbilidad asociada a cardiopatías congénitas, por lo que resulta vital fomentar un reporte más fehaciente en las fichas de notificación.

Se evidencia que se ha presentado una mejoría en la calidad de reporte de las CC, debido a que tanto la clasificación fisiológica como la CIE-10 en los primeros años se reportó que la más frecuente fue la de tipo “no especificada” con un 33.3%, en contraste con los años más recientes (2014 y 2015) en donde el principal tipo de CC reportada fue la de tipo “aumento en el flujo pulmonar”; también, en cuanto a la clasificación de cianosante y no cianosante en los últimos años se logró clasificar las cardiopatías, siendo la más frecuente las no cianosantes.

Además, se evidenció durante el estudio que, en los años 2010, 2011, 2013 y 2014 la principal causa de cardiopatía congénita clasificada por la CIE-10 fue la de DAP, en contraste con los hallazgos del 2012 y 2015 el cual fue el defecto de tabique ventricular, así mismo dicha CC mencionada es la segunda cardiopatía más frecuente en todos los años con un 12%.

En este estudio se encontró diferencia con lo descrito en la literatura, puesto que, se encontró en las alturas mayores de 2000 msnm, la cardiopatía congénita más frecuente según la CIE-10 fue el

defecto del tabique ventricular en comparación lo descrito donde la residencia materna en la altura se relaciona con la aparición de CIA y DAP (41). Por otro lado, los resultados concuerdan con lo descrito en gestantes residentes en hiperbaria, en las que se encontró una mayor frecuencia de aparición de transposición de grandes vasos y defecto del septo interventricular (41, 45, 46, 48).

Las mayores adaptaciones a los efectos de la hipoxia hipobárica en el desarrollo fetal se han reportado y estudiado en alturas mayores que las presentadas en Colombia (alturas entre 3530-4750 msnm), por lo que estos cambios fisiológicos protectores posiblemente no se presentan en Colombia.

En concordancia con la literatura revisada (6), las CC fueron más frecuentes en el sexo masculino en todos los años evaluados. El reporte predominó en las cabeceras municipales, no relacionado con la disponibilidad de ayudas tecnológica debido a que en todos los años >80% de los casos fue diagnosticado por clínica y máximo el 10% de los casos confirmado por laboratorio. La diferencia entre los casos de régimen contributivo y subsidiado fue de solo el 0.1%, lo que nos sugiere poca influencia de las características económicas sobre la aparición o reporte de CC contrario a lo reportado en la literatura (120). Como era de esperar, la población mestiza es la que presenta más reporte en el país en el periodo de tiempo evaluado, no se especula ningún tipo de relación respecto a la raza y las CC con los resultados de este estudio.

Las CC presentan alta morbilidad en tanto que el 83,3% requirió hospitalización, con mortalidad baja solo el 13,8% de estas hospitalizaciones, con porcentaje de muertes no fetales igualmente bajo (8,1%), contrario al 91,1% de nativos. En cuanto a la toma de STORCH se encuentra un porcentaje bajo del mismo, incluso en años recientes, con una preponderancia en el 2014, lo cual representa un problema de salud pública por una deficiencia en los programas de control prenatal que deben mejorarse. Dicho comportamiento también nos habla de las diferentes dinámicas en las ciudades capitales ya que se encuentra mayor reporte en estas y también en departamentos con

mayor densidad poblacional y “ubicadas en montaña” como lo son Bogotá y Antioquia, caracterizados también como centros receptores de migrantes, posiblemente por el conflicto y demás circunstancias sociodemográficas de Colombia.

Se encontró mayor reporte de bajo peso al nacer a <2000 msnm, no obstante, a pesar de que no se encuentra diferencia estadística en el reporte, no se logró encontrar asociación de riesgo entre la aparición de cardiopatía congénita con bajo peso al nacer y la residencia a diferente altura sobre el nivel del mar, contrastando con lo reportado en la literatura sobre la residencia (y posible ascendencia) en altura como factor protector para bajo peso al nacer (71,75) El tipo de afiliación al régimen de seguridad social tampoco influenció sobre el riesgo de presentar bajo peso al nacer en pacientes con CC; presentándose el bajo peso al nacer como factor inherente a las CC. Lo cual nos orienta a que la valoración ecocardiográfica a los neonatos con bajo peso al nacer puede ser una herramienta útil para identificar neonatos con cardiopatías a cualquier altura sobre el nivel del mar.

Asociado a eso se encontró que nacer con CC y residir a mayor de 2000 msnm se presentó como factor protector para muerte posterior a hospitalización, mientras que la residencia a menor de 2000 msnm se encontró como factor de riesgo para muerte neonatal en pacientes hospitalizados con CC. Lo que insta a evaluar qué condiciones de prestación de servicios de salud producen estos resultados.

La muestra global presentó con mayor frecuencia de partos pretérminos con una media de edad gestacional de 36,7 semanas (números reportados en enteros en las bases de datos, no en fórmula obstétrica), con diferencia estadísticamente significativa, similar a lo encontrado en estudios previos en el que se encontró que los defectos atrioventriculares y valvulares se asociaron a mayor parto pretérmino (121, 122). La pertenencia a los regímenes de afiliación al sistema de seguridad social no se presentó como factor protector de aparición de parto pretérmino en neonatos con CC. No se encontró diferencia estadística entre el tipo de cardiopatía por clasificación cianósante y no

cianosante y término de la gestación, sin embargo, se encontró mayor porcentaje (con diferencia estadísticamente significativa) de casos con parto pretérmino de acuerdo a la clasificación fisiológica, con preponderancia de la de tipo “aumento del flujo pulmonar”.

En cuanto a la clasificación *cianosante y no cianosante* se encontró mayor riesgo de aparición de cardiopatía cianosante a alturas menores a 2000 msnm, mientras que la residencia a alturas mayores a 2000 msnm se presentó como un factor protector para la aparición de cardiopatías cianosantes, similar a lo encontrado en la literatura acerca de la adaptación a la hipoxia hipobárica por parte de las poblaciones residentes y adaptadas a la altura (70, 71, 79, 88, 89, 105). Asimismo, para la clasificación fisiológica se encontró que la “aumento del flujo pulmonar” fue la más frecuente a cualquier alturas, hallándose como factor de riesgo de padecerla residir por encima de los 2000 msnm y como factor protector residir en alturas inferiores, lo que coincide con lo encontrado en la literatura en donde se explica que residir alturas superiores a 2000 msnm se relaciona con aparición de CIA, DAP y enfermedad de Ebstein las cuales se categorizan en la clasificación fisiológica de “aumento del flujo pulmonar” ( 41,42).

Por su parte, al evaluar el término de la gestación y la altura se encontró que a < 2000 msnm hubo mayor porcentaje de pretérminos con diferencia estadísticamente significativa de 0,5431 semanas (equivale a 3,801 días) a comparación de las gestaciones a >2000 msnm, lo cual se relaciona con los estudios realizados donde se evidencia que hay más riesgo de presentar parto pretérmino a una baja presión barométrica (66,67,69) y se contrasta con otros reportes documentados en la literatura de asociación entre la hipobaría (en la altura) y el parto pretérmino ya que predisponen a este y también a una aparición de CC (42, 70, 71).

La principal debilidad de este estudio radica en la variabilidad y fiabilidad de los datos que, a pesar de ser de reporte obligatorio, solo desde 2013, se intensificó y se añadieron variables y mayor cobertura que hicieron descripciones más detalladas de los casos reportados de malformaciones

congénitas gracias a intervenciones del INS, además de la obligatoriedad nacional del reporte al Sivigila. Este estudio se presenta como una investigación novedosa en el ámbito de las CC en Colombia, pues es el primero en describir la influencia de la altura sobre las mismas.

## 12. Conclusiones

Las CC son un grupo de patologías de etiología multifactorial en las cuales los factores ambientales como la altura no han sido evaluados en este país. En este estudio se ha encontrado mayor prevalencia de CC no sindrómicas en residentes de altitudes moderadas (>2000 msnm), lo cual podría sugerir una posible asociación entre la HH y la aparición de CC. En Colombia, las CC más frecuente es DTV, y las CC de tipo no cianosantes, y las de tipo “aumento del flujo pulmonar”.

Se debe evaluar la calidad del servicio de salud <2000 msnm dado mayor mortalidad de casos de pacientes con CC, en este rango de altura también se ha encontrado mayor frecuencia de parto pretérmino. Se encontró que las condiciones socioeconómicas de las gestantes pueden influir en el desenlace de los neonatos con CC en Colombia. Por otro lado el bajo peso al nacer es una constante en las CC en Colombia independiente de la altura.

La debilidad de este estudio radica en la baja rigurosidad en el reporte de casos de malformaciones congénitas en el país, por lo que se debe fomentar y mejorar el registro y notificación adecuada de CC, demostrado en el déficit en la toma de STORCH en las gestantes en el país en los casos de cardiopatías. Por lo cual se requerirá en el futuro realizar estudios prospectivos y controlados para comprobar la asociación de la residencia materna en la altura y la aparición de CC en Colombia.

## **Glosario de términos**

**Cardiopatía congénita:** afecciones que afectan al corazón y que incluyen sus anomalías estructurales y funcionales.

**Hipoxia:** concentraciones subóptimas de oxígeno en el aire ambiente de los organismos vivos.

**Hipoxia fetal:** deficiente oxigenación de la sangre fetal.

**malformaciones congénitas:** malformaciones de órganos o partes del cuerpo durante el desarrollo intrauterino.

**Radicales libres:** moléculas altamente reactivas con un par de valencia de electrones insatisfecho. los radicales libres se producen tanto en procesos normales como patológicos. son agentes probados o sospechosos de daños en los tejidos en una amplia variedad de circunstancias, incluida la radiación, los daños causados por sustancias químicas del medio ambiente y el envejecimiento. la prevención natural y farmacológica del daño por radicales libres está siendo activamente investigada.

**Ductus arterioso permeable:** un defecto cardíaco congénito caracterizado por la persistente apertura del ductus arteriosus fetal que conecta la arteria pulmonar a la aorta descendente permitiendo que la sangre no oxigenada pase por el pulmón y fluya hacia la placenta. normalmente, el conducto se cierra poco después del nacimiento.

**Defectos del tabique interatrial:** anomalías del desarrollo en cualquier parte del tabique interatrial que dan lugar a unas comunicaciones anormales entre las dos cavidades superiores del corazón. la clasificación de los defectos del tabique interatrial se basa en la localización de la comunicación y en los tipos de fusión incompleta de los tabiques interatriales con los cojinetes endocárdicos en el corazón fetal. Incluyen el ostium primum (primer agujero interatrial), ostium secundum (segundo agujero interatrial), seno venoso y defectos del seno coronario.

**Bajo peso al nacer:** un bebé que tiene un peso al nacer de 2500 g. (5.5 lb.) o menos.

**Nacimiento de recién nacido a término:** nacimiento infantil al final de una duración normal del embarazo, entre 37 y 40 semanas de gestación o aproximadamente 280 días desde el primer día del último período menstrual de la madre.

**Recién nacido prematuro:** niño nacido antes de las 37 semanas de gestación.

**Cardiopatía cianótica:** tipo de defecto cardíaco congénito que se produce debido a que la sangre desoxigenada pasa por alto los pulmones y entra en la circulación sistémica o una mezcla de sangre oxigenada y no oxigenada que ingresa a la circulación sistémica. Es causada por defectos estructurales del corazón (es decir, de derecha a izquierda, derivación bidireccional, mala posición de las grandes arterias) o cualquier afección que incrementa la resistencia vascular pulmonar.

**Cardiopatía no cianótica:** son malformaciones cardíacas congénitas que afectan las paredes auriculares o ventriculares, las válvulas cardíacas o los vasos sanguíneos grandes. Las causas comunes incluyen defectos genéticos (por ejemplo, trisomías), infecciones maternas (por ejemplo, rubéola) o drogas o alcohol maternos durante el embarazo. Los defectos cardíacos acianóticos se caracterizan, fisiopatológicamente, por una derivación de izquierda a derecha, que causa hipertensión pulmonar e hipertrofia cardíaca derecha.

**Prevalencia:** Número de casos de enfermedad o de personas enfermas, o de cualquier otro fenómeno (ej.: accidentes) registrados en una población determinada, sin

distinción entre casos nuevos y antiguos. Prevalencia se refiere a todos los casos tanto nuevos como viejos, al paso que, incidencia se refiere solo a nuevos casos. La prevalencia puede referirse a un momento dado (prevalencia momentánea), o a un período determinado (prevalencia durante cierto período).

Tasa de incidencia: Número de casos nuevos de enfermedades, o de personas enfermas, durante determinado período en una población específica. y también usado para el índice en que nuevos eventos ocurren en una población específica.

Riesgo relativo: La razón entre la probabilidad de adolecer o morir, dada por la tasa de incidencia, en relación a individuos expuestos y no expuestos al factor en estudio.

Presión parcial de Oxígeno: es la fracción de O<sub>2</sub> inspirado por la presión barométrica.

Eritropoyetina: La hormona glicoproteína, secretada principalmente por el riñón en adultos y el hígado en el feto, actúa sobre las células madre eritroides de la médula ósea para estimular la proliferación y la diferenciación.

### 13. Bibliografía

- (1) Van Der Linde D, Konings Ee, Slager Ma, Witsenburg M, Helbing Wa, Takkenberg Jj, Et Al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(21):2241-2247.
- (2) Pachajoa H, Villota Va, Cruz Lm, Ariza Y. Prevalencia de defectos congénitos diagnosticados en el momento del nacimiento en dos hospitales de diferente nivel de complejidad, Cali, Colombia, 2012-2013. *Biomedica* 2015;35(2):227-234.
- (3) García A, Caicedo M, Moreno K, Sandoval N, Ronderos M, Dennis R. Diferencias regionales en cardiopatías congénitas. *Revista colombiana de cardiología* 2016.
- (4) Sandoval N. Cardiopatías congénitas en Colombia y en el mundo. *Revista colombiana de Cardiología* 2015;22(1):1-2.
- (5) González González Nelly Yomar, Misnaza Castrillón Sandra Patricia. Protocolo de vigilancia en salud pública: Defectos Congénitos. 2014 11-06-.
- (6) Rodero Ea, David Ma, Esmeral Lm. Anomalías congénitas en el departamento del atlántico. *Biociencias* 2016;9(2).
- (7) Giussani Da. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J Physiol (Lond)* 2016.
- (8) Genbacev O, Joslin R, Damsky Ch, Polliotti Bm, Fisher Sj. Hypoxia alters early gestation human cytotrophoblast differentiation/invasion in vitro and models the placental defects that occur in preeclampsia. *J Clin Invest* 1996;97(2):540.
- (9) Levytska K, Kingdom J, Baczyk D, Drewlo S. Heme oxygenase-1 in placental development and pathology. *Placenta* 2013;34(4):291-298.
- (10) Herrera Ea, Krause B, Ebensperger G, Reyes Rv, Casanello P, Parra-cordero M, Et Al. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. 2014.
- (11) Blossom Sj, Rau Jl, Best Th, Bornemeier Ra, Hobbs Ca. Increased maternal cytokine production and congenital heart defects. *J Reprod Immunol* 2013;97(2):204-210.
- (12) Pacheco Jose. Retardo de crecimiento intrauterino. 1995; [Citado 10 Mayo, 2016] Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/Ginecologia/Vol\\_41n2/Retardo\\_de\\_crecimiento\\_intrauter.Html](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/Ginecologia/Vol_41n2/Retardo_de_crecimiento_intrauter.Html).
- (13) Matheson H, Veerbeek Jh, Charnock-jones Ds, Burton Gj, Yung Hw. Morphological and molecular changes in the murine placenta exposed to normobaric hypoxia throughout pregnancy. *J Physiol (Lond)* 2016;594(5):1371-1388.
- (14) Pirinccioglu Ag, Alyan M, Kizil G, Kangin M, Beyazit N. Evaluation of oxidative stress in children with congenital heart defects. *Pediatrics International* 2012;54(1):94-98.
- (15) Comellas Ap, Dada La, Lecuona E, Pesce Lm, Chandel Ns, Quesada N, Et Al. Hypoxia-mediated degradation of na, k-atpase via mitochondrial reactive oxygen species and the ubiquitin-conjugating system. *Circ Res* 2006;98(10):1314-1322.
- (16) Dada La, Chandel Ns, Ridge Km, Pedemonte C, Bertorello Am, Sznajder Ji. Hypoxia-induced endocytosis of na, k-atpase in alveolar epithelial cells is mediated by mitochondrial reactive oxygen species and pkc- $\zeta$ . *J Clin Invest* 2003;111(7):1057-1064.
- (17) Yuan S, Joseph Em. The small heart mutation reveals novel roles of Na /K -atpase in maintaining ventricular cardiomyocyte morphology and viability in zebrafish. *Circ Res* 2004;95(6):595-603.
- (18) Zhang Q, Zhan H, Li T, Hao A, Wan C, Xin Y. Effects of simulated flight hypobaric hypoxia and oxygen inhalation on free radical metabolism in various organs of mice. *Hang Tian Yi Xue Yu Yi Xue Gong Cheng= Space Medicine & Medical Engineering* 1999;12(6):414-417.
- (19) Rokicki W, Strzałkowski A, Kłapcińska B, Danch A, Sobczak A. Antioxidant status in

- newborns and infants suffering from congenital heart defects. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960) 2002;56(7-8):337-340.
- (20) Britsch P, Gibbs Jr. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation* 2007;116(19):2191-2202.
- (21) Giussani Da, Camm Ej, Niu Y, Richter Hg, Blanco Ce, Gottschalk R, Et Al. Developmental programming of cardiovascular dysfunction by prenatal hypoxia and oxidative stress. *Plos One* 2012;7(2):E31017.
- (22) Walton Sl, Singh Rr, Tan T, Paravicini Tm, Moritz Km. Late gestational hypoxia and a postnatal high salt diet programs endothelial dysfunction and arterial stiffness in adult mouse offspring. *J Physiol (Lond)* 2015.
- (23) Ramani M, Bradley We, Dell'italia Lj, Ambalavanan N. Early exposure to hyperoxia or hypoxia adversely impacts cardiopulmonary development. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 2015;52(5):594-602.
- (24) Lopez Nc, Ebensperger G, Herrera Ea, Reyes Rv, Calaf G, Cabello G, Et Al. Role of the RHOA/ROCK pathway in high-altitude associated neonatal pulmonary hypertension in lambs. *american journal of physiology-regulatory, Integrative and comparative physiology* 2016;310(11):R1063.
- (25) Higgins Jp, Tuttle T, Higgins Ja. Altitude and the heart: is going high safe for your cardiac patient?. *Am Heart J* 2010;159(1):25-32.
- (26) Hu X, Xiao D, Zhu R, Huang X, Yang S, Wilson Sm, Et Al. Chronic hypoxia suppresses pregnancy-induced upregulation of large-conductance  $Ca^{2+}$ -activated K channel activity in uterine arteries novelty and significance. *Hypertension* 2012;60(1):214-222.
- (27) Xiao D, Zhu R, Zhang L. Gestational hypoxia up-regulates protein kinase C and inhibits calcium-activated potassium channels in ovine uterine arteries. *International journal of medical sciences* 2014;11(9):886.
- (28) Xiao D, Hu X, Huang X, Zhou J, Wilson Sm, Yang S, Et Al. Chronic hypoxia during gestation enhances uterine arterial myogenic tone via heightened oxidative stress. *Plos One* 2013;8(9):E73731.
- (29) Allison Bj, Brain Kl, Niu Y, Kane Ad, Herrera Ea, Thakor As, Et Al. Fetal in vivo continuous cardiovascular function during chronic hypoxia. *J Physiol (Lond)* 2016;594(5):1247-1264.
- (30) Cotechini T, Graham Ch. Aberrant maternal inflammation as a cause of pregnancy complications: a potential therapeutic target? *Placenta* 2015;36(8):960-966.
- (31) Bigham Aw, Julian Cg, Wilson Mj, Vargas E, Browne Va, Shriver Md, Et Al. Maternal Prkaa1 and Ednra genotypes are associated with birth weight, and Prkaa1 with uterine artery diameter and metabolic homeostasis at high altitude. *Physiological Genomics* 2014;46(18):687-697.
- (32) Qing M, Gerlach A, Schumacher K, Woeltje M, Vázquez-jiménez Jf, Hess J, Et Al. The hypoxia-inducible factor hif-1 promotes intramyocardial expression of Vegf in infants with congenital cardiac defects. *Basic Res Cardiol* 2007;102(4):368.
- (33) Xiao D, Bird Im, Magness Rr, Longo Ld, Zhang L. Upregulation of enos in pregnant ovine uterine arteries by chronic hypoxia. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology* 2001;280(2):H820.
- (34) Xiao J, Chen L, Wang X, Liu M, Xiao Y. Enos Correlates with mitochondrial biogenesis in hearts of congenital heart disease with cyanosis. *Arq Bras Cardiol* 2012;99(3):780-788.
- (35) Dor Y, Camenisch Td, Itin A, Fishman Gi, Mcdonald Ja, Carmeliet P, Et Al. A novel role for vegf in endocardial cushion formation and its potential contribution to congenital heart defects. *Development* 2001;128(9):1531-1538.
- (36) Kim Sb, Kang Sa, Park Js, Lee Js, Hong Cd. Effects of hypoxia on the extracellular matrix production of cultured rat mesangial cells. *Nephron* 1996;72(2):275-280.
- (37) Wright J, Kohn M, Niermeyer S, Rausch Cm. Feasibility of critical congenital heart disease

newborn screening at moderate altitude. *Pediatrics* 2014;133(3):E569.

(38) Miao C, Zuberbuhler Js, Zuberbuhler Jr. Prevalence of congenital cardiac anomalies at high altitude. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(1):224-228.

(39) Criales H, Romero A, Alvarez J, Fernández J. Peculiaridades de la comunicación interauricular en la altura. *Anuario Ibba* 1979.

(40) Congenital Heart Defects (Chds). 2016; [Citado Febrero 28,2017], Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/Heartdefects/Hcp.html>.

(41) Aparicio O, Garabito L. Cardiopatías congénitas en adultos nativos de la altura. *cuad.hosp. Cln* 1990;36(2):10-23.

(42) Gustavo G. Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública* 2016;29(2).

(43) Hasan A. Relationship of high altitude and congenital heart disease. 2016.

(44) Kolář F, Ošťádal B. Molecular mechanisms of cardiac protection by adaptation to chronic hypoxia. *Physiol Res* 2004;53(Suppl 1):S13.

(45) Miller Pd, Telford Ir, Haas Gr. Effect of hyperbaric oxygen on cardiogenesis in the rat. *Neonatology* 1971;17(1-2):44-52.

(46) Zheng J, Tian H, Zhu Z, Li B, Han L, Jiang S, Et Al. Prevalence of symptomatic congenital heart disease in tibetan school children. *Am J Cardiol* 2013;112(9):1468-1470.

(47) Chen Q, Wang X, Qi S. Cross-sectional study of congenital heart disease among tibetan children aged from 4 to 18 years at different altitudes in Qinghai province. *Chin Med J* 2008;121(24):2469-2472.

(48) Alzamora V, Rotta A, Battilana G, Abugattas R, Rubio C, Bouroncle J, Et Al. On the possible influence of great altitudes on the determination of certain cardiovascular anomalies. *Pediatrics* 1953;12(3):259-262.

(49) Prez Pt, Cohen A, Arreaza Ijf, Bermúdez C, Requena Jbs. Modificaciones fisiológicas del embarazo e implicaciones farmacológicas: maternas, fetales y neonatales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2007;67(4):246-267.

(50) McMullin Mf, White R, Lappin T, Reeves J, Mackenzie G. Haemoglobin during pregnancy: relationship to erythropoietin and haematinic status. *Eur J Haematol* 2003;71(1):44-50.

(51) Gaitán D, Olivares M, Arredondo M, Pizarro A. Biodisponibilidad de hierro en humanos. *Revista Chilena De Nutrición* 2006;33(2):142-148.

(52) Erdem A, Erdem M, Arslan M, Yazici G, Eskandari R, Himmetoglu. The effect of maternal anemia and iron deficiency on fetal erythropoiesis: comparison between serum erythropoietin, hemoglobin and ferritin levels in mothers and newborns. *The Journal of maternal-fetal & Neonatal Medicine* 2002;11(5):329-332.

(53) Ramirez-cardich Me, Saito M, Gilman Rh, Escate Le, Strouse Jj, Kabrhel C, Et Al. Effect of maternal anemia at high altitude on infant hematocrit and oxygenation. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(4):420-424.

(54) Villamonte W, Escalante D, Yabar J, Jer M, Peralta P, Ochoa R. Gases en sangre de arteria umbilical de neonatos a término en altura. *Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Publica* 2014;31(1):84-87.

(55) Mcauliffe F, Kametas N, Rafferty Gf, Greenough A, Nicolaidis K. Pulmonary diffusing capacity in pregnancy at sea level and at high altitude. *Respiratory physiology & neurobiology* 2003;134(2):85-92.

(56) Hadjiliadis D, Harron Pf. Blood gases. 2016; [Citado Diciembre 10, 2016] Disponible en: <https://medlineplus.gov/ency/Article/003855.Htm>.

(57) Hurtado, Johanna Carolina; Salazar, Tatiana; De La Peña, Myriam valores normales de gases arteriales en bogotá umbral científico, Núm. 10, Junio, Et Al. Umbral Científico Issn: 1692-3375 [Umbralcientifico@Umb.Edu.Co](mailto:Umbralcientifico@Umb.Edu.Co) Universidad Manuela Beltrán Colombia.

- (58) Restrepo J, Reyes P, Vasquez P, Ardila M, Diaz-granados B. Gasometría arterial y alveolar en adultos sanos a nivel de Bogotá. *Acta Médica Colombiana* 1982;7(6):461-466.
- (59) Acevedo Le, Solarte I. Gasometría Arterial En Adultos Jóvenes A Nivel De Bogotá. *Acta Médica Colombiana* 1984;1:7-14.
- (60) Stellman, Jeanne Mager,, International Labour Office, Spain, Ministerio De Trabajo Y Asuntos Sociales, Reducción de presión barométrica. *Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo* Madrid: Ministerio De Trabajo Y Asuntos Sociales, Subdirección General De Publicaciones; 1998. P. 13-18.
- (61) Julian Cg. High altitude during pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32(1):21-31.
- (62) Makowski El, Battaglia Fc, Meschia G, Behrman Re, Schrufer J, Seeds Ae, Et Al. Effect of maternal exposure to high altitude upon fetal oxygenation. *Obstet Gynecol* 1968;100(6):852-861.
- (63) Mcauliffe F, Kametas N, Espinoza J, Greenough A, Nicolaides K. Respiratory Function in pregnancy at sea level and at high altitude. *An International Journal Of Obstetrics & Gynaecology* 2004;111(4):311-315.
- (64) Burri Ph, Weibel Er. Morphometric Estimation Of Pulmonary Diffusion Capacity: Ii. Effect of Po<sub>2</sub> on the growing lung adaption of the growing rat lung to hypoxia and hyperoxia. *Respir Physiol* 1971;11(2):247-264.
- (65) Noller Kl, Resseguie Lj, Voss V. The effect of changes in atmospheric pressure on the occurrence of the spontaneous onset of labor in term pregnancies. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology* 1996;174(4):1192-1199.
- (66) King E, Fleschler R, Cohen S. Association between significant decrease in barometric pressure and onset of labor. *Journal of Nurse-Midwifery*. 1997;42(1):32-34.
- (67) Beltran Aj, Wu J, Laurent O. Associations of meteorology with adverse pregnancy outcomes: a systematic review of preeclampsia, preterm birth and birth weight. *International Journal Of Environmental Research And Public Health* 2013;11(1):91-172.
- (68) Owen Lm. Concurrence of decreases in barometric pressure and spontaneous rupture of membranes in term gravid women. 1999.
- (69) Akutagawa O, Nishi H, Isaka K. Spontaneous delivery is related to barometric pressure. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275(4):249-254.
- (70) Niermeyer S. The Pregnant Altitude Visitor. *Hypoxia: Springer*; 1999. P. 65-77.
- (71) Julian Cg, Vargas E, Armaza Jf, Wilson Mj, Niermeyer S, Moore Lg. High-altitude ancestry protects against hypoxia-associated reductions in fetal growth. *Archives Of Disease In Childhood-fetal And Neonatal Edition* 2007;92(5):F377.
- (72) Palmer Bf. Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *Am J Med Sci* 2010;340(1):69-77.
- (73) Hellegers A, Metcalfe J, Huckabee We, Prystowsky H, Meschia G, Barron Dh. Alveolar P<sub>CO2</sub> and PO<sub>2</sub> in pregnant and nonpregnant women at high altitude. *Obstet Gynecol* 1961;82(2):241-245.
- (74) Huch R. Physical activity at altitude in pregnancy. *Seminars in Perinatology*. 1996;20(4):303-314.
- (75) Moore Lg, Jahnigen D, Rounds Ss, Reeves Jt, Grover Rf. Maternal hyperventilation helps preserve arterial oxygenation during high-altitude pregnancy. *J Appl Physiol* 1982;52(3):690-694.
- (76) Lahiri S, Milledge Js. Sherpa Physiology. *Nature* 1965;207(997):610-612.
- (77) Mcauliffe F, Kametas N, Krampf E, Ernsting J, Nicolaides K. Blood gases in pregnancy at sea level and at high altitude. *Bjog: An International Journal Of Obstetrics & Gynaecology* 2001;108(9):980-985.
- (78) Zamudio S, Palmer Sk, Dahms Te, Berman Jc, Mccullough Rg, Mccullough Re, Et Al. Blood volume expansion, preeclampsia, and infant birth weight at high altitude. *J Appl Physiol* 1993;75(4):1566-1573.
- (79) Giussani Da, Davidge St. Developmental programming of cardiovascular disease by prenatal

- hypoxia. *Journal Of Developmental Origins Of Health And Disease* 2013;4(05):328-337.
- (80) Thompson Ja, Richardson Bs, Gagnon R, Regnault Tr. Chronic intrauterine hypoxia interferes with aortic development in the late gestation ovine fetus. *J Physiol (Lond )* 2011;589(13):3319-3332.
- (81) Zahran S, Breunig Im, Link Bg, Snodgrass Jg, Weiler S. A Quasi-experimental analysis of maternal altitude exposure and infant birth weight. *Am J Public Health* 2014;104(S1):S174.
- (82) Gonzales Gf, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *American Journal Of Physiology-regulatory, Integrative And Comparative Physiology* 2009;297(5):R1485.
- (83) Bhardwaj R, Kandoria A, Marwah R, Vaidya P, Singh B, Dhiman P, Et Al. Prevalence of congenital heart disease in rural population of himachal—a population-based study. *Indian Heart J* 2016;68(1):48-51.
- (84) Moore Lg. Fetal growth restriction and maternal oxygen transport during high altitude pregnancy. *High Alt Med Biol* 2003;4(2):141-156.
- (85) Kametas Na, Krampl E, Mcauliffe F, Rampling Mw, Nicolaides Kh. Pregnancy at high altitude: a hyperviscosity state. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(7):627-633.
- (86) Browne Va, Julian Cg, Toledo-jaldin L, Cioffi-ragan D, Vargas E, Moore Lg. Uterine Artery blood flow, fetal hypoxia and fetal growth. *Phil.Trans.R.Soc.B* 2015;370(1663):20140068.
- (87) Moore Lg, Shriver M, Bemis L, Hickler B, Wilson M, Brutsaert T, Et Al. Maternal adaptation to high-altitude pregnancy: an experiment of Nature -- a review. *Placenta* 2004;25:S71.
- (88) Vargas M, Vargas E, Julian Cg, Armaza Jf, Rodriguez A, Tellez W, Et Al. Determinants of blood oxygenation during pregnancy in andean and european residents of high altitude. *American Journal Of Physiology-regulatory, Integrative And Comparative Physiology* 2007;293(3):R1312.
- (89) Mcauliffe F, Kametas N, Krampl E, Ernsting J, Nicolaides K. Blood gases in pregnancy at sea level and at high altitude. *An International Journal Of Obstetrics & Gynaecology* 2001;108(9):980-985.
- (90) Zamudio S, Postigo L, Illsley Np, Rodriguez C, Heredia G, Brimacombe M, Et Al. Maternal oxygen delivery is not related to altitude-and ancestry-associated differences in human fetal growth. *J Physiol (Lond )* 2007;582(2):883-895.
- (91) Krampl E. Pregnancy at high altitude. *Ultrasound In Obstetrics And Gynecology* 2002;19(6):535-539.
- (92) Higgins Js, Vaughan Or, Liger E, Fowden Al, Sferruzzi-perri An. Placental phenotype and resource allocation to fetal growth are modified by the timing and degree of hypoxia during mouse pregnancy. *J Physiol (Lond )* 2015.
- (93) Yung Hw, Cox M, Van Patot Mt, Burton Gj. Evidence of endoplasmic reticulum stress and protein synthesis inhibition in the placenta of non-native women at high altitude. *The Faseb Journal* 2012;26(5):1970-1981.
- (94) Herrera Ea, Rojas Rt, Krause Bj, Ebensperger G, Reyes Rv, Giussani Da, Et Al. Cardiovascular function in term fetal sheep conceived, gestated and studied in the hypobaric hypoxia of the andean altiplano. *J Physiol (Lond )* 2015.
- (95) Zamudio S, Torricos T, Fik E, Oyala M, Echalar L, Pullockaran J, Et Al. Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal growth. *Plos One* 2010;5(1):E8551.
- (96) Niermeyer S, Mollinedo Pa, Huicho L. Child health and living at high altitude. *Arch Dis Child* 2009;94(10):806-811.
- (97) Skeffington Kl, Higgins Js, Mahmoud Ad, Evans Am, Sferruzzi-perri An, Fowden Al, Et Al. Hypoxia, Ampk activation and uterine artery vasoreactivity. *J Physiol (Lond )* 2015.
- (98) Julian Cg, Wilson Mj, Moore Lg. Evolutionary adaptation to high altitude: a view from in utero. *Am J Hum Biol* 2009;21(5):614-622.
- (99) Onishi J, Browne Va, Kono S, Stiffel Vm, Gilbert Rd. Effects of long-term high-altitude

- hypoxia and troponin i phosphorylation on cardiac myofilament calcium responses in fetal and nonpregnant sheep. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11(1):1-8.
- (100) Thompson Ja, Piorkowska K, Gagnon R, Richardson Bs, Regnault T. Increased collagen deposition in the heart of chronically hypoxic ovine fetuses. *Journal Of Developmental Origins Of Health And Disease* 2013;4(06):470-478.
- (101) Penalzoza D. Efectos de la exposición a grandes alturas en la circulación pulmonar. *Revista Española De Cardiología* 2012;65(12):1075-1078.
- (102) Oster Me, Aucott Sw, Glidewell J, Hackell J, Kochilas L, Martin Gr, Et Al. Lessons learned from newborn screening for critical congenital heart defects. *Pediatrics* 2016;E20154573.
- (103) Beall Cm, Decker Mj, Brittenham Gm, Kushner I, Gebremedhin A, Strohl Kp. An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences* 2002;99(26):17215-17218.
- (104) Van Patot Mt, Valdez M, Becky V, Cindrova-davies T, Johns J, Zwerdling L, Et Al. Impact of pregnancy at high altitude on placental morphology in non-native women with and without preeclampsia. *Placenta* 2009;30(6):523-528.
- (105) Niermeyer S, Yang P, Zhuang J, Moore Lg. Arterial oxygen saturation in tibetan and han infants born in Lhasa, Tibet. *N Engl J Med* 1995;333(19):1248-1252.
- (106) Machado A. Colombia Rural, Razones Para La Esperanza. Informe Nacional De Desarrollo Humano 2011 2011.
- (107) Rivera Rm. Estudio sobre la distribución espacial de la población en Colombia; United Nations Publications; 2003.
- (108) Feng Y, Yu D, Yang L, Da M, Wang Z, Lin Y Et Al. Maternal lifestyle factors in pregnancy and congenital heart defects in offspring: review of the current evidence. *Italian Journal Of Pediatrics*. 2014;40(1).
- (109) Mcelhatton P, Bateman D, Evans C, Pughe K, Thomas S. Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *The Lancet*. 1999;354(9188):1441-1442.
- (110) Lipshultz S, Frassica J, Orav E. Cardiovascular abnormalities in infants prenatally exposed to cocaine. *The Journal Of Pediatrics*. 1991;118(1):44-51
- (111) Forest S. Intrauterine tobacco smoke exposure and congenital heart defects. *The Journal Of Perinatal & Neonatal Nursing*. 2016;30(1):E2.
- (112) Yang J, Qiu H, Qu P, Zhang R, Zeng L, Yan H. Prenatal alcohol exposure and congenital heart defects: a meta-analysis. *Plos One*. 2015;10(6):E0130681.
- (113) Benhaourech S, Drighil A, Hammiri A. Congenital heart disease and down syndrome: various aspects of a confirmed association. *Cardiovascular Journal Of Africa*. 2016;27(5):287-290.
- (114) Instituto Geográfico Agustín Codazzi. Datos Abiertos Igac [Internet]. Datos Abiertos Igac. 2018 [Citado 2018 Nov] Disponible En: <http://datos.igac.gov.Co/Datasets/Red-geod%C3%A9sica-nacional-geodesia-igac/Data>
- (115) Departamento Administrativo Nacional De Estadística (Dane). Estadísticas Vitales Nacimientos Y Defunciones [Internet]. Estadísticas Vitales Nacimientos Y Defunciones. 2017 [Citado 2018 Nov 11]. Disponible En: <https://www.Dane.Gov.Co/Index.Php/Estadisticas-por-tema/Salud/Nacimientos-y-defunciones>
- (116) Thiene G, Frescura C. Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol*. 2010 Oct;19(5):259-74.
- (117) Sauvage Lr, Mansfield Pb, Stamm Sj. Physiologic classification of congenital heart disease. *Aorn J*. 1973 Jul;18(1):61-83.
- (118) Tassinari S, Martínez-vernaza S, Erazo-morera N, Pinzón-arciniegas Mc, Gracia G, Zarante I. Epidemiology of congenital heart diseases in Bogotá, Colombia, From 2001 To 2014: Improved surveillance or increased prevalence? *Biomedica*. 2018 May 1;38(0):148-55.
- (119) García Acero M, Plata S. Caracterización de las anomalías congénitas desde la inclusión en el

sistema de vigilancia sivegila en Colombia, 2010-2013. Univmed. 2017 Apr 1;58(1).

(120) 1. Blumenshine P, Egerter S, Barclay C, Cubbin C, Braveman P. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes. American Journal Of Preventive Medicine. 2010;39(3):263-272.

(121) Laas, E., Lelong, N., Thieulin, A.-c., Houyel, L., Bonnet, D., Ancel, P.-y. (2012). Preterm birth and congenital heart defects: a population-based study. Pediatrics, 130(4), E829–e837. Doi:10.1542/Peds.2011-3279

(122) Houyel L, Khoshnood B, Anderson Rh, Lelong N, Thieulin A-c, Goffinet F, Et Al. Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the international paediatric and congenital cardiac code. Orphanet J Rare Dis. 2011 Oct 3;6:64.