



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS: PRECISIÓN DEL
DIAGNÓSTICO PRENATAL Y ESTUDIO DE FACTORES
PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO**

Tesis Doctoral

Paula Domínguez Manzano



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS: PRECISIÓN DEL
DIAGNÓSTICO PRENATAL Y ESTUDIO DE FACTORES
PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

Paula Domínguez Manzano

Bajo la dirección del Doctor:

Alberto Galindo Izquierdo

Salamanca, 2017

A mi marido Javier, por su amor, incansable energía y apoyo incondicional

A mi madre, por contagiarme el amor por la medicina

A mi padre, por estar siempre a mi lado

A mi hermana, por todos los buenos momentos

AGRADECIMIENTOS

No podría haber realizado este trabajo sin la encomiable ayuda del Dr. Alberto Galindo Izquierdo, Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia y de la Unidad de Medicina Fetal del Hospital 12 de Octubre, y Director de esta Tesis Doctoral, a quien dirijo mi profundo agradecimiento. Gracias por confiar en mí y por hacerme ver que nada es imposible con el esfuerzo, la dedicación y la motivación adecuados. Gracias por tu inagotable trabajo. Gracias por las incontables horas que has dedicado a esta memoria y por contagiarme tu afán de mejora y la inquietud por la Medicina Fetal.

Al Dr. Alberto Mendoza Soto, director del Instituto Pediátrico del Corazón del Hospital 12 de Octubre, gracias por mostrarme siempre tu apoyo y confianza, y por el tiempo extra dedicado para que este trabajo llegase a su fin.

Al resto de miembros del Instituto Pediátrico del Corazón y de la Unidad de Medicina Fetal, gracias por vuestra ayuda, consejo y apoyo. A mis compañeros residentes de Pediatría y Cardiología Infantil, y en especial a Violeta, por su ayuda y los buenos momentos que compartimos y que siempre llevaré conmigo.

A todos los que de alguna forma han colaborado en la realización de este trabajo, mi más sincero agradecimiento.

El Doctor **Alberto Galindo Izquierdo**, Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología y Jefe de Sección de la Unidad de Medicina Fetal del Hospital General Universitario 12 de Octubre

CERTIFICA

Que Dña. **Paula Domínguez Manzano** ha realizado bajo su dirección y supervisión el presente trabajo titulado “**TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS: PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL Y ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO**” para aspirar al grado de doctor y que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser expuesto y defendido por la aspirante como Tesis Doctoral por Compendio de Publicaciones a partir del día de la fecha.

Lo que hace constar para los efectos oportunos en Salamanca, a quince de febrero de 2017

Fdo: Alberto Galindo Izquierdo

*TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS:
PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL Y
ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO*

El Dr. **Alberto Galindo Izquierdo**, Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología y Jefe de Sección de la Unidad de Medicina Fetal del Hospital General Universitario 12 de Octubre, y la Dra. **Rocío I. Rodríguez Macías**, Directora del Programa de Doctorado Fisiopatología y Farmacología de la Universidad de Salamanca

CERTIFICAN:

Que la memoria titulada “**TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS: PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL Y ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO**”, presentado por **Dña. Paula Domínguez Manzano** para optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca, ha sido realizada bajo la Dirección del Dr. Alberto Galindo Izquierdo y la tutoría de la Dra. Rocío I. Rodríguez Macías.

Y para que así conste, expiden y firman la presente certificación, en Salamanca, a quince de febrero de 2017.


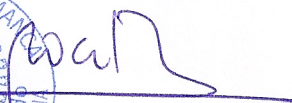
Fdo: Alberto Galindo Izquierdo

Fdo: Rocío I. Rodríguez Macías

La Comisión Académica del Programa de Doctorado en Fisiopatología Celular y Molecular y sus Implicaciones Farmacológicas, en su reunión del 30 de Enero de 2016, **INFORMA FAVORABLEMENTE** la solicitud de D^a. Paula Domínguez Manzano para presentar su Tesis Doctoral en el curso académico 2016-2017 en formato de compendio de artículos/publicaciones.

Salamanca, 30 de Enero de 2017

Coordinadora del Programa de Doctorado



Fdo: Rocío I. Rodríguez Macías

PRESENTACIÓN

La presente Tesis Doctoral se estructura en forma compendio de trabajos previamente publicados y ha sido aprobada por la Comisión de Doctorado de la Universidad de Salamanca. Los tres artículos incluidos en esta Tesis Doctoral tratan sobre la misma área temática, la transposición de grandes arterias, y han sido publicados en revistas indexadas en bases de datos internacionales de reconocido prestigio:

Artículo 1

Domínguez Manzano P, Mendoza A, Herraiz I, Escibano D, Román V, Aguilar JM, Galindo A. *Transposition of the Great Arteries in Fetal Life: Accuracy of Diagnosis and Short-Term Outcome*. Fetal Diagn Ther 2016; 40(4): 268-276.
DOI:10.1159/000444296.

Estado: publicado.

Factor de impacto: 2.7 (Journal Citation Report).

Posición que ocupa la revista en la categoría (Obstetrics and Gynecology): 18/80 (JCR).

TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS:
PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL Y
ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO

Artículo 2

Domínguez Manzano P, Mendoza Soto A, Román Barba V, Moreno Galdó A, Galindo Izquierdo A. ***Pulmonary Arterial Hypertension and Neonatal Arterial Switch Surgery for Correction of Transposition of the Great Arteries.*** Rev Esp Cardiol. 2016 Sep; 69(9): 836-41.
DOI: 10.1016/j.rec.2016.03.006.

Estado: publicado.

Factor de impacto: 4.596 (Journal Citation Report).

Posición que ocupa la revista en la categoría (Cardiac and Cardiovascular Systems): 22/124 (JCR).

Artículo 3

Domínguez Manzano P, Herraiz I, Mendoza A, Aguilar JM, Escribano D, Toral B, Gómez- Montes E, Galindo A. ***Impact of prenatal diagnosis of transposition of the great arteries on postnatal outcome.*** J Matern Fetal Neonatal Med 2016 Dec; 14: 1-6.
DOI: 10.1080/14767058.2016.1265934

Estado: publicado.

Factor de impacto: 1.674 (Journal Citation Report).

Posición que ocupa la revista en la categoría (Obstetrics and Gynecology): 47/80.

ABREVIATURAS

AD, aurícula derecha

AI, aurícula izquierda

Ao, aorta

AP, arteria pulmonar

BAS, atrioseptostomía con balón

CoAo, coartación de aorta

DSV, defecto septal ventricular

ECG, electrocardiograma

ETT, ecocardiograma transtorácico

HAP, hipertensión arterial pulmonar

OTSVI, obstrucción en tracto de salida del ventrículo izquierdo

PgE₁, prostaglandina E₁

RVP, resistencia vascular pulmonar

TGA, transposición de grandes arterias

TGA-SI, transposición de grandes arterias con septo interventricular íntegro

UCIN, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

VCI, vena cava inferior

VCS, vena cava superior

VD, ventrículo derecho

VDDS tipo TGA, ventrículo derecho de doble salida tipo transposición de grandes arterias

VI, ventrículo izquierdo

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	13
2.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	15
2.1.- Aspectos generales de la transposición de grandes arterias.....	15
2.2.- Embriopatología y anatomía cardíaca.....	16
2.3.- Circulación fetal y fisiopatología.....	18
2.4.- Detección prenatal y diagnóstico diferencial.....	21
2.5.- Manejo prenatal e historia natural.....	25
2.6.- Manejo postnatal	26
2.7.- Pronóstico	30
3.- HIPÓTESIS DE TRABAJO	32
4.- OBJETIVOS	33
5.- MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	34
5.1.- PRIMER ARTÍCULO: “<i>Transposition of the great arteries in fetal life: accuracy of diagnosis and short-term outcome</i>”	34
5.1.1.- Resumen del primer artículo	34
5.1.2.- Publicación original	37
5.2.- SEGUNDO ARTÍCULO: “<i>Hipertensión arterial pulmonar y cirugía de switch arterial neonatal para la corrección de la transposición de grandes arterias</i>”	38
5.2.1.- Resumen del segundo artículo	38
5.2.2.- Publicación original	40

5.3.- TERCER ARTÍCULO: “<i>Impact of prenatal diagnosis of transposition of the great arteries on postnatal outcome</i>”	47
5.3.1.- Resumen del tercer artículo	47
5.3.2.- Publicación original	49
6.- CONCLUSIONES	59
7.- BIBLIOGRAFÍA	61

1.- INTRODUCCIÓN

La transposición de grandes arterias (TGA) es una cardiopatía congénita compleja que resulta de un desarrollo embriológico inadecuado de los grandes vasos que emergen del corazón. Se caracteriza por la existencia de discordancia ventrículo-arterial, del ventrículo derecho (VD) nace la aorta (Ao) mientras que la arteria pulmonar (AP) tiene su origen en el ventrículo izquierdo (VI). Se configura así una circulación en paralelo, bien tolerada en la etapa fetal pero incompatible con la vida tras el nacimiento, cuando son necesarias maniobras terapéuticas de emergencia dirigidas a mejorar la mezcla sanguínea con el fin de lograr la estabilidad clínica y hemodinámica previa a la cirugía de corrección del defecto cardíaco, el *switch* arterial.

La TGA con septo interventricular íntegro (TGA-SI), también denominada TGA simple, no presenta otras anomalías cardíacas asociadas, mientras que las formas complejas asocian defectos septales ventriculares (DSV), coartación de aorta (CoAo) y/o obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI), condicionando la forma de presentación clínica de la cardiopatía.

La TGA no tiene carácter familiar ni se asocia a alteraciones cromosómicas pero su incidencia es mayor en hijos de madres diabéticas y aumenta con la edad materna¹. Menos del 10% de los pacientes presentan anomalías extracardíacas². Constituye el 5-7% de todas las cardiopatías congénitas, y un 20% de las cianosantes, siendo la cardiopatía congénita compleja más frecuente detectada en el periodo neonatal, con una incidencia de 2-3/10.000 recién nacidos vivos y mayor afectación del sexo masculino (2-3:1).

La TGA es una de las cardiopatías congénitas complejas con mejor pronóstico a corto y largo plazo. Las tasas de supervivencia publicadas hasta la fecha varían entre 75-80% y 98-99%³⁻⁶, en función de factores pronósticos como el subtipo anatómico de TGA, la presencia de anomalías coronarias que pueden complicar en gran medida la cirugía correctora, o la aparición de complicaciones postoperatorias, como la hipertensión arterial pulmonar (HAP), que tiene un mecanismo fisiopatológico en gran parte desconocido y cuyo curso clínico generalmente es muy agresivo.

Aunque cada vez con más frecuencia se conoce la existencia de TGA previamente al nacimiento del bebé afectado, publicaciones recientes todavía sitúan la tasa de detección prenatal en torno al 20%⁷⁻⁹ y el grado de precisión del diagnóstico prenatal de la TGA mediante ecocardiografía es aún, en gran medida, desconocido. Lo mismo sucede con el impacto del diagnóstico prenatal de esta cardiopatía sobre los resultados neonatales, existen conclusiones no determinantes en las últimas series publicadas^{4,10}. Sin embargo, el conocimiento de estos datos resulta de vital importancia para ofrecer una información prenatal óptima a las familias.

2.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1.- Aspectos generales

La TGA es una cardiopatía congénita conotruncal que consiste en la existencia de concordancia aurículo-ventricular y discordancia ventrículo-arterial, ocasionando una circulación sanguínea sistémica y pulmonar en paralelo. La forma más común de TGA (70-75%) es la denominada simple o TGA-SI, pero también existen formas complejas que asocian otras lesiones cardíacas, como DSV en un 45% de los casos, OTSVI en el 25% de los casos y/o CoAo en el 5% de los pacientes.

La TGA constituye aproximadamente el 5% de las cardiopatías congénitas y la cardiopatía congénita compleja cianósante detectada con más frecuencia en el recién nacido, junto con la tetralogía de Fallot, con clara predominancia en varones. Determina tras el nacimiento la presencia de hipoxemia grave debido a la falta de mezcla sanguínea, que puede llevar al fallecimiento si no se instauran precozmente y con urgencia las medidas terapéuticas adecuadas. Por tanto, resulta de vital importancia la intervención médica precoz y la estabilización clínica del recién nacido previamente a la cirugía correctora del defecto cardíaco, el *switch* arterial, técnica descrita por Adib Jatene en los años 70¹¹. Actualmente es el método quirúrgico de elección cuando las condiciones anatómicas y el momento diagnóstico son los adecuados. A pesar del buen pronóstico y la baja tasa de mortalidad de esta cardiopatía, resulta de vital importancia el diagnóstico precoz, el manejo médico preoperatorio óptimo de los pacientes y el tratamiento quirúrgico en manos expertas.

2.2.- Embriopatología y anatomía cardíaca

La hipótesis más aceptada sobre el origen embriológico de la TGA consiste en el crecimiento anómalo del tabique aorto-pulmonar entre las semanas 4 y 5 de embriogénesis, que seguiría un trayecto rectilíneo y no en espiral, como ocurre en el desarrollo normal, durante la división del bulbo y el tronco arterioso¹²⁻¹³. Otras teorías apoyan la falta de reabsorción del cono subaórtico, que continúa su crecimiento provocando que la válvula aórtica se sitúe finalmente en posición superior, anterior y derecha, mientras que la válvula pulmonar se sitúa abajo, posterior e izquierda. Así, la AP se origina del VI, desapareciendo la continuidad mitroaórtica que define la anatomía cardíaca normal y la Ao nace del VD, del que está separada por el cono truncal (figura 1).

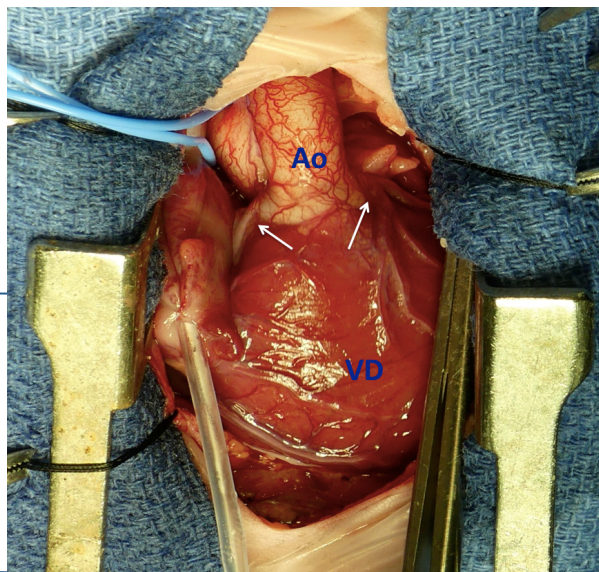


Figura 1. Corazón con TGA. Se observa la arteria aorta en posición anterior originándose del VD. Las flechas indican las arterias coronarias derecha e izquierda.

Ao, aorta; VD, ventrículo derecho.

Esta anatomía conduce a la existencia de dos circulaciones paralelas con inadecuada oxigenación sanguínea en el territorio sistémico.

TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS:
PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL Y
ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO

Debido a la presencia de los cortocircuitos fisiológicos fetales (foramen oval y ductus arterioso) que permiten la mezcla de sangre, esta cardiopatía es bien tolerada hemodinámicamente antes del nacimiento (Figura 2).

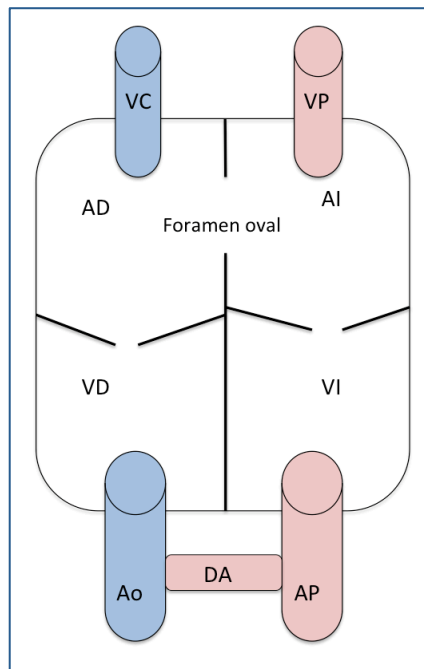


Figura 2. Circulación fetal en la TGA. El retorno venoso sistémico procedente de las venas cavas (VC) drena en la AD, pasando al VD y de ahí a la arteria Ao, retornando al territorio sistémico. La sangre de las VP llega a la AI y posteriormente al VI y de nuevo a la circulación pulmonar a través de la AP. El foramen oval y el DA permiten la mezcla sanguínea en la etapa fetal.

AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; AP, arteria pulmonar; DA, ductus arterioso; VC, venas cavas; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; VP, venas pulmonares.

La anatomía del patrón coronario en los pacientes con TGA es variable (figura 3) y, en general, permite la reimplantación coronaria durante la cirugía correctora de *switch* arterial, aunque determinadas variantes dificultan en gran medida el acto quirúrgico y conllevan mayor mortalidad, como es el caso de la arteria coronaria única o el trayecto intramural¹⁴⁻¹⁶.

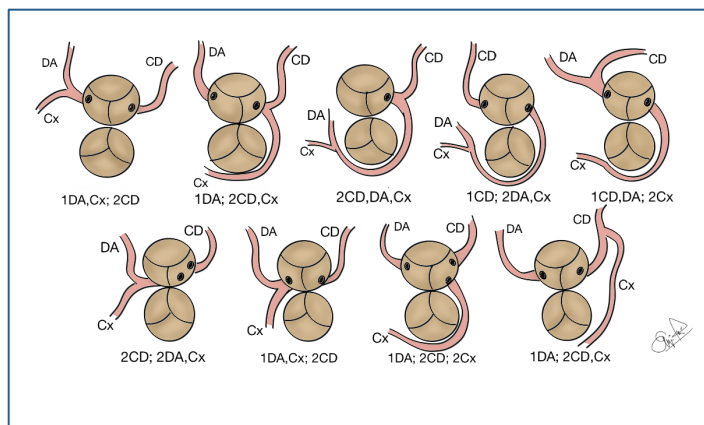


Figura 3.- Anatomía del patrón coronario en la TGA.

DA, descendente anterior; Cx, circunfleja; CD, coronaria derecha.

***Cortesía de Enrique García Torres, Instituto Pediátrico del Corazón, Hospital 12 de Octubre, Madrid.*

2.3.- Circulación fetal y fisiopatología de la TGA

La circulación fetal es muy diferente a la circulación del niño y el adulto y las manifestaciones clínicas postnatales de las cardiopatías congénitas en general y, en concreto de la TGA, se deben a los cambios drásticos en la circulación fetal que suceden tras el nacimiento, cuando las funciones de intercambio gaseoso son transferidas de la placenta a los pulmones del recién nacido.

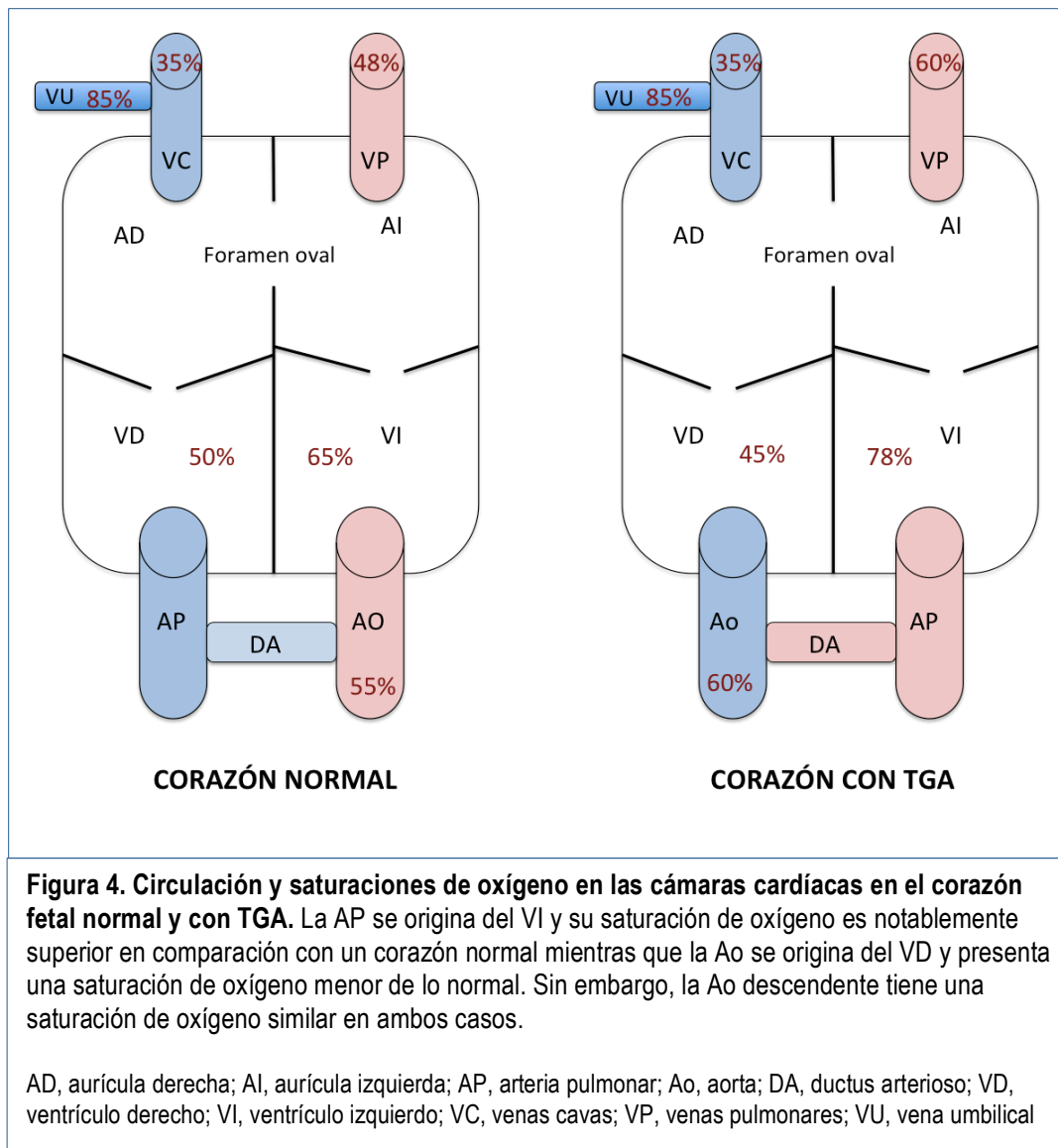
En el feto sano, aproximadamente el 50% de la sangre oxigenada que circula por la vena umbilical es dirigida a través del ductus venoso a la vena cava inferior (VCI) y a la AD, desde donde la mayor parte de la sangre pasa, a través del foramen oval, a la AI y de ella al VI y luego a la arteria Ao, para distribuirse por todo el territorio sistémico fetal. Por su parte, la sangre procedente de las venas cavas superior (VCS) y VCI llega a la AD y es dirigida preferentemente hacia el VD a través de la válvula tricúspide y después a la AP. Dependiendo del momento de la gestación, entre el 13 y el 25% del gasto cardíaco pasa hacia la circulación pulmonar, mientras que el resto se dirige por el ductus arterioso hacia la Ao descendente. La AI, por tanto, recibe sangre del foramen oval y de las venas pulmonares, que es eyectada hacia la Ao desde el VI. La Ao ascendente distribuye la sangre fundamentalmente a la circulación coronaria y los troncos supraaórticos y aproximadamente el 10% del gasto cardíaco atraviesa el istmo aórtico y sigue su recorrido por la Ao descendente, irrigando los órganos abdominales, parte inferior de tronco y miembros inferiores. Aproximadamente el 40% del gasto cardíaco combinado vuelve a la placenta a través de las arterias umbilicales¹⁷.

En el feto afecto de TGA, y gracias a la existencia de los cortocircuitos fetales ya mencionados (el foramen oval y el ductus arterioso), que permiten la mezcla sanguínea de las circulaciones pulmonar y sistémica, el desarrollo fetal es adecuado y no existe una repercusión

significativa de la cardiopatía. Sin embargo, la saturación de oxígeno en la AP es de aproximadamente 75%, considerablemente más alta en comparación con un feto sano que presenta a ese nivel una saturación de oxígeno de 50%, mientras que en la arteria Ao sucede todo lo contrario. En el feto con TGA la saturación de oxígeno en la Ao ascendente y sus ramas es de 45%, mientras que en un feto sano es de 65% (figura 4). Esta llegada de sangre rica en oxígeno hasta la AP y el ductus arterioso podría ser responsable por una parte, del cierre prematuro del ductus arterioso que en ocasiones tiene lugar y, por otra parte, de que el desarrollo de la musculatura lisa de los vasos arteriales pulmonares sea menor y su reactividad a estímulos vasoactivos reducida, factor que podría estar en relación con la aparición de hipertensión pulmonar postnatal en estos pacientes¹⁸. Además, la vasodilatación pulmonar y, por tanto, la sobrecarga de volumen del VI y la AP, y el aumento de retorno venoso a la AI y la elevación de su presión, favorece la inversión del cortocircuito a nivel del foramen oval e incluso su cierre. En el territorio izquierdo, la sangre que irriga el territorio cerebral fetal a través de los troncos supraaórticos posee una saturación de oxígeno de 45% en lugar de 65% como sucede en un feto sano. La llegada de una cantidad reducida de oxígeno podría dar lugar a vasodilatación cerebral y ser responsable de algunas complicaciones neurológicas, como el sangrado intracraneal¹⁹.

Tras el nacimiento, las funciones de intercambio gaseoso son transferidas a los pulmones. Para ello, es necesario el establecimiento de una ventilación adecuada y una circulación pulmonar efectiva. En condiciones normales, el flujo pulmonar aumenta con la constricción postnatal del ductus arterioso y la disminución de las RVP, y la sangre oxigenada en los pulmones se distribuye después por todo el territorio sistémico. En el recién nacido con TGA, el cierre postnatal del foramen oval y del ductus arterioso separa las circulaciones pulmonar y

TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS:
PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL Y
ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO



sistémica, lo que lleva a una situación de hipoxia tisular grave: la Ao distribuye sangre no oxigenada por todo el territorio sistémico, y la sangre oxigenada que proviene de las venas pulmonares llega a la AI y pasa después a la AP para volver de nuevo al territorio pulmonar. Resulta esencial, por tanto, la existencia en el periodo neonatal inmediato de algún mecanismo

que facilite el paso de parte de la sangre de la circulación sistémica a la AP para su oxigenación, y parte de la sangre de la AP al territorio sistémico con el fin de paliar la hipoxia tisular. Este cortocircuito bidireccional puede estar presente postnatalmente a través de la persistencia del foramen oval y el ductus arterioso permeables y, a través de defectos septales auriculares y/o ventriculares en los pacientes con dichas lesiones cardíacas asociadas. El manejo postnatal inicial de estos pacientes se centrará, por tanto y especialmente en la TGA-SI, en el mantenimiento de los cortocircuitos fetales con el objeto de mejorar el aporte de oxígeno a los tejidos, hasta el momento de la cirugía cardíaca correctora. Sin embargo, en los casos de TGA compleja, el manejo neonatal prequirúrgico dependerá del subtipo anatómico de TGA.

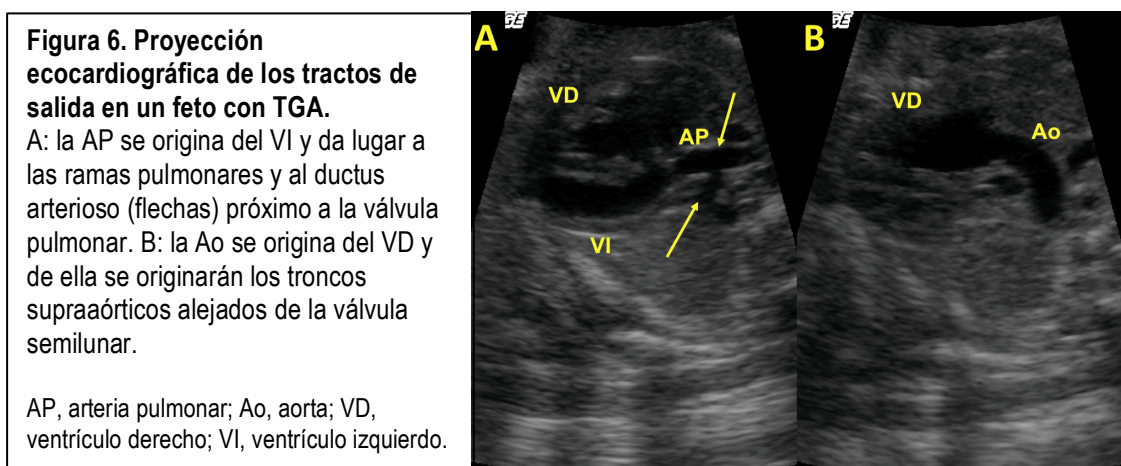
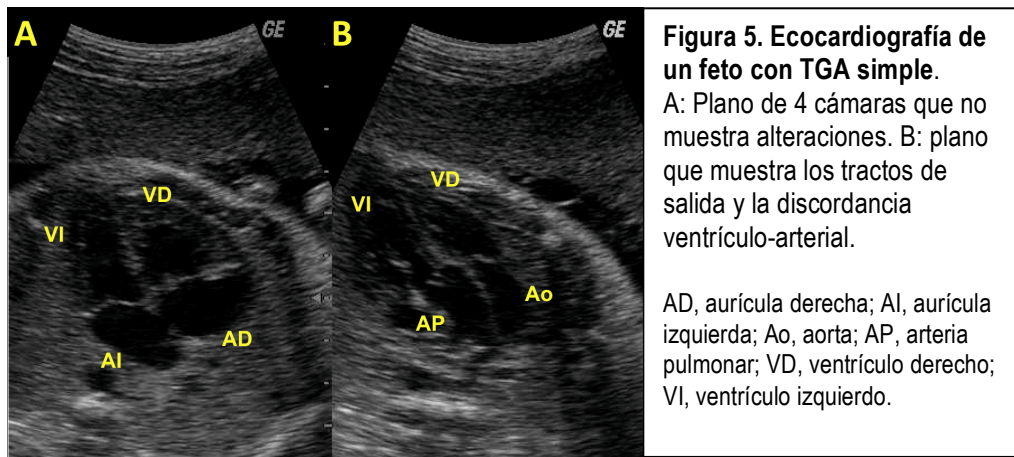
2.4.- Detección prenatal de la TGA y diagnóstico diferencial

El hallazgo prenatal de esta cardiopatía puede permitir la planificación del nacimiento del bebé afecto en un hospital terciario con experiencia en el manejo médico y quirúrgico, para evitar la hipoxemia grave y el shock cardiogénico como clínica de debut en los recién nacidos no diagnosticados prenatalmente. Sin embargo, a pesar de la mejora de las técnicas ecocardiográficas fetales, la TGA es una de las cardiopatías congénitas con una tasa de detección prenatal más reducida, debido fundamentalmente a la normalidad del plano de 4 cámaras en la mayor parte de los casos y a la gran dificultad del estudio ecográfico fetal de los tractos de salida, resultando de vital importancia el plano de los 3 vasos y tráquea^{20,21}.

El diagnóstico prenatal se basa en la demostración de la ausencia de cruce de los grandes vasos a su salida de los ventrículos y la discordancia ventrículo-arterial²² (Figura 5). El plano de 4 cámaras no mostrará alteraciones en la mayor parte de los casos, salvo que exista un DSV asociado y el plano de 5 cámaras mostrará continuidad entre el septo interventricular y el

*TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS:
PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL Y
ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO*

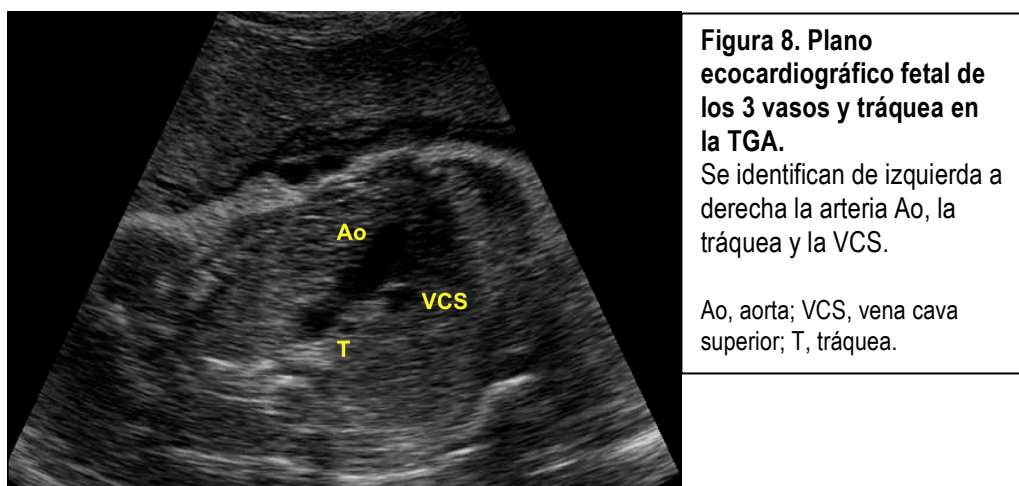
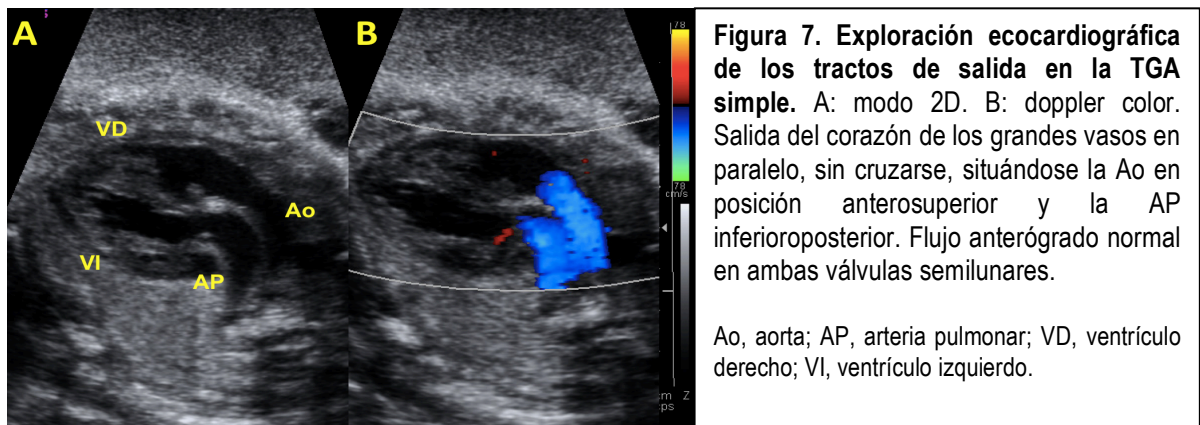
tronco pulmonar en ausencia de DSV perimembranoso. La arteria Ao, tras nacer del VD en la posición más anterior del corazón, dará origen a los troncos supraaórticos, alejados de la válvula semilunar. La AP, sin embargo, tras originarse del VI en posición posterior e inferior a la Ao, se bifurca cerca de la válvula semilunar en las dos ramas pulmonares, continuándose la rama izquierda con el ductus arterioso (Figura 6).



Esta disposición anatómica ocasiona una disposición de los grandes vasos en paralelo a su salida del corazón produciendo la imagen típica “en cañón de escopeta” (figura 7). Por último, el

*TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS:
PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL Y
ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO*

plano de los 3 vasos y tráquea será patológico, mostrando únicamente junto a la tráquea la arteria Ao y la vena cava superior, puesto que la AP se encuentra en una posición inferior (figura 8). Es importante descartar la existencia de anomalías cardíacas asociadas, fundamentalmente DSV, que será más o menos fácil de detectar en función de su tamaño y localización. Si existe estenosis pulmonar se detectará una discordancia del tamaño aorto-pulmonar, con tamaño reducido de la vía pulmonar en relación a la arteria Ao. Un menor tamaño de la arteria Ao con respecto a la pulmonar debe hacer sospechar la presencia de una CoAo (figura 9), con flujo reverso a nivel del arco aórtico en los casos más severos y reducción del tamaño del VD.



El diagnóstico diferencial de la TGA debe realizarse fundamentalmente con el ventrículo derecho de doble salida tipo TGA (VDDS tipo TGA), caracterizado por la existencia de un DSV subpulmonar y grandes vasos en paralelo a su salida del VD (figura 10).

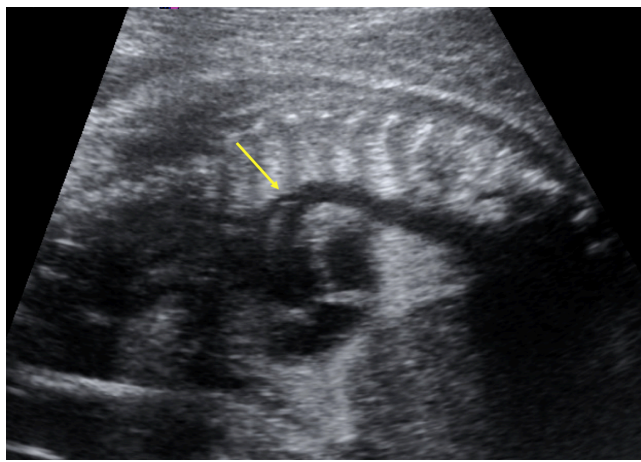
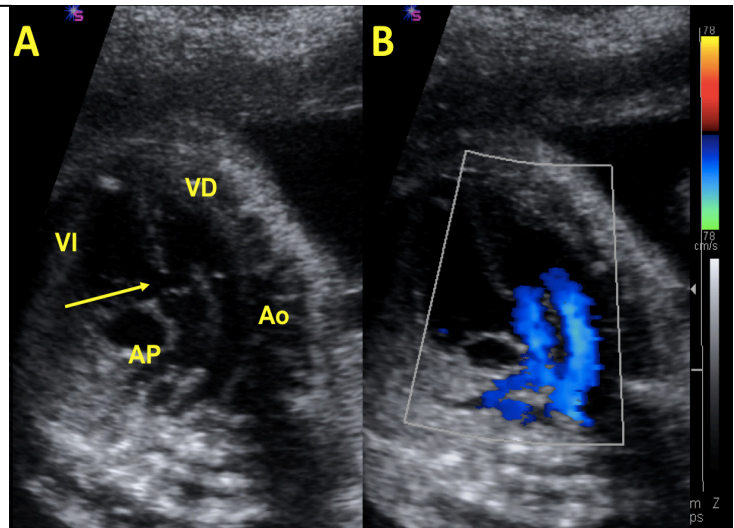


Figura 9. Corte ecográfico sagital de un feto con TGA e hipoplasia del arco aórtico. Se observa un tamaño reducido del arco aórtico distal e istmo (flecha) con respecto a la vía pulmonar.

Figura 10. Ecocardiografía en feto con ventrículo derecho de doble salida tipo TGA.
A: modo 2D, salida de los grandes vasos en paralelo y DSV asociado subpulmonar (flecha). B: doppler color, el llenado de ambos vasos se produce fundamentalmente desde el VD. Por tanto, el diagnóstico sería ventrículo derecho de doble salida con vasos en transposición.
Ao, aorta; AP, arteria pulmonar; VD, ventrículo derecho; TGA, transposición de grandes arterias.



2.5.- Manejo prenatal e historia natural

La TGA es una cardiopatía bien tolerada intraútero. Tras la detección ecocardiográfica fetal de esta cardiopatía, se debe completar el estudio con una ecografía fetal exhaustiva con el fin de detectar otras anomalías extracardíacas asociadas. No se recomienda de forma sistemática el estudio del cariotipo fetal, dado que en la TGA-SI la asociación a anomalías cromosómicas es excepcional^{23,24}. En cualquier caso, si se realizase algún procedimiento invasivo, se deberá incluir el estudio de la microdeleción 22q11. Se ofrecerá a las familias apoyo e información sobre la patología cardíaca, el manejo prenatal y perinatal del recién nacido y el pronóstico más probable, acorde a los hallazgos prenatales y los resultados de cada centro hospitalario, así como de los factores que pueden complicar el curso clínico. Aunque en la mayor parte de los casos de TGA no existen cambios significativos con la progresión de la gestación, se debe realizar un seguimiento ecocardiográfico estrecho para la detección de posibles lesiones evolutivas, fundamentalmente obstrucción al flujo en los tractos de salida ventriculares.

No existe evidencia que apoye la programación del parto antes del término y en general se recomienda el parto vaginal siempre que sea posible²⁵, reservando el parto mediante cesárea para las indicaciones obstétricas convencionales. Se debe recomendar exhaustivamente que el parto tenga lugar en un centro terciario de referencia para Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), Cardiología Infantil y Cirugía Cardíaca.

2.6.- Manejo postnatal

Ante la sospecha de cardiopatía congénita cianósante en un recién nacido sin sospecha ecocardiográfica prenatal de TGA, se debe realizar lo antes posible un ecocardiograma transtorácico (ETT) con el fin de identificar la anomalía cardíaca, y debe ser trasladado lo antes

posible a una UCIN de un Centro Terciario, con disponibilidad de Cirugía Cardíaca. El ETT permite obtener un diagnóstico definitivo de TGA, e identificar anomalías cardíacas asociadas, así como el patrón coronario, importante para el acto quirúrgico^{26,27} y servirá de guía para la realización de la atrioseptostomía con balón (BAS) en los casos necesarios. El manejo médico postnatal dependerá de la situación clínica al diagnóstico. Resulta fundamental garantizar la mezcla sanguínea a nivel del foramen oval y del ductus arterioso. La perfusión intravenosa de prostaglandina E₁ (PgE₁) debe iniciarse ante la sospecha clínica de cardiopatía cianosante para mantener la permeabilidad del ductus arterioso. En los pacientes que presenten un foramen oval restrictivo será necesario además la realización de BAS para ampliarlo (figura 11). De forma general, con estas medidas se consigue mejorar la hipoxemia, revertir el fallo multiorgánico si existía y estabilizar clínicamente al recién nacido hasta la realización de la intervención quirúrgica. En los pacientes críticamente enfermos pueden ser necesarias además otras medidas, como la perfusión de drogas inotrópicas, sedoanalgesia y relajación y soporte respiratorio para controlar el hiperflujo pulmonar.

En los pacientes con diagnóstico prenatal de TGA, se debe planificar el nacimiento en un Centro Terciario con experiencia en su manejo, y el tratamiento con PgE₁ se inicia inmediatamente tras el nacimiento, a su ingreso en la UCIN, y la valoración cardiológica mediante ETT se realiza en las primeras horas de vida para confirmar el diagnóstico. Tras el ingreso del recién nacido se procede a la canalización de acceso venoso y arterial centrales y monitorización de la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría, del electrocardiograma (ECG) y de los gases sanguíneos arteriales con el fin de optimizar el equilibrio ácido-base.

La corrección quirúrgica mediante *switch* arterial o técnica de Jatene es el método de elección desde los años 70 (figura 12). Consiste en realizar la corrección anatómica de la

*TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS:
PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL Y
ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO*

cardiopatía y lograr, por tanto, la fisiología normal relacionando de nuevo cada arteria con su ventrículo²⁸.

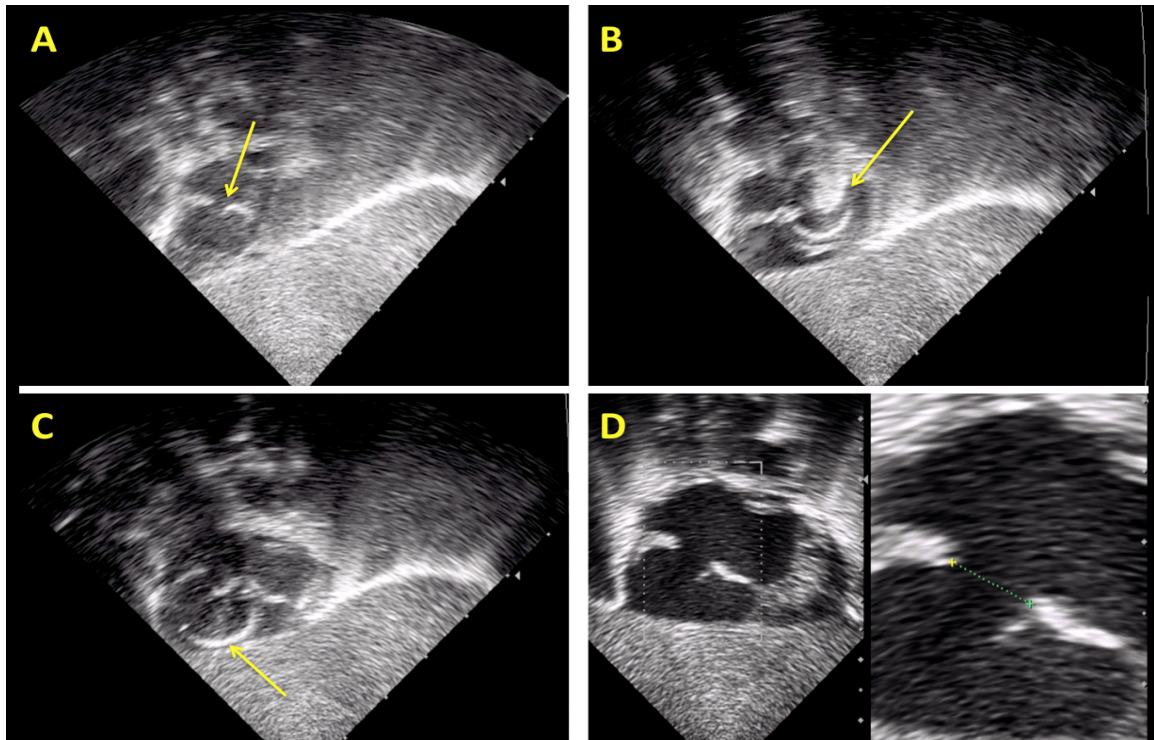
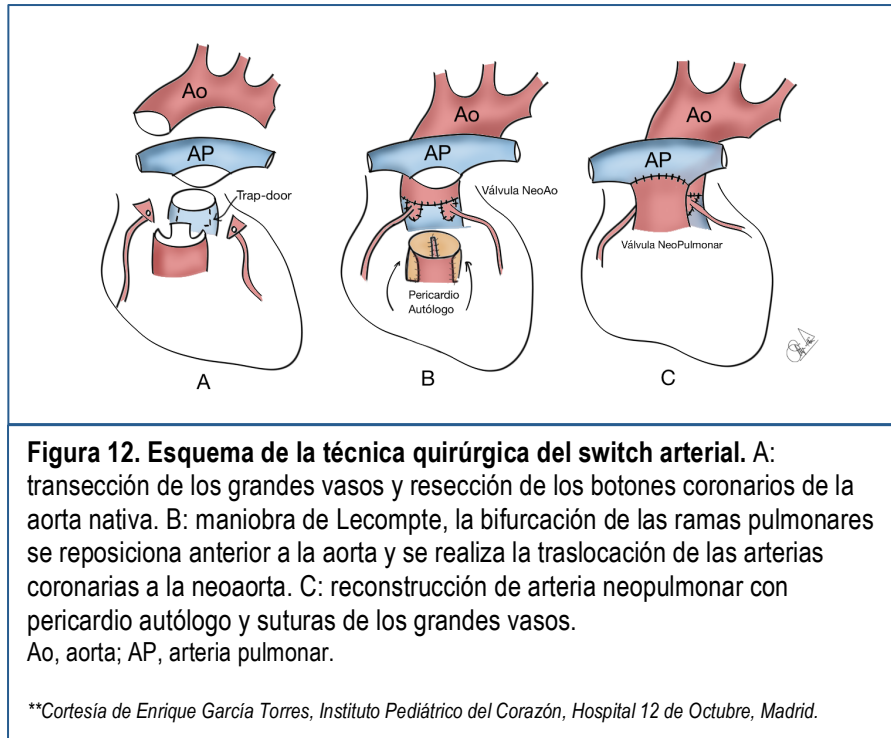


Figura 11. Atrioseptostomía con balón según técnica de Rashkind guiada mediante ecocardiografía.

Planos subcostales de un recién nacido con TGA durante la realización de la técnica. A: muestra un foramen oval de pequeño tamaño (flecha). B: el catéter alcanza la aurícula derecha y después la aurícula izquierda a través del foramen oval, donde se procede al hinchado del balón (flecha). C: al realizar la tracción del catéter, el balón atraviesa el septo interauricular y queda alojado en la aurícula derecha (flecha). D: el resultado final es una comunicación interauricular amplia que asegura la mezcla de sangre.

Se realiza bajo circulación extracorpórea e hipotermia moderada (26-30°C). Se practica una transección de los dos grandes vasos y la maniobra de Lecompte (figura 13), mediante la cual la neoaorta queda en posición posterior y la AP y su bifurcación en posición anterior.

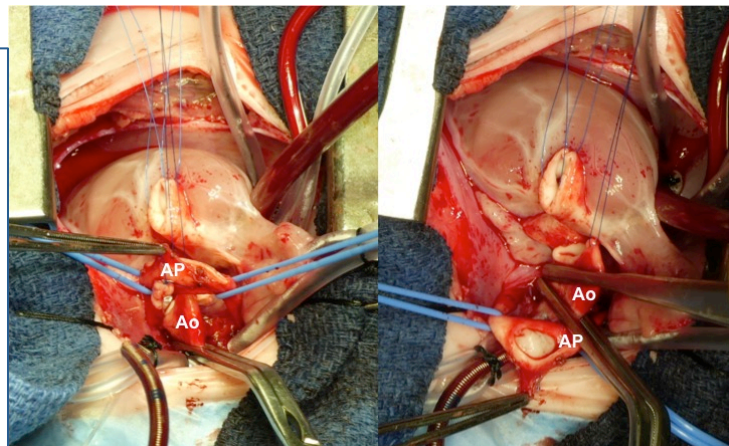
TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS:
PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL Y
ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO



Se reseccionan los ostium coronarios de la raíz aórtica nativa y se reimplantan en la neoaorta mediante la técnica “trap-door” (figura 14).

Figura 13. Cirugía de switch arterial que muestra la maniobra de Lecompte. A la derecha, aorta en posición anterior y pulmonar posterior. A la izquierda, tras realización de la maniobra de Lecompte, la arteria pulmonar y su bifurcación queda situada en posición anterior a la aorta.

Ao, aorta; AP, arteria pulmonar



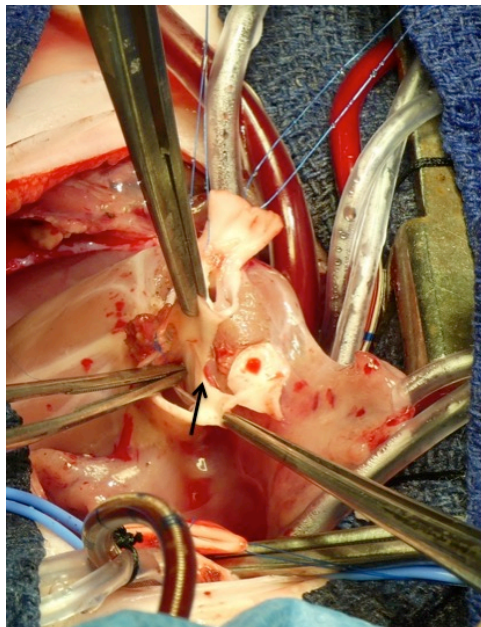


Figura 14. Cirugía de switch arterial con resección de los botones coronarios y traslocación coronaria mediante doble trap-door.

En los casos con DSV asociado, se procede a su cierre con parche de pericardio heterólogo, generalmente a través de la válvula neoaórtica. Cuando es preciso realizar la reparación quirúrgica del arco aórtico, se instaura una hipotermia más profunda (24-26°C) y parada circulatoria con perfusión cerebral selectiva anterógrada²⁹. Las estrategias de protección miocárdica son ampliamente variables, en nuestro centro se utiliza la cardioplejia directamente infundida en el ostium coronario. La cirugía correctora se realiza idealmente en las 2 primeras semanas de vida para evitar el fracaso del VI como consecuencia de la disminución de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) tras el nacimiento.

En el postoperatorio inmediato, se presta especial atención a la prevención y tratamiento, cuando sea preciso, del síndrome de bajo gasto cardíaco y la optimización de la perfusión tisular, al estado respiratorio del paciente y la aparición de alteraciones electrocardiográficas sugerentes de isquemia o alteraciones del ritmo cardíaco que hagan sospechar insuficiencia coronaria^{30,31}. Es fundamental la realización de ecocardiogramas

transtorácicos de forma seriada en el postoperatorio inmediato para detectar complicaciones y/o lesiones residuales.

2.7.- Pronóstico

La corrección quirúrgica de la TGA logra una circulación pulmonar y sistémica en serie y, por tanto, la práctica curación del paciente, en ausencia de lesiones cardíacas residuales. El pronóstico de la TGA es bueno a corto y medio plazo, con tasas de mortalidad postoperatoria en general inferiores al 3-5%^{3,30}, y supervivencia a 20 años en torno a 90%³²⁻³⁴.

Entre las complicaciones evolutivas más frecuentes que aparecen en estos pacientes tras la cirugía se encuentran la dilatación de la raíz de la neoarteria (>95%), estenosis pulmonar supraaórtica (10%), estenosis aórtica supraaórtica (5%), trastornos del ritmo cardíaco (2-10%), insuficiencia neoaórtica (<10%), estenosis coronaria asintomática (2-7%) y muerte súbita de origen cardíaco (<1%)³⁵. La mayor parte de las reintervenciones quirúrgicas afectan a los grandes vasos y se realizan en el primer año tras la cirugía correctora. Tras esta primera fase evolutiva existe un periodo de riesgo muy bajo de reintervención que aumenta después progresivamente, y más de un 80% de las reoperaciones se realizan en los 10 años siguientes al switch arterial neonatal³⁶, afectando fundamentalmente a la válvula neoaórtica y al tronco pulmonar³⁷. La tasa de reintervención tras el switch arterial neonatal es del 20% a los 20 años^{30,32,38,39}.

Resulta fundamental, por tanto, la realización de un seguimiento cardiológico de por vida, generalmente de forma anual, a todos los pacientes con TGA corregida quirúrgicamente, aún en ausencia de lesiones residuales, con especial atención a la aparición de problemas

isquémicos por obstrucción de la circulación coronaria, sobre todo en pacientes con anomalías en el patrón coronario, y a la instauración de otras complicaciones evolutivas.

El principal determinante de mortalidad es la presencia de un patrón coronario anómalo con recorrido intramural o coronaria única¹⁴⁻¹⁶. En algunas publicaciones, este patrón coronario anómalo parece estar en relación con determinadas disposiciones espaciales de los grandes vasos, como la situación lado a lado^{27,40}, aunque no ha podido confirmarse en otros estudios⁴¹. Además, la determinación prenatal de la disposición de los grandes vasos tiene dificultades técnicas que podrían limitar su uso.

En algunas series de casos, la HAP es la causa principal de mortalidad a largo plazo tras la cirugía correctora⁴². De acuerdo a las series de casos publicadas, en los pacientes afectados de TGA existe una mayor tendencia al desarrollo de HAP de forma precoz. La aparición de esta complicación no parece relacionarse con la exposición prolongada a un flujo pulmonar aumentado ni a la presencia de lesiones residuales postquirúrgicas y su curso clínico suele ser agresivo, similar al de la HAP idiopática, y empeora el pronóstico⁴³⁻⁴⁶. No se conoce el mecanismo fisiopatológico con exactitud por el que se desarrolla esta complicación grave y de difícil manejo.

3.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

3.1.- La precisión del diagnóstico prenatal ecocardiográfico de la TGA puede sufrir modificaciones en función del subtipo anatómico de cardiopatía y las lesiones cardíacas asociadas.

3.2.- En caso de conocer prenatalmente los factores que pueden determinar el pronóstico postnatal de la cardiopatía, se podría ofrecer una información médica más completa y de mayor calidad a las familias.

3.3.- Tras la corrección quirúrgica de la TGA mediante *switch* arterial en el periodo neonatal, aún en ausencia de lesiones cardíacas residuales, podría ser necesario un seguimiento muy estrecho de los pacientes para detectar precozmente la aparición de complicaciones, como por ejemplo, HAP, dado que la incidencia de esta entidad podría resultar mayor en este grupo poblacional.

3.4.- El hecho de realizar el diagnóstico de la TGA prenatalmente podría mejorar la situación clínica perinatal del recién nacido y tener influencia sobre los resultados postquirúrgicos.

4.- OBJETIVOS

4.1.- Artículo 1

Analizar cuál es la precisión del diagnóstico ecocardiográfico fetal de la TGA y del subtipo anatómico de la misma en nuestro centro, si la información prenatal ofrecida a las familias es adecuada y las consecuencias que pueden asociarse a un diagnóstico intraútero erróneo.

4.2.- Artículo 2

Conocer la frecuencia de HAP tras la corrección quirúrgica de la TGA mediante *switch* arterial en periodo neonatal en nuestra serie de pacientes, una complicación muy grave que ensombrece en gran medida el pronóstico de los pacientes y cuyo mecanismo fisiopatológico no es conocido.

4.3.- Artículo 3

Analizar si el diagnóstico prenatal de esta cardiopatía tiene efectos sobre la condición clínica perinatal de los recién nacidos y la mortalidad precoz postquirúrgica y cuáles son los factores pronósticos que condicionan la evolución clínica de los recién nacidos.

5.- MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

El diseño del estudio, la población analizada y los métodos utilizados, así como los resultados se detallan en cada uno de los apartados correspondientes en los artículos publicados que componen esta tesis doctoral y que han sido incluidos a continuación.

5.1.- ARTÍCULO 1: TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS EN LA VIDA FETAL: PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y RESULTADOS A CORTO PLAZO

Referencia: Domínguez Manzano P, Mendoza A, Herraiz I, Escribano D, Román V, Aguilar JM, Galindo A. *Transposition of the Great Arteries in Fetal Life: Accuracy of Diagnosis and Short-Term Outcome*. Fetal Diagn Ther 2016; 40(4): 268-276.

DOI:10.1159/000444296.

ISSN: 1015-3837; online ISSN: 1421-9964.

Estado: publicado.

Factor de impacto: 2.7 (Journal Citation Report).

Posición que ocupa la revista en la categoría (Obstetrics and Gynecology): 18/80 (JCR).

5.1.1.- Resumen del artículo 1.

Hipótesis y objetivos

La precisión del diagnóstico ecocardiográfico fetal de la TGA podría sufrir variaciones en

función de determinados factores anatómicos. En este artículo se analiza la precisión de la ecocardiografía fetal para el diagnóstico de esta cardiopatía y de su subtipo anatómico en nuestra serie de pacientes y si la información prenatal ofrecida a las familias fue adecuada.

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo en el que seleccionamos los fetos con diagnóstico de TGA incluyendo las formas simples y complejas asociadas a DSV y/o OTSVI y/o CoAo. Excluimos a fetos con otros tipos de cardiopatía, como VDDS, dobles discordancias o síndromes cardioesplénicos así como aquellos en los que no se dispone de la evaluación postnatal para la confirmación diagnóstica. En todos los casos, se realizó un ETT a los recién nacidos para establecer el diagnóstico definitivo y evaluar la necesidad de realizar BAS.

El diagnóstico fetal se consideró erróneo cuando existió discrepancia con el diagnóstico definitivo postnatal que afectaba a la integridad del septo interventricular, la presencia de OTSVI o CoAo. Los DSV se consideraron significativos cuando causaron fallo cardíaco o fue necesario su cierre quirúrgico. La información ofrecida a las familias se consideró inadecuada cuando hubo alguna modificación en el diagnóstico postnatal que determinó algún cambio sustancial en el procedimiento quirúrgico.

Resultados

La población de estudio incluyó 94 fetos. La mayor parte fueron diagnosticados de TGA simple (62.7%). La presencia de TGA fue confirmada postnatalmente en todos los casos. La sensibilidad de la ecocardiografía fetal para el diagnóstico del tipo de TGA fue de 93.6%. Hubo 6 errores significativos en el diagnóstico prenatal en cuanto al subtipo anatómico de TGA que

conllevó un cambio en el manejo postnatal y la técnica quirúrgica utilizada: 5 fetos con TGA simple fueron clasificados postnatalmente como TGA + DSV (n=3) o con DSV + CoAo (n=2), y 1 feto con TGA+VSD prenatal fue finalmente diagnosticado tras el nacimiento de TGA con OTSVI grave. La tasa de mortalidad global fue 6.6%, mayor en las formas de TGA compleja respecto a la simple (12.8% vs. 1.9%, $p=0.038$), y en casos con arterias coronarias con recorrido intramural con respecto a los que no presentaban dicha anomalía coronaria (60% vs. 3.5%, $p<0.0001$).

Conclusiones

La TGA simple tiene mejor pronóstico que las formas complejas. El diagnóstico prenatal de TGA y del subtipo anatómico de la misma puede realizarse con un alto grado de precisión en la mayor parte de los casos, sin embargo, en casi un 10% de los fetos afectados de TGA-SI pueden existir cambios significativos en el diagnóstico definitivo postnatal que pueden tener repercusión sobre el manejo postnatal y el pronóstico de los pacientes.

5.1.2.- Publicación original en siguientes páginas.

Transposition of the Great Arteries in Fetal Life: Accuracy of Diagnosis and Short-Term Outcome

Paula Domínguez-Manzano^a Alberto Mendoza^a Ignacio Herraiz^b
David Escribano^b Violeta Román^a Juan Miguel Aguilar^a Alberto Galindo^b

^aPediatric Heart Institute, Department of Pediatrics, and ^bFetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario '12 de Octubre', Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

5.2.- ARTÍCULO 2: HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR Y CIRUGIA DE SWITCH ARTERIAL NEONATAL PARA LA CORRECCIÓN DE LA TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS

Referencia: Domínguez Manzano P, Mendoza Soto A, Román Barba V, Moreno Galdó A, Galindo Izquierdo A. *Pulmonary Arterial Hypertension and Neonatal Arterial Switch Surgery for Correction of Transposition of the Great Arteries*. Rev Esp Cardiol. 2016 Sep; 69(9): 836-41.

DOI: 10.1016/j.rec.2016.03.006.

ISSN: 0300-8932; **online ISSN:** 1579-2242.

Estado: publicado.

Factor de impacto: 4.596 (Journal Citation Report).

Posición que ocupa la revista en la categoría (Cardiac and Cardiovascular Systems): 22/124 (JCR).

5.2.1.- Resumen del artículo 2.

Introducción y objetivos

La HAP que aparece tras la realización del switch arterial en pacientes con TGA intervenidos en periodo neonatal y que no presentan lesiones cardíacas residuales es una complicación rara que parece tener mayor incidencia en estos pacientes. Se comporta

clínicamente con curso muy agresivo, ensombreciendo el pronóstico. Evaluamos la aparición de HAP en nuestra serie de pacientes.

Métodos

Realizamos un estudio retrospectivo en un centro terciario de referencia para Cardiología Pediátrica y Cirugía Cardíaca Infantil. Incluimos los pacientes con TGA que fueron atendidos en nuestro centro entre 1998 y 2014 y seleccionamos aquellos que desarrollaron HAP tras el *switch* arterial para analizar la frecuencia y el comportamiento clínico de esta complicación.

Resultados

A lo largo del seguimiento postquirúrgico encontramos 2 pacientes (1.3%) con TGA corregida con éxito en la primera semana de vida que luego presentaron HAP. El primero es una niña de 7 años con diagnóstico de hipertensión pulmonar grave a los 8 meses de edad, sin respuesta a tratamiento médico, que precisó trasplante pulmonar. La anatomía patológica mostró hallazgos compatibles con HAP grave. El segundo es un niño de 24 meses con diagnóstico de hipertensión pulmonar grave a los 13 meses, sin respuesta al tratamiento médico, actualmente en espera de trasplante pulmonar.

Conclusiones

La HAP es una complicación infrecuente pero muy grave cuya aparición debe investigarse en todo paciente con TGA sometido a operación de *switch* arterial neonatal con el fin de instaurar un tratamiento agresivo temprano para los pacientes afectados, dados la escasa respuesta al tratamiento y el mal pronóstico que supone.

5.2.2.- Publicación original en siguientes páginas.

Artículo original

Hipertensión arterial pulmonar y cirugía de *switch* arterial neonatal para la corrección de la transposición de grandes arteriasPaula Domínguez Manzano^{a,*}, Alberto Mendoza Soto^a, Violeta Román Barba^a, Antonio Moreno Galdó^b y Alberto Galindo Izquierdo^c^a Instituto Pediátrico del Corazón, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España^b Sección de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España^c Unidad de Medicina Fetal, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 12 de noviembre de 2015

Aceptado el 15 de enero de 2016

On-line el 4 de mayo de 2016

Palabras clave:

Transposición de grandes arterias

Switch arterial

Hipertensión arterial pulmonar

RESUMEN

Introducción y objetivos: Son escasas las publicaciones sobre aparición de hipertensión arterial pulmonar tras la cirugía de *switch* arterial en periodo neonatal para la corrección de la transposición de grandes arterias. Se evalúa la frecuencia y el comportamiento clínico de esta complicación en una serie de pacientes.**Métodos:** Se revisó la base de datos y se seleccionó a pacientes con transposición de grandes vasos corregida con *switch* arterial neonatal en el centro en los que con el tiempo apareció hipertensión pulmonar.**Resultados:** Se halló a 2 pacientes (1,3%) con transposición de grandes arterias corregida con éxito en la primera semana de vida que luego presentaron hipertensión arterial pulmonar. El primero es una niña de 7 años con diagnóstico de hipertensión pulmonar grave a los 8 meses de edad, sin respuesta a tratamiento médico, que precisó trasplante pulmonar. La anatomía patológica mostró hallazgos compatibles con hipertensión arterial pulmonar grave. El segundo es un niño de 24 meses con diagnóstico de hipertensión pulmonar grave a los 13 meses, sin respuesta al tratamiento médico.**Conclusiones:** La hipertensión arterial pulmonar es una complicación infrecuente pero muy grave cuya aparición se debe investigar en todo paciente con transposición de grandes vasos sometido a operación de *switch* arterial neonatal con el fin de instaurar un tratamiento agresivo temprano para los pacientes afectados, dados la escasa respuesta al tratamiento y el mal pronóstico que supone.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pulmonary Arterial Hypertension and Neonatal Arterial Switch Surgery for Correction of Transposition of the Great Arteries

ABSTRACT

Introduction and objectives: There are few reports of the appearance of pulmonary arterial hypertension following arterial switch surgery in the neonatal period to correct transposition of the great arteries. We assessed the frequency and clinical pattern of this complication in our series of patients.**Methods:** Our database was reviewed to select patients with transposition of the great arteries corrected by neonatal arterial switch at our hospital and who developed pulmonary hypertension over time.**Results:** We identified 2 (1.3%) patients with transposition of the great arteries successfully repaired in the first week of life who later experienced pulmonary arterial hypertension. The first patient was a 7-year-old girl diagnosed with severe pulmonary hypertension at age 8 months who did not respond to medical treatment and required lung transplantation. The anatomic pathology findings were consistent with severe pulmonary arterial hypertension. The second patient was a 24-month-old boy diagnosed with severe pulmonary hypertension at age 13 months who did not respond to medical therapy.**Conclusions:** Pulmonary hypertension is a rare but very severe complication that should be investigated in all patients with transposition of the great arteries who have undergone neonatal arterial switch, in order to start early aggressive therapy for affected patients, given the poor therapeutic response and poor prognosis involved.Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Transposition of the great arteries

Arterial switch

Pulmonary arterial hypertension

* Autor para correspondencia: Instituto Pediátrico del Corazón, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda. de Córdoba s/n, 28041 Madrid, España. Correo electrónico: p.dominguez.manzano@gmail.com (P. Domínguez Manzano).

Abreviaturas

HAP: hipertensión arterial pulmonar
SA: *switch* arterial
TGA: transposición de grandes arterias

INTRODUCCIÓN

La aparición de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes con d-transposición de grandes arterias (d-TGA) es una complicación potencialmente grave descrita hace décadas¹⁻³. Afecta habitualmente a pacientes con d-TGA no corregida quirúrgicamente¹, especialmente aquellos con defecto septal ventricular y/o *ductus* arterioso asociado, en los que la exposición continua a un flujo pulmonar aumentado ocasionaba finalmente un remodelado vascular y el consiguiente aumento de las resistencias vasculares pulmonares⁴. Tras la introducción de la cirugía de *switch* auricular, la incidencia de esta complicación se redujo de manera considerable⁵ y, tras el establecimiento de la operación de *switch* arterial (SA) como método de corrección quirúrgica de elección desde los años 80, los casos de HAP en pacientes con d-TGA se han comunicado muy esporádicamente⁶⁻⁹. Este tipo de HAP que recurre o aparece meses o años después del SA en ausencia de lesiones residuales significativas tiene un mecanismo fisiopatológico desconocido y un curso agresivo⁶⁻⁹, y en algunos estudios es la causa más común de mortalidad tardía tras este tipo de cirugía¹⁰.

Los objetivos de este estudio son evaluar la incidencia de HAP tras la corrección quirúrgica de la d-TGA mediante SA en periodo neonatal en una serie de pacientes y describir las características clínicas y hemodinámicas de 2 casos de HAP tras la cirugía de SA.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo realizado en un centro terciario de referencia para la cirugía cardíaca de cardiopatías congénitas, entre enero de 1995 y diciembre de 2014. Utilizando la base de datos, se recogió la información de todos los pacientes con formas simples o complejas de d-TGA a los que se realizó SA en periodo neonatal, considerando como tal las primeras 6 semanas de vida. Se excluyó a los pacientes con d-TGA compleja a los que se realizó un procedimiento quirúrgico diferente del SA. Tras la intervención quirúrgica correctora, se dio seguimiento a todos los pacientes en las consultas externas del centro incluyendo historia clínica,

exploración física, electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico. En los casos en que se sospechaba hipertensión pulmonar, se realizó cateterismo cardíaco. El diagnóstico y el tratamiento se realizaron de acuerdo con las guías clínicas vigentes^{11,12}.

RESULTADOS

La población de estudio está constituida por 152 pacientes con d-TGA corregida en periodo neonatal mediante SA: 96 pacientes (63,2%) con d-TGA con septo interventricular íntegro y 56 (36,8%) con formas complejas de d-TGA (con defecto septal ventricular y/o coartación de aorta asociados). Tras una media de $8,5 \pm 4,7$ años (intervalo, 10 meses-19 años) desde la cirugía, 2 pacientes (1,3%) presentaron HAP. La [tabla 1](#) muestra las características de los pacientes afectados y su curso clínico.

El primer paciente es una niña de 7 años con diagnóstico prenatal de d-TGA con septo interventricular íntegro a la que se realizó cirugía tipo SA a los 6 días de vida, sin complicaciones posoperatorias ni lesiones residuales. Tras una evolución inicial favorable, a los 7 meses de edad se observó estancamiento ponderal y saturación de oxígeno del 90%. La ecocardiografía mostró una comunicación interauricular pequeña con cortocircuito bidireccional y signos de hipertensión pulmonar. El cateterismo cardíaco confirmó la presión pulmonar sistémica con resistencias vasculares pulmonares elevadas y test vasodilatador pulmonar positivo ([figura 1](#)). No se encontraron otras anomalías que justificasen el cuadro clínico. Dado que la paciente tenía menos de 1 año, lo que constituye una contraindicación relativa para el uso de antagonistas del calcio, unido al perfil hemodinámico agresivo de la hipertensión pulmonar, se decidió iniciar tratamiento combinado con sildenafil y bosentán. Tras 6 meses de tratamiento, se añadió iloprost inhalado, a pesar de lo cual la situación clínica empeoró progresivamente, y a los 3 años y 10 meses de edad, se le realizó un trasplante pulmonar. El examen anatomopatológico del pulmón mostró hallazgos compatibles con HAP y daño tisular irreversible ([figura 2](#)). A los 4 años del trasplante pulmonar, la paciente se encontraba clínicamente estable.

El segundo paciente es un niño de 2 años con diagnóstico prenatal de d-TGA con defecto septal ventricular asociado al que se realizó SA y cierre quirúrgico del defecto septal ventricular a los 7 días de vida, sin complicaciones ni lesiones residuales posquirúrgicas. Se mantuvo asintomático hasta los 13 meses de edad, cuando comenzó con disnea progresiva. El electrocardiograma mostró signos de crecimiento significativo de cavidades derechas con patrón de tensión ([figura 3](#)). El ecocardiograma transtorácico mostró hipertensión pulmonar grave, con gran dilatación del ventrículo derecho y compresión del ventrículo izquierdo ([figura 4](#)). El cateterismo cardíaco demostró presión

Tabla 1
Características de los pacientes que contraen hipertensión arterial pulmonar tras la cirugía de *switch* arterial en periodo neonatal, evolución y resultados

Paciente	A	B
Tipo de TGA	TGA con septo íntegro	TGA + DSV
Edad al SA (días)	6	7
Procedimiento quirúrgico	SA	SA + cierre de DSV
Edad al diagnóstico de HAP (meses)	7	13
Cateterismo cardíaco	PAP, 74/7 (39) mmHg PAPm/PAom, 0,96 RVP, 14 UW/m ²	PAP, 85/6 (41) mmHg PAPm/PAom, 0,78 RVP, 15 UW/m ²
Tratamiento	Bosentán + sildenafil + iloprost inhalado	Bosentán + sildenafil
Evolución	Trasplante pulmonar a los 3 años y 10 meses de edad	Clínicamente estable a los 24 meses de edad; clase funcional II de la NYHA

DSV: defecto septal ventricular; HAP: hipertensión arterial pulmonar; NYHA: *New York Heart Association*; PAom: presión media en la aorta; PAP: presión arterial pulmonar; PAPm: presión media en la arteria pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; SA: *switch* arterial; TGA: transposición de grandes arterias.

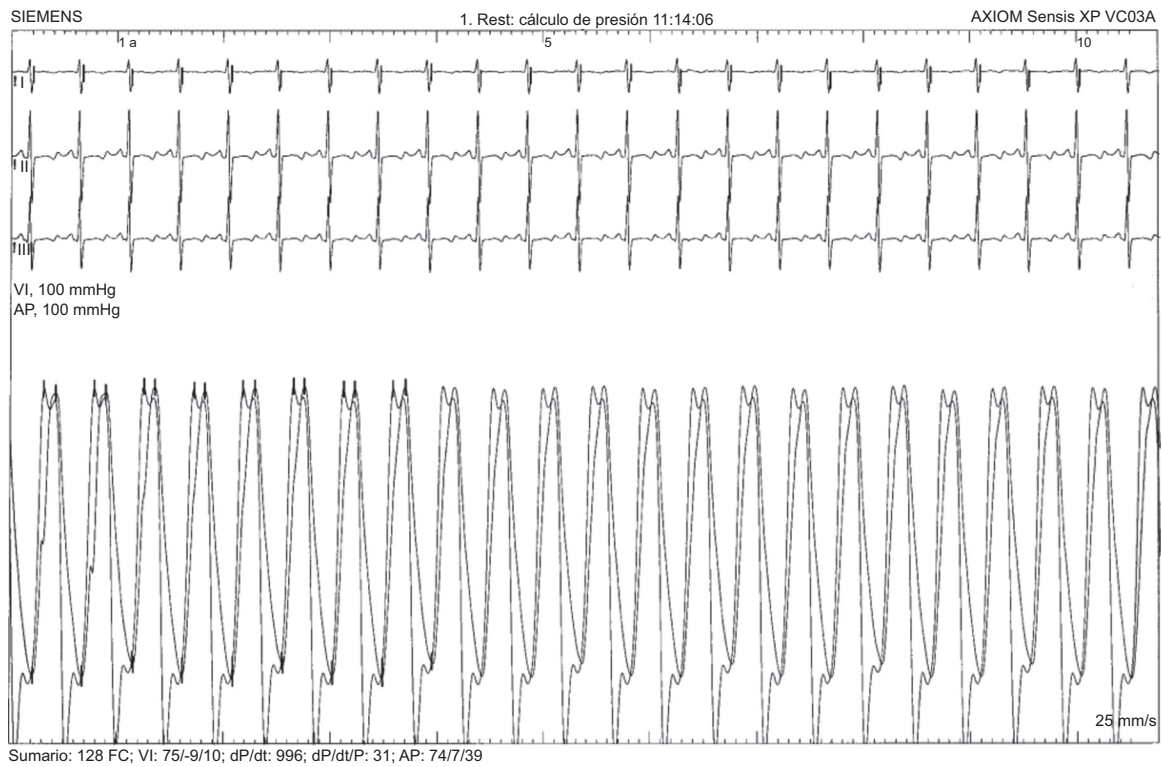


Figura 1. Cateterismo cardíaco. Registro de presiones en ventrículo izquierdo y arteria pulmonar, compatible con hipertensión pulmonar a nivel sistémico. AP: arteria pulmonar; FC: frecuencia cardíaca; VI: ventrículo izquierdo.

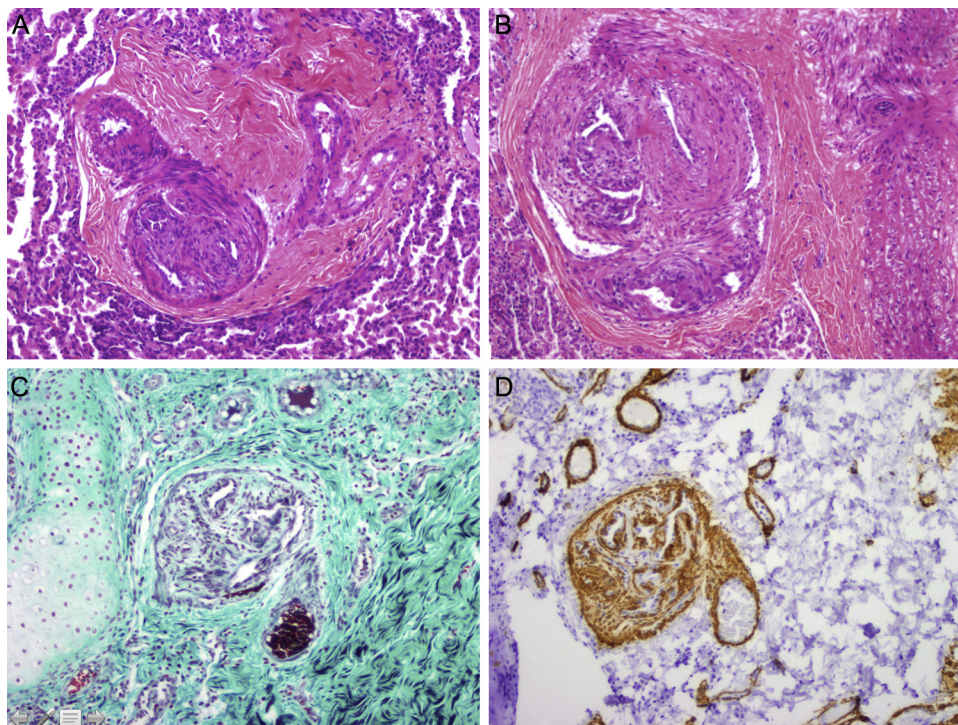


Figura 2. Estudio anatomopatológico pulmonar. Imágenes demostrativas de vasculopatía obstructiva pulmonar: hiperplasia intimal en una arteria muscular con colagenización de la íntima y reducción del diámetro de la luz (A: hematoxilina-eosina; C: tricrómico de Masson). C: se observa, además, fibrosis concéntrica de la pared en la arteriola de la derecha; imágenes de lesiones plexiformes con proliferación de células endoteliales, de músculo liso y miofibroblastos que forman luces secundarias intramurales, especialmente en las zonas de bifurcación de los vasos (B: hematoxilina-eosina; D: actina de músculo liso) (cortesía del Dr. J.C. Ferreres, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona).

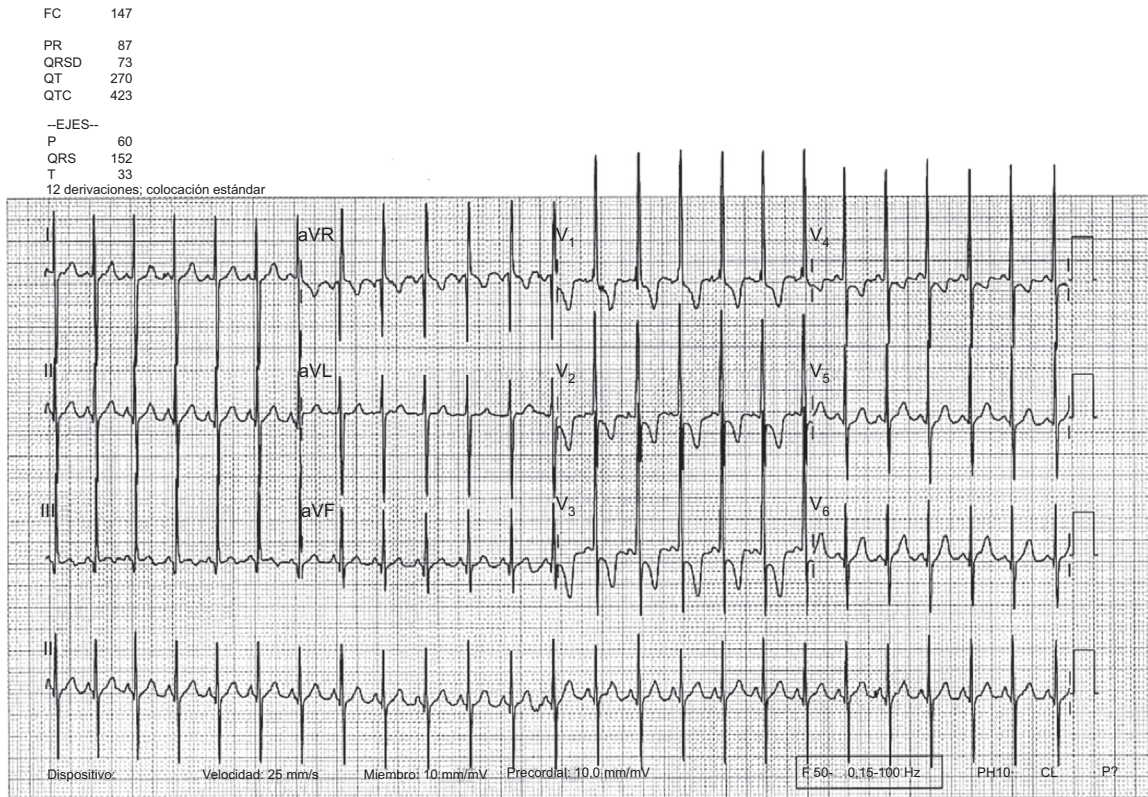


Figura 3. Electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones que muestra signos de crecimiento de la aurícula y el ventrículo derechos con patrón de tensión en relación con sobrecarga de presión del ventrículo derecho por hipertensión pulmonar. FC: frecuencia cardíaca.

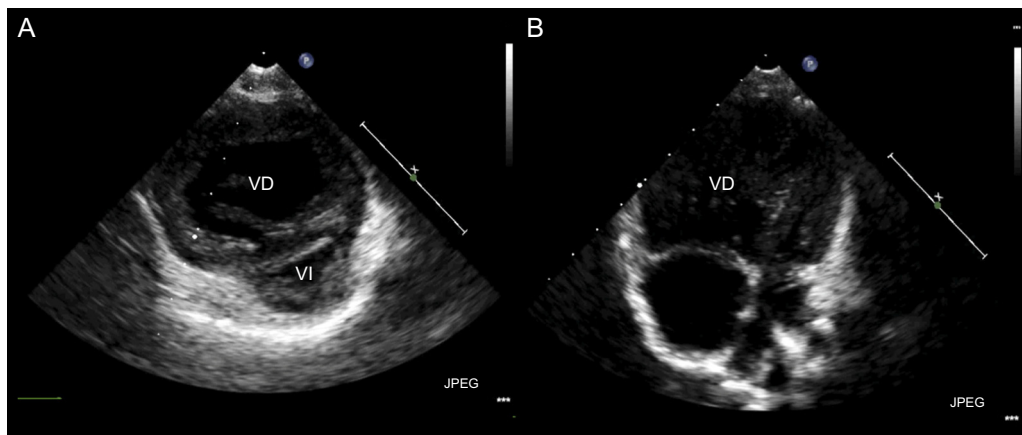


Figura 4. Ecocardiograma transtorácico. A: proyección subcostal que muestra la gran dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho y la compresión del ventrículo izquierdo que ocasiona. B: proyección apical de cuatro cámaras; marcada dilatación de cavidades derechas. VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

pulmonar y resistencias vasculares pulmonares elevadas con test vasodilatador pulmonar negativo. Tras el inicio del tratamiento con sildenafil y bosentan, mejoró su situación clínica. En el momento de redactar este trabajo, se mantenía en clase funcional II, aunque persistían signos ecocardiográficos de HAP grave.

DISCUSIÓN

Las primeros casos de HAP asociados a d-TGA aparecen recogidos en varias series necrópsicas de pacientes no operados, con más frecuencia cuanto mayor es la edad y en aquellos con flujo pulmonar elevado¹⁻⁴, hallazgos similares a los de un análisis

conjunto de varias series⁴ que mostró una frecuencia de vasculopatía pulmonar hipertensiva de grado ≥ 3 de Heath y Edwards¹³ creciente con la edad, que llegaba hasta el 34% en pacientes de edad > 12 meses. Asimismo se han descrito casos de hipertensión pulmonar grave persistente en recién nacidos con TGA^{14,15}, lo que indica que en esta cardiopatía la progresión de la vasculopatía pulmonar es temprana y rápida.

Tras la introducción del switch auricular, que se realizaba a una media de edad de 5-22,1 meses, la incidencia de esta complicación disminuyó a cifras entre el 3,5 y el 19%^{5,6,16,17}, y tras la instauración del SA neonatal como técnica quirúrgica correctora de elección, la posterior aparición de HAP se ha publicado mucho más excepcionalmente⁶⁻⁹, lo que indica que la posibilidad de que aparezca

Tabla 2Pacientes con hipertensión arterial pulmonar tras corrección de transposición de grandes arterias mediante *switch* arterial

Autores	Edad a la cirugía	Edad al diagnóstico de HAP	Evolución
Sreeram et al ⁷	4 meses 1,5 meses 6 meses	7 meses 2 años 8 meses	Muerte a los 8 meses Muerte a los 2 años Estable; HAP grave
Rivenes et al ⁹	4 días	42 meses	Pendiente de trasplante pulmonar
Cordina et al ⁶	< 1 mes	16 años	Estable; clase funcional II de la NYHA
Torres et al ⁸	11 días	9 años	Estable; HAP moderada
Watanabe et al ²⁶	6 meses	7 años	Trasplante pulmonar (23 años)
Este estudio	6 días 7 días	7 meses 13 meses	Trasplante pulmonar (3 años) Estable; HAP grave

HAP: hipertensión arterial pulmonar; NYHA: *New York Heart Association*.

vasculopatía pulmonar hipertensiva es mayor cuanto mayor sea el tiempo de exposición a la anomalía circulatoria de la transposición de grandes vasos. La frecuencia de la HAP tras el SA se encuentra alrededor del 1%^{9,18}, similar al resultado obtenido del 1,3%, y afecta incluso a pacientes sin larga exposición quirúrgica a un flujo pulmonar aumentado, es decir, sin larga exposición posnatal a la fisiología de la transposición, y sin lesiones residuales posquirúrgicas^{6,8,9}, al igual que los 2 pacientes de la presente serie, en los que la cirugía se realizó precozmente. Estos hallazgos indican, por un lado, que la progresión de la HAP es más rápida en la d-TGA que en otras cardiopatías congénitas y, por otro, que la enfermedad vascular pulmonar en algunos casos aparece muy pronto, posiblemente durante el periodo fetal. Se han propuesto varias hipótesis con el fin de explicar el desarrollo acelerado de HAP en los pacientes con d-TGA. La más aceptada propone que la vasoconstricción pulmonar secundaria a la hipoxemia, el aumento del flujo pulmonar y la llegada de sangre poco oxigenada de la circulación colateral broncopulmonar serían los principales desencadenantes¹⁹. Sin embargo, esta teoría no justifica la HAP de los pacientes operados con SA neonatal, para lo cual se ha propuesto que la alteración de los patrones de flujo en la circulación fetal sería el principal desencadenante. La llegada de sangre rica en oxígeno a la arteria pulmonar y al *ductus* arterioso desde la vena umbilical a través de la cava inferior causaría constricción ductal y, por lo tanto, la llegada a la circulación pulmonar de un mayor volumen de sangre a mayor presión¹⁶. Este factor prenatal también aparece en la clasificación de la hipertensión pulmonar pediátrica del grupo de Panamá²⁰, que incluye la HAP de los pacientes con d-TGA en el grupo de enfermedad vascular pulmonar prenatal o del desarrollo. En este centro no se hace sistemáticamente estudio prenatal del carácter restrictivo del foramen oval y la constricción del *ductus* arterioso, debido a que los distintos parámetros ecocardiográficos propuestos hasta la fecha no presentan buen poder predictivo^{21,22}.

Aunque el mecanismo fisiopatológico que ocasiona la alteración vascular pulmonar es desconocido, resulta evidente que los pacientes con d-TGA son propensos a la HAP, probablemente en relación con un genotipo permisivo²³, y el riesgo no se reduce tras la corrección quirúrgica. Por este motivo, es complicado clasificar este tipo de HAP que, según la clasificación de Niza²⁴, podría incluirse en el grupo de HAP posoperatoria o en el de HAP coincidente con cardiopatía congénita, que incluye a pacientes con HAP de comportamiento similar al de la HAP idiopática, escasa respuesta al tratamiento médico y mal pronóstico, cuya incidencia en la población general es de 1-2 casos/millón de habitantes/año²⁵ y que ha sido la norma en los pacientes con d-TGA publicados hasta el momento^{6-9,26} (tabla 2).

El intervalo posoperatorio hasta el diagnóstico de HAP varía entre 7 meses y 16 años^{6,7}. En este caso, los 2 pacientes afectados se encuentran entre los más jóvenes publicados hasta este momento, con diagnóstico de HAP a los 7 y 13 meses, y en ellos la evolución también ha sido agresiva. El primero con mala respuesta al

tratamiento médico y trasplante pulmonar a los 3 años, con lesiones anatomopatológicas de grado 4 de Heath y Edwards, y el segundo con evidencia ecocardiográfica de HAP grave a pesar del tratamiento vasodilatador pulmonar.

CONCLUSIONES

La aparición de HAP tras la corrección quirúrgica mediante SA en pacientes con d-TGA es una complicación infrecuente pero potencialmente muy grave que presenta características similares a la HAP idiopática y tiene gran impacto en la morbimortalidad de los pacientes afectados. Es fundamental dar estrecho seguimiento a todos los pacientes a los que se realizó SA en periodo neonatal, con el fin de detectar precozmente la presencia de HAP y establecer medidas terapéuticas agresivas desde el primer momento, dada la alta probabilidad de evolución rápida y agresiva.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La aparición de HAP asociada a la transposición de grandes arterias es una complicación grave cuya frecuencia ha ido en descenso con la introducción de nuevas y más precoces técnicas quirúrgicas, como el SA. Sin embargo, la etiopatogenia y la incidencia de aparición de HAP tras este tipo de corrección quirúrgica son desconocidas.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La incidencia a medio plazo de HAP tras cirugía de SA es del 1,3%. El perfil hemodinámico y clínico es similar al de la HAP idiopática, de comportamiento clínico agresivo y pronóstico grave, por lo que son precisos un diagnóstico temprano y un tratamiento intensivo precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferencz C. Transposition of the great vessels. Pathophysiologic considerations based upon a study of the lungs. *Circulation*. 1966;33:232-41.
2. Viles PH, Ongley PA, Titus JL. The spectrum of pulmonary vascular disease in transposition of the great arteries. *Circulation*. 1969;40:31-41.
3. Newfeld EA, Paul MM, Muster AJ, Idriss FS. Pulmonary vascular disease in complete transposition of the great arteries: a study of 200 patients. *Am J Cardiol*. 1974;34:75-82.

4. Clarkson PM, Neutze JM, Wardill JC, Barratt-Boyes BG. The pulmonary vascular bed in patients with complete transposition of the great arteries. *Circulation*. 1976;53:539–43.
5. Wilson NJ, Clarkson PM, Barrat-Boyes BG, Calder AL, Whitlock RM, Easthope RN, et al. Long-term outcome after the mustard repair for simple transposition of the great arteries. 28-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:758–65.
6. Cordina R, Celermajer D. Late-onset pulmonary arterial hypertension after a successful atrial or arterial switch procedure for transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:238–41.
7. Sreeram N, Petros A, Peart I, Arnold R. Progressive pulmonary hypertension after the arterial switch procedure. *Am J Cardiol*. 1994;73:620–1.
8. Torres M, Coserria JF, Gavilán JL. Late development of pulmonary arterial hypertension after arterial switch for transposition of the great arteries. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1064–5.
9. Rivenes M, Grifka RG, Feltes TF. Development of advanced pulmonary vascular disease in D-transposition of the great arteries after the neonatal switch operation. *Tex Heart Inst J*. 1998;25:201–5.
10. Prifti E, Crucean A, Bonacchi M, Bernabei M, Murzi B, Luisi SV, et al. Early and long term outcome of the arterial switch operation for transposition of the great arteries: predictors and functional evaluation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22:864–73.
11. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:60–72.
12. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:117–26.
13. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*. 1958;18:533–47.
14. Ávila A, Bravo MC, Bronte LD, Del Cerro MJ. Inhaled iloprost as a rescue therapy for transposition of the great arteries with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:2027–9.
15. Kumar A, Taylor GP, Sandor GG, Patterson MW. Pulmonary vascular disease in neonates with transposition of the great arteries and intact ventricular septum. *Br Heart J*. 1993;69:442–5.
16. Yehya A, Lyle T, Pernetz MA, McConnell ME, Kogon B, Book WM. Pulmonary arterial hypertension in patients with prior atrial switch procedure for d-transposition of great arteries (dTGA). *Int J Cardiol*. 2010;143:27–35.
17. Roche SL, Silversides CK, Oechslin EN. Monitoring the patient with transposition of the great arteries: arterial switch versus atrial switch. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13:336–46.
18. Daebritz SH, Nollert G, Sachweh JS, Engelhardt W, Von Bernuth G, Messmer BJ. Anatomical risk factors for mortality and cardiac morbidity after arterial switch operation. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1880–6.
19. Aziz KU, Paul MH, Rowe RD. Bronchopulmonary circulation in d-transposition of the great arteries: possible role in genesis of accelerated pulmonary vascular disease. *Am J Cardiol*. 1977;39:432–8.
20. Del Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Harikrishnan S, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce. *Panama 2011 Pulm Circ*. 2011;1:286–98.
21. Maeno YV, Kamenir SA, Sinclair B, Van der Velde ME, Smallhorn JF, Hornberger LK. Prenatal features of ductus arteriosus constriction and restrictive foramen ovale in d-transposition of the great arteries. *Circulation*. 1999;99:1209–14.
22. Jouannic JM, Gavard L, Fermont L, Le Bidois J, Parat S, Vouhé PR, et al. Sensitivity and specificity of prenatal features of physiological shunts to predict neonatal clinical status in transposition of the great arteries. *Circulation*. 2004;110:1743–6.
23. Rabinovitch M. Pathophysiology of pulmonary hypertension. En: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, editores. *Heart disease in infants, children and adolescents including the fetus and young adult*. 5.^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 1659–95.
24. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:34–41.
25. Sáenz C, Sánchez V, Velázquez MT, Tello R, Gómez MA, Delgado J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:194–210.
26. Watanabe T, Adachi O, Suzuki Y, Notsuda H, Niikawa H, Matsuda Y, et al. Lung transplant for pulmonary arterial hypertension after arterial switch operation. *Ann Thorac Surg*. 2015;100:133–4.

5.3.- ARTÍCULO 3: IMPACT OF PRENATAL DIAGNOSIS OF TRANSPOSITION OF THE GREAT ARTERIES ON POSTNATAL OUTCOME

Referencia: Domínguez Manzano P, Herraiz I, Mendoza A, Aguilar JM, Escribano D, Toral B, Gómez- Montes E, Galindo A. *Impact of prenatal diagnosis of transposition of the great arteries on postnatal outcome*. J Matern Fetal Neonatal Med 2016 Dec 14: 1-6.

DOI: 10.1080/14767058.2016.1265934.

ISSN: 1476-7058; **online ISSN:** 1476-4954.

Estado: publicado.

Factor de impacto: 1.674 (Journal Citation Report).

Posición que ocupa la revista en la categoría (Obstetrics and Gynecology): 47/80 (JCR).

5.3.1.- Resumen del artículo 3.

Introducción y objetivos

La detección prenatal de la TGA podría tener influencia sobre la evolución clínica postnatal de los recién nacidos. Analizamos el impacto del diagnóstico prenatal de la TGA sobre los resultados postnatales en nuestra serie de pacientes.

Métodos

Realizamos un estudio retrospectivo con 154 pacientes con TGA intervenidos en nuestro centro mediante *switch* arterial entre los años 1998 y 2014, comparando los grupos con diagnóstico prenatal (G1) y postnatal (G2). Analizamos la morbilidad perinatal y los resultados postquirúrgicos en cada grupo de pacientes.

Resultados

Analizamos un total de 154 pacientes, 101 con TGA-SI y 53 con formas complejas de TGA. Del total, 88 tenían diagnóstico prenatal (G1), mientras que en el resto la TGA se detectó postnatalmente (G2=66). Las medidas terapéuticas urgentes, como la infusión de PgE₁ y la realización de BAS fueron implementadas en las primeras 48 horas de vida con más frecuencia en G1. La mortalidad global hospitalaria fue 7.1%, mayor para las formas complejas que para las simples (13.2% vs 3.9%, p=0.034). La tasa de mortalidad fue similar en G1 y G2. En el conjunto de pacientes con TGA-SI, la mortalidad fue mayor en aquellos en los que el tratamiento con PgE₁ o la BAS se realizaron más allá de las primeras 48 horas de vida (p=0.001). Todos los fallecimientos en G2 ocurrieron en pacientes que recibieron PgE₁ y BAS más allá de las primeras 48 horas tras el nacimiento. Por otra parte, el tratamiento con PgE₁ fue instaurado en esos primeros 2 días de vida en la mayor parte de los pacientes con TGA-SI detectada postnatalmente.

Conclusiones

El diagnóstico prenatal de la TGA o bien la sospecha clínica precoz de cardiopatía cianósante en el recién nacido son dos factores que facilitan la instauración precoz de las medidas terapéuticas adecuadas en los recién nacidos, hecho esencial para reducir la mortalidad hospitalaria, especialmente en casos de TGA-SI.

5.3.2.- Publicación original en siguientes páginas.

ORIGINAL ARTICLE

Impact of prenatal diagnosis of transposition of the great arteries on postnatal outcome

P. Domínguez-Manzano^a, I. Herraiz^b, A. Mendoza^a, J. M. Aguilar^a, D. Escribano^b, B. Toral^a, E. Gómez-Montes^b and A. Galindo^b

^aDepartment of Pediatrics, Pediatric Heart Institute, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^bDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Fetal Medicine Unit, Hospital Universitario 12 de Octubre, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Spain

ABSTRACT

Objective: To assess the impact of prenatal diagnosis of transposition of the great arteries (TGA) on postnatal outcome.

Methods: Hundred and fifty-four patients with either simple ($n = 101$) or complex forms ($n = 53$) of TGA, diagnosed prenatally (G1, $n = 88$) or postnatally (G2, $n = 66$), who were admitted and underwent surgical correction in our centre between 1998 and 2014, were analysed.

Results: Prostaglandin E₁ (PgE₁) infusion and balloon atrial septostomy (BAS) were performed in the first 48 h after birth more commonly in G1. The hospital mortality rate for the whole group was 7.1%, higher for complex forms (13.2%) than for simple TGA (3.9%), ($p = 0.034$). The overall mortality rate was similar in G1 and G2. The mortality for simple TGA was higher when PgE₁ infusion and BAS were implemented after the first 48 h ($p = 0.001$). All deaths in G2 occurred in patients first receiving PgE₁ and BAS beyond 48 h. PgE₁ was initiated in the first 48 h in most patients (83%) with simple TGA postnatally diagnosed.

Conclusions: Adequate measures in the first 48 h after birth are essential to reduce the early mortality in TGA, especially in the simple form. This can be provided by prenatal diagnosis or by early neonatal clinical suspicion and prompt measures.

ARTICLE HISTORY

Received 1 October 2016
Revised 7 November 2016
Accepted 24 November 2016

KEYWORDS

Transposition of the great arteries; prenatal diagnosis; arterial switch operation; outcome; prostaglandin E1

Introduction

Transposition of the great arteries (TGA) is a major congenital heart defect (CHD) characterised by the presence of ventriculoarterial discordance in the setting of atrioventricular normal connections, and situates within the group of major CHD with the best prognosis and low mortality rate [1–5]. This haemodynamic situation is well tolerated prenatally, but shortly after birth, emergency measures are commonly required to avoid life-threatening cyanotic complications. These include the infusion of prostaglandin E₁ (PgE₁) and balloon atrial septostomy (BAS), before arterial switch operation (ASO), which is the surgical correction of choice since restores a normal circulation.



Although the prenatal diagnosis of this condition is being made increasingly [6], this detection rate has been suboptimal in many series, ranging between 3 and 27% [7–9]. However, prenatal diagnosis permits affected infants to be delivered in tertiary-care cardiac


centres where the adequate medical management may be promptly provided. Notwithstanding, some discrepancies exist about the impact of this prenatal detection on outcome results: while some authors have reported a reduction of neonatal morbidity and mortality [7,10–13], others have not found any significant differences in the presurgical status or mortality [4,8,14,15], and the most recent studies still show conflicting results [6,16].

The aim of this study is to analyse whether prenatal diagnosis has an impact on perinatal clinical condition and early postsurgical mortality of newborns with TGA managed in a tertiary care hospital.

Materials and methods

This is a retrospective study conducted in a tertiary care referral centre for foetal and paediatric cardiology. We searched in our prenatal and postnatal databases for all classical forms of TGA, including the simple type

CONTACT A. Galindo  agalindo@salud.madrid.org  Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario “12 de Octubre”, Avenida de Córdoba s/n, Madrid 28041, Spain

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2016 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

and the complicated forms with ventricular septal defect (VSD) and/or coarctation of the aorta (CoAo) (all these named complex TGA), which underwent ASO in our centre between 1998 and 2014. Patients with other forms of TGA such as those with right ventricle outflow tract obstruction, or in the setting of double outlet right ventricle, double-discordance, cardiopulmonary syndromes, tricuspid atresia or single ventricle were not included. Terminations of pregnancy, cases lost to follow-up, or when postnatal management took place in a different centre were excluded. Our hospital ethics committee approved the study.

Study design

The study population consisted of patients with TGA fulfilling inclusion criteria, either diagnosed prenatally (G1) or postnatally (G2). Pre- and postoperative morbidity were assessed by analysing variables such as cardiogenic shock because of ductal constriction, need of inotropes, cardiorespiratory arrest, cerebral complications (infarction and/or haemorrhage), need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), and the need for reoperation in the first month after surgery. Hospital mortality was defined as death occurring within the first 28 days of life or prior to hospital discharges after cardiac surgery. Perinatal data, preoperative clinical course and postnatal outcome were ascertained through our own hospital records. Postnatal follow-up for at least 12 months after surgery was available for all survivors.

Prenatal and preoperative management

Our policy regarding the prenatal detection of TGA has been described in detail elsewhere [17], but briefly, foetal medicine specialists make all cardiac examinations following current recommendations [18]. We offer sequential foetal echocardiographies and perinatal management in an appropriate tertiary centre is recommended, but the timing and mode of delivery are not planned. After birth, an echocardiogram is performed in the first 2 h of life to establish the final diagnosis, and to evaluate the need for BAS based on the atrial septum anatomy and the clinical condition of the newborn. PgE₁ infusion is initiated as the patient is admitted to the neonatal intensive care unit (ICU). In cases diagnosed postnatally, an echocardiogram is performed as soon as possible after a cyanotic cardiac anomaly is suspected, and PgE₁ infusion is usually immediately started. Once these patients are admitted in our Hospital, their management is similar

to those prenatally detected and adjusted to their clinical condition.

For all patients, PgE₁ infusion is discontinued in the first 6–12 h when large native atrial septal defect (ASD) or VSD are present, or within the first 12 h after BAS, according to the clinical condition. In the remaining patients the infusion is continued until surgery. Inotropic support is used when needed to control the increased pulmonary blood flow and the secondary low systemic cardiac output.

Surgical procedure

The postnatal management of TGA has remained consistent during the study period. ASO is usually performed within the first 3 weeks of life. When a significant VSD is present, it is closed at the same surgery using a heterologous pericardium patch, usually through the neo-aortic valve. When aortic arch repair is required, transient lower corporal temperature (24–26 °C) and deep circulatory arrest with antegrade selective cerebral perfusion are established [19]. The coronary artery pattern is established at the time of surgery.

Postoperative management

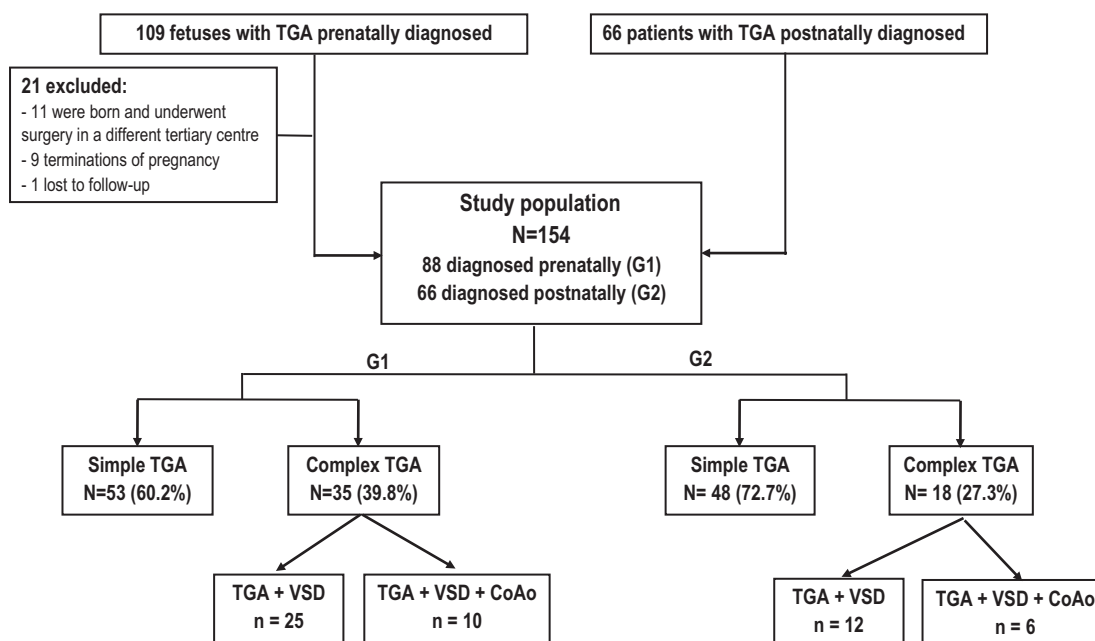
Exhaustive haemodynamic monitoring is established after admission in the ICU including an electrocardiogram and a transthoracic echocardiogram in the immediate postoperative period to detect myocardial ischaemia and assess left ventricular function, possible residual defects, valves competence, and the presence of rhythm disturbances. Transfontanelar ultrasound is performed in all patients before surgery and within the postoperative period to identify cerebral complications.

Statistical methods

Data are expressed in mean (SD), or percentage (%) unless otherwise stated. Categorical variables were explored by chi-square or Fisher exact test and continuous variables by *t*-test or Mann–Whitney test, where appropriate. *p* values for all tests were two-sided and the criterion for statistical significance was *p* < 0.05. We performed all analyses using SPSS 19.0 (SPSS, Chicago, IL).

Results

The study population consisted of 154 patients, 88 diagnosed prenatally (G1) and 66 postnatally (G2).



TGA, transposition of the great arteries; VSD, ventricular septal defect; CoAo, coarctation of the aorta.

Figure 1. Flow chart of patients with TGA prenatally and postnatally diagnosed who underwent ASO in our centre.

Figure 1 shows the anatomical subtype of TGA in both groups and the reasons for exclusion.

Perinatal data and preoperative clinical status

Table 3 (S1) summarises the main characteristics and perinatal details of the study population according to the time at diagnosis. Most variables were similar in G1 and G2 with the exception of the centre in which delivery took place: while all foetuses in G1 were born in a tertiary centre, only 9.1% of patients in G2 did. In G2, the mean (SD) age at diagnosis of TGA was 5.1 (19.2) days (minimum 1 day, maximum 150 days). Among the 60 patients who were not delivered in a tertiary centre, 6 (10%) did not receive PgE₁ infusion in their hospital due to inability to obtain a venous access or to avoid potential side effects during transfer to the receiving hospital. In G2, four patients (6%) were discharged home without the diagnosis of TGA, and all presented with heart failure or cardiogenic shock beyond one month of life. The remaining 62 patients in this group were diagnosed while they still were in the hospital after birth and only two (3.2%) had these complications ($p < 0.001$). Consequently, the four undiagnosed neonates discharged home suffered more frequently from preoperative cardiac arrest and cerebral complications than those neonates diagnosed while they still were in the Hospital after birth (50% vs. 3.2%; $p < 0.001$, and 50% vs. 4.8%; $p = 0.001$, respectively), but their mortality rates were not different (25% vs. 6.5%; $p = 0.17$).

Table 1 shows preoperative variables in simple and complex TGA, both for G1 and G2. The time of onset of PgE₁ infusion was similar among groups, but this therapy was started in the first 48 h after birth more commonly in G1. The age at BAS in patients of G2 was significantly higher than in G1, both for simple and complex forms of TGA, and it was performed especially late in complex forms given first their also late diagnosis (two patients were diagnosed beyond the first week of life) and their anatomy, since all had associated septal defects. However, the worsening clinical condition of some patients made BAS finally necessary. All cases of cardiogenic shock secondary to ductal closure occurred in G2. For the rest of complications, there were no differences between G1 and G2 for the different subtypes of TGA. Preoperative ECMO was not required in any case.

Cardiac surgery and postoperative clinical course

Distribution of coronary anomalies that may difficult ASO, as single coronary artery and/or intramural course, were similarly distributed in both groups (10.2% in G1, and 13.6% in G2, $p = 0.52$). Table 1 shows examined variables regarding the immediate postoperative period. Need for ECMO or ICU stay were similar in simple and complex TGA, and both in G1 and G2. Similarly, we did not observe differences in the rate of reoperations between the different subtypes of TGA regarding the time at diagnosis.

Table 1. Analysed variables related to perioperative management and clinical course regarding anatomical subtype of TGA and the time at diagnosis.

Type of TGA	Simple TGA, N = 101			Complex TGA, N = 53		
	G1 N = 53	G2 N = 48	p values	G1 N = 35	G2 N = 18	p values
Preoperative clinical status and management						
PgE ₁ therapy	53 (100)	48 (100)	–	35 (100)	15 (83.3)	0.01
Age at PgE ₁ therapy onset, h	1	34.3 ± 122.3	0.06	1	73.5 ± 182.8	0.15
PgE ₁ in the first 48 h after birth	53 (100)	40 (83.3)	0.002	35 (100)	11 (73.3)	0.001
BAS	49 (92.5)	46 (95.8)	0.47	26 (74.3)	14 (77.8)	0.78
Age at BAS, h	3.7 ± 2.1	57.1 ± 137.1	0.01	5.5 ± 9	190.3 ± 239.3	0.013
BAS in the first 48 h after birth	49 (100)	31 (67.4)	<0.001	25 (96.2)	5 (35.7)	<0.001
Cardiogenic shock due to ductal constriction	0	3 (6.3)	0.06	0	3 (16.7)	0.013
Inotropic therapy	11 (20.8)	13 (27.1)	0.47	8 (22.9)	5 (27.8)	0.69
Cardiac arrest	0	3 (6.3)	0.07	2 (5.7)	1 (5.6)	0.98
Cerebral complications	2 (3.8)	3 (6.3)	0.57	0	1 (5.6)	0.16
Postoperative clinical course						
Postoperative ECMO	5 (9.4)	1 (2.1)	0.12	5 (14.3)	2 (11.1)	0.75
Cardiac arrest	7 (13.2)	3 (6.3)	0.15	6 (17.1)	3 (16.7)	0.97
Cerebral complications	3 (5.7)	1 (2.1)	0.34	2 (5.7)	1 (5.6)	0.98
Reoperation in the first month after surgery	2 (3.8)	1 (2.1)	0.62	1 (2.9)	2 (11.1)	0.22
Postoperative ICU stay, days	9.9 ± 12.4	8.5 ± 7.5	0.55	9.7 ± 4.9	12.8 ± 13.3	0.45
Global postoperative stay, days	15.8 ± 14.6	11.7 ± 8.9	0.15	15.9 ± 7.2	17.9 ± 16	0.58

Values are presented as frequency (%) or mean ± SD. TGA: transposition of the great arteries; G1: prenatal diagnosis; G2: postnatal diagnosis; BAS: balloon atrial septostomy; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ICU: intensive care unit; PgE₁: prostaglandin E₁; SD: standard deviation. Bold values are statistically significant.

Table 2. Relationship between mortality and the time of onset of prostaglandin E₁ therapy and BAS for the whole group and the main anatomical subtypes of TGA.

Type of TGA	Mortality					
	PgE ₁ in the first 48 h after birth ^a			PgE ₁ and BAS in the first 48 h after birth ^b		
	Yes	No	p values	Yes	No	p values
All TGA	8/139 (5.8)	2/12 (16.7)	0.15	4/110 (3.6)	6/25 (24)	<0.001
Simple TGA	2/93 (2.6)	2/8 (25)	0.001	1/80 (1.3)	3/15 (20)	0.001
Complex TGA	6/46 (13)	0/4	0.44	3/30 (10)	3/10 (30)	0.13

Values are presented as frequency (%). TGA: transposition of the great arteries; PgE₁: prostaglandin E₁; BAS: balloon atrial septostomy.

^aThree patients with complex TGA, did not receive PgE₁ therapy.

^b19 patients did not require BAS (6 with simple TGA and 13 with complex TGA).

Bold values are statistically significant.

Mortality

The hospital mortality rate for the whole group was 7.1%. This rate was higher for complex than for simple TGA (13.2% vs. 4%, $p = 0.034$). All deaths were within the immediate postoperative period and were distributed equally over the study period.

The relationship between the hospital mortality for the whole group and the major subtypes of TGA with the onset of PgE₁ infusion or the BAS in the first 48 h after birth is shown in Table 2. There was a significant higher mortality for the whole group as well as for simple TGA when such therapies were implemented beyond such period, but not for complex TGA.

The mortality rate according to the anatomical subtype of TGA and the prenatal or postnatal detection is shown in Table 4 (S2). This mortality rate was similar between G1 and G2 for all categories. However, in G1, the mortality rate was higher in complex forms compared to those with simple TGA (14.3% vs. 1.9%, $p = 0.02$). These differences were not observed in G2 (11.1% vs. 6.3%, $p = 0.51$). Among complex forms of TGA, the

mortality rate was higher for those with associated VSD plus CoAo compared to those only with VSD, and the differences were significant in G2 (33.3% vs. 0%, $p = 0.034$), but not in G1 (30% vs. 8%, $p = 0.093$). All cases of mortality, both in G1 and G2, are shown in Table 5 (S3). They were mainly associated with left ventricular failure and/or myocardial ischaemia. Intramural course and/or single coronary artery were present in one of the four deaths with simple TGA (25%), and in two of the seven deaths with complex TGA (28.6%). However, none of the cerebral complications occurred in patients with coronary artery anomalies.

Discussion

The potential importance of an adequate neonatal management on the outcome of the newborn with TGA has prompted the interest in studying the impact of prenatal diagnosis on such results, an issue further facilitated by the low prevalence of associated

congenital anomalies, making this condition to have a rather uniform presentation.

This article shows the results of one of the largest single institution-based cohort studies of neonates with prenatally and postnatally diagnosed TGA. Our overall mortality rate was 7.1% for the whole group of TGA, 3.9% for simple TGA, and 13.2% for complex forms. All these figures correlate well with recent data, which have ranged between 6.5–8.7%, 3.7–12.7%, and 12–27%, respectively [2,11,16,20–22]. In contrast with the study published by Bonnet et al. 1999 [11], a single-centre study similar to ours, we could not establish a correlation between prenatal diagnosis and neonatal mortality or perioperative morbidity.

There were certainly significant differences in the rate of deliveries in tertiary care centres between the prenatal and the postnatal diagnostic groups, and this was accompanied by a significant more common administration of PgE₁ in the first 48 h after birth, and a more precocious performance of BAS in both subtypes of TGA in G1. However, these issues were not reflected in the rate of preoperative or postoperative complications between both groups with the exception of cardiogenic shock due to ductal closure, which was more common among patients with complex TGA not diagnosed prenatally. The final consequence is that we could not demonstrate a significant benefit of the prenatal diagnosis on the mortality of TGA once the patient is admitted to the Hospital, neither when taken all TGA as a whole nor when considering the different anatomical subtypes. These results are of particular importance in simple TGA, since given its anatomy, is the subtype more prone to benefit from an early diagnosis, especially in foetal life, as it facilitates the neonatal management immediately after birth in an appropriate centre. Although the mortality seen among patients with simple TGA diagnosed postnatally was threefold higher to that observed in patients diagnosed prenatally, these differences did not reach statistical significance. Nonetheless, it is possible that, as more patients are recruited, this threshold can be reached. Our results correlate well with other studies recently published show that the prenatal detection of TGA seems not to have a significant impact on perioperative clinical status and mortality in newborns admitted to the Hospital and who undergo ASO [6,15].

In our series, and accordingly to previous studies, PgE₁ therapy of late onset and/or BAS beyond 48 h of life are important predictors of mortality in simple TGA, which is especially relevant in patients not diagnosed prenatally [14,16]. In fact, all deaths in G2 occurred in patients first receiving PgE₁ and BAS beyond 48 h of life. However, we could not

demonstrate any overall deleterious impact of such late intervention in patients of G2 compared with those of G1. A likely explanation for these results is that many neonatologists in our country may opt for administering PgE₁ as soon as the clinical condition of any newborn begin to worsen and a cyanotic CHD is suspected. Two data support this statement: firstly, the infusion of PgE₁ was initiated in most patients with simple TGA not diagnosed prenatally in the first 48 h after birth, when the newborn is still in the Hospital. Secondly, in all deaths of simple TGA diagnosed postnatally, the conventional management (PgE₁ and BAS) was not implemented within this period. This prompt intervention may avoid further deterioration of these patients and may contribute to the lack of differences in mortality seen between G1 and G2. Therefore, although the prenatal detection of TGA may improve the early management of affected newborns, especially for the simple type [11,23], we believe that this early PgE₁ infusion in prenatally undiagnosed patients precludes obtaining differences in mortality. This early postnatal recognition of critical cardiac defects may be further facilitated by the implementation of pulse oximetry screening, which may minimise the risk of discharging home the undiagnosed neonates [24].

We acknowledge several limitations in this study. Firstly, its retrospective nature. Secondly, this is not a population-based registry and we have not included possible “hidden” deaths occurring either *in utero* or in infants with unrecognised TGA before reaching hospital care. This may contribute to our lack of preoperative mortality, especially in cases of simple TGA, which has reported to affect 1.5% of patients [6]. The registration of these possible “hidden” deaths is very difficult and this may explain why most studies addressing the impact of prenatal diagnosis of TGA also have this same shortcoming [11,12,14,16]. Finally, we have not analysed other important indicators of morbidity such as the neurodevelopmental outcome, which can also be influenced by the prenatal diagnosis by decreasing preoperative morbidity [14,25].

In conclusion, initiation of adequate measures in the first 48 h after birth is essential to reduce the mortality in patients with TGA, especially with the simple form. This can be provided either by prenatal diagnosis or by early neonatal clinical suspicion. Although in our series the prenatal diagnosis of TGA was associated with an earlier implementation of such measures, this was not accompanied by a significant reduction in mortality or in morbidity, nor for the whole group of TGA nor for the different subtypes, since most undiagnosed patients were early properly managed after birth. Therefore, for simple TGA both prenatal

diagnosis and early paediatric clinical suspicion of undiagnosed neonates play an essential role to reduce the potential mortality of this condition. However, this benefit was not observed in patients with complex TGA, where the prognosis mainly relies in the complexity of the defect, especially if CoAo is present.

Disclosure statement

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article

References

- Parezanović V, Mrdjen M, Illić S, et al. Mid-term results after complete surgical correction of transposition of the great arteries. *Srp Arh Celok Lek* 2014;142:306–13.
- Turon A, Riverola A, Moreno J, et al. Characteristics and outcomes of transposition of great arteries in the neonatal period. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:114–19.
- Tobler D, Williams WG, Jegatheeswaran A, et al. Cardiac outcomes in young adult survivors of the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:58–64.
- Galindo A, Mendoza A, Arbues J, et al. Conotruncal anomalies in fetal life: accuracy of diagnosis, associated defects and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:55–60.
- Soongswang J, Adatia I, Newman C, et al. Mortality in potential arterial switch candidates with transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:753–7.
- Escobar MC, Freud LR, Bueno A, et al. Prenatal diagnosis of transposition of the great arteries over a 20-year period: improved but imperfect. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:678–82.
- Blyth M, Howe D, Gnanapragasam J, et al. The hidden mortality of transposition of the great arteries and survival advantage provided by prenatal diagnosis. *BJOG* 2008;115:1096–100.
- Garne E, Loane MA, Nelen V, et al. Survival and health in liveborn infants with transposition of great arteries—a population-based study. *Congenit Heart Dis* 2007;2:165–9.
- Brown KL, Ridout DA, Hoskote A, et al. Delayed diagnosis of congenital heart disease worsens preoperative condition and outcome of surgery in neonates. *Heart* 2006;92:1298–302.
- Marek J, Tomek V, Skovránek J, et al. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart* 2011;97:124–30.
- Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999;99:916–18.
- Fuchs IB, Müller H, Abdul-Khaliq H, et al. Immediate and long-term outcomes in children with prenatal diagnosis of selected isolated congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:38–43.
- Khoshnood B, de Vigan C, Vodovar V, et al. Trends in antenatal diagnosis, pregnancy termination and perinatal mortality in infants with congenital heart disease: evaluation in the general population of Paris 1983–2000. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:455–64.
- Bartlett JM, Wypij D, Bellinger DC, et al. Effect of prenatal diagnosis on outcomes in D-transposition of the great arteries. *Pediatrics* 2004;113:335–40.
- Debost A, Ouchchane L, Francannet C, et al. Impact of prenatal diagnosis on the outcome of patients with a transposition of great arteries: A 24-year population-based study. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2016;106:178–84.
- van Velzen CL, Haak MC, Reijnders G, et al. Prenatal detection of transposition of the great arteries reduces mortality and morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:320–5.
- Domínguez P, Mendoza A, Herraiz I, et al. Transposition of the great arteries in fetal life: accuracy of diagnosis and short-term outcome. *Fetal Diagn Ther* 2016;40:268–76.
- Rychik J, Ayres N, Cuneo B, et al. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:803–10.
- Lacour F. Arterial switch operation with ventricular septal defect repair and aortic arch reconstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19:245–8.
- Raboison MJ, Samson C, Ducreux C, et al. Impact of prenatal diagnosis of transposition of the great arteries on obstetric and early postnatal management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;142:18–22.
- Tometzki AJ, Suda K, Kohl T, et al. Accuracy of prenatal echocardiographic diagnosis and prognosis of fetuses with conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1696–701.
- Paladini D, Rustico M, Todros T, et al. Conotruncal anomalies in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:241–6.
- Bartos M, Lannering K, Mellander M. Pulse oximetry screening and prenatal diagnosis play complementary roles in reducing risks in simple transposition of the great arteries. *Acta Paediatr* 2015;104:557–65.
- Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, et al. Functional limitations in young children with congenital heart defects after cardiac surgery. *Pediatrics* 2001;108:1325–31.
- Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, et al. Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *J Pediatr* 2002;141:51–8.

Table 3 (S1). Characteristics of the study population regarding the time at diagnosis.

Variable	G1	G2	P
	n = 88 (57.1)	n = 66 (42.9)	
Simple TGA	53 (60.2)	48 (72.7)	0.11
Complex TGA	35 (39.8)	18 (27.3)	0.11
Maternal age, years	31.6 ± 4.4	32.2 ± 4.8	0.48
Women primarily attending our hospital	17 (19.3)	5 (7.6)	0.06
Women referred from their local hospitals	71 (80.7)	-	-
Newborns referred from a different centre	-	60 (90.9)	-
Gestational age at diagnosis, weeks	24.1 ± 6.2	-	-
Postnatal age at diagnosis, days	-	5.1 ± 19.2	-
Dichorionic twin pregnancy	2 (2.3)	5 (7.6)	0.12
Gender, male	56 (63.6)	46 (69.7)	0.43
Birth in a tertiary care centre	88 (100)	6 (9.1)	<0.001
Gestational age at birth, weeks	39.2 ± 1.4	39.1 ± 1.9	0.67
Mode of delivery, cesarean section	26 (29.5)	12 (18.2)	0.11
Birth weight, kg	3.2 ± 0.5	3.2 ± 0.6	0.96
Apgar test 5 minutes < 7	4 (4.5)	4 (6.1)	0.68

G1, prenatal diagnosis; G2, postnatal diagnosis. Values are presented as frequency (%) or mean ± SD. TGA, transposition of the great arteries; SD, standard deviation.

Table 4 (S2). Comparison of mortality rate according to the anatomical subtype of transposition of the great arteries and the time at diagnosis (prenatally vs. postnatally).

Type of TGA	N	Mortality		p
		G1	G2	
All TGA	154	6/88 (6.8)	5/66 (7.6)	0.86
Simple TGA	101	1/53 (1.9)	3/48 (6.3)	0.26
Complex TGA	53	5/35 (14.3)	2/18 (11.1)	0.75
- TGA + VSD	37	2/25 (8)	0/12	0.31
- TGA + VSD + CoAo	16	3/10 (30)	2/6 (33.3)	0.89

Data are given as frequency (%). TGA, transposition of the great arteries; G1, prenatal diagnosis; G2, postnatal diagnosis; VSD, ventricular septal defect; CoAo, coarctation of the aorta.

Table 5 (S3). Detailed cases of mortality in both groups (prenatal and postnatal diagnosis).

Variable	Type of TGA	G1			G2	
		Simple TGA N=1 (1.9%)	TGA + VSD N=2 (8%)	TGA + VSD + CoAo N=3 (30%)	Simple TGA N=3 (6.3%)	TGA + VSD + CoAo N=2 (33.3%)
Age at diagnosis, hours	-	-	-	-	7, 50, 120	6, 720
PgE ₁ in the first 48 hours age	1 (100)	2 (100)	3 (100)	1 (33.3)	1 (50)	
PgE ₁ and BAS in the first 48 hours age	1 (100)	1 (50)	2 (66.7)	0	0	
Cardiogenic shock due to ductal constriction	0	0	0	2 (66.7)	1 (50)	
Cerebral complications	0	1 (50)	0	1 (33.3)	1 (50)	
Single and/or intramural coronary artery	1 (100)	1 (50)	1 (33.3)	0	0	

Values are presented as frequency (%). G1, prenatal diagnosis; G2, postnatal diagnosis; TGA, transposition of the great arteries; VSD, ventricular septal defect; CoAo, coarctation of the aorta; PgE₁, prostaglandin E₁; BAS, balloon atrial septostomy.

6.- CONCLUSIONES

6.1.- La mortalidad hospitalaria en los pacientes con TGA se encuentra en torno al 7% y se relaciona principalmente con la presencia de isquemia y/o disfunción miocárdica.

6.2.- Esta mortalidad es significativamente mayor en los casos con otras lesiones cardíacas asociadas (13%) que en la TGA-SI (2-4%).

6.3.- El diagnóstico prenatal de TGA y del subtipo anatómico de la misma puede realizarse con un alto grado de precisión, que permite transmitir un consejo prenatal adecuado a las familias.

6.4.- Esta precisión diagnóstica es mayor conforme avanza la gestación. En un 10% de los casos se producen prenatalmente cambios significativos del diagnóstico y, por ello, es recomendable realizar en todos los casos un seguimiento ecográfico prenatal hasta el nacimiento.

6.5.- Es fundamental la inclusión del estudio de los tractos de salida en la exploración ecocardiográfica fetal, dada la normalidad del plano de 4 cámaras en la mayor parte de los fetos con TGA.

6.6.- En un 6% de los fetos diagnosticados de TGA existe alguna discrepancia con el diagnóstico posnatal que supone una modificación en el manejo del recién nacido y, por tanto, puede influenciar el pronóstico.

6.7.- En nuestra experiencia, el estudio fetal de la disposición espacial de los grandes vasos en la TGA no resulta de utilidad para predecir la existencia de posibles anomalías coronarias que empeoren el pronóstico de la cardiopatía.

6.8.- En los pacientes con TGA parece existir cierta predisposición a la aparición de HAP, una complicación grave que puede presentarse a lo largo del seguimiento de pacientes intervenidos con *switch* arterial neonatal, incluso en ausencia de lesiones cardíacas residuales postquirúrgicas. El curso clínico suele ser muy agresivo. Es fundamental realizar una vigilancia estricta para detectar y tratar de forma intensiva esta entidad.

6.9.- No existen diferencias de mortalidad entre los pacientes con TGA diagnosticados pre- y postnatalmente cuando el manejo médico especializado del paciente se inicia en las primeras 48 horas de vida, cuando el recién nacido aún se encuentra hospitalizado. Más allá de los primeros 2 días de vida, el inicio tardío del tratamiento aumenta la mortalidad, fundamentalmente en los casos de TGA-SI, no observando estas diferencias en los casos de TGA compleja.

6.10.- El inicio precoz de las medidas terapéuticas adecuadas en el recién nacido con sospecha de cardiopatía cianósante y la detección prenatal de la TGA mediante ecocardiografía son factores que pueden condicionar una mejoría de los resultados, fundamentalmente en los casos de TGA-SI, al permitir un tratamiento especializado precoz.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gómez E, Tejero MA, Merino C, Casares J. Transposición de las grandes arterias. Doble salida del ventrículo derecho. En: Albert DC. Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas del niño y del adolescente. Spain: CTO editorial; 2015; 303-10.
- 2.- Paladini D, Volpe P. Complete transposition of the great arteries (TGA). En: Paladini D, Volpe P. Ultrasound of congenital anomalies: differential diagnosis and prognostic indicators. London: Informa Health Care; 2007; 171-3.
- 3.- Turon A, Riverola A, Moreno J, Bartrons J, et al. Characteristics and outcomes of transposition of great arteries in the neonatal period. Rev Esp Cardiol 2014; 67: 114–19.
- 4.- van Velzen CL, Haak MC, Reijnders G, Rijlaarsdam ME, et al. Prenatal detection of transposition of the great arteries reduces mortality and morbidity. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 320–5.
- 5.- Raboisson MJ, Samson C, Ducreux C, Rudigoz RC, et al. Impact of prenatal diagnosis of transposition of the great arteries on obstetric and early postnatal management. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 142: 18–22.
- 6.- Paladini D, Rustico M, Todros T, Palmieri S, et al. Conotruncal anomalies in prenatal life. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8: 241–6.
- 7.- Garne E, Stoll C, Clementi M. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease by ultrasound: experience from 20 European registries. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 17: 386-91.
- 8.- Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 6-11.

- 9.- Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1890-900.
- 10.- Escobar MC, Freud LR, Bueno A, Brown DW, et al. Prenatal diagnosis of transposition of the great arteries over a 20-year period: improved but imperfect. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 678–82.
- 11.- Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, Souza LC, et al. Anatomic correction of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72: 364–370.
- 12.- Goor DA, Edwards JE. The spectrum of transposition of the great arteries: with specific reference to developmental anatomy of the conus. *Circulation* 1973; 48: 406-15.
- 13.- Aparato cardiovascular: Desarrollo prenatal final del corazón y de los grandes vasos. Moore KL PT. *Embriología Clínica*. México: McGraw-Hill Interamericana; 1999; 376-403.
- 14.- Pasquali SK, Hasselblad V, Li JS, Kong DF, et al. Coronary artery pattern and out- come of arterial switch operation for transposition of the great arteries: a meta-analysis. *Circulation* 2002; 106: 2575–2580.
- 15.- Maeno YV, Kamenir SA, Sinclair B, Van Der Velde ME, et al. Prenatal features of ductus arteriosus constriction and restrictive foramen ovale in d-transposition of the great arteries. *Circulation* 1999; 99: 1209–1214.
- 16.- García JA, Montero C, Martínez AI, Romero A, et al: Risk factors associated with arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 815–821.
- 17.- Rudolph A. Aortopulmonary transposition. En: *Congenital diseases of the heart*. USA: Wiley-Blackwell editorial; 2009; 465-505.
- 18.- Yehya A, Lyle T, Pernetz MA, McConnell ME, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with prior atrial switch procedure for d-transposition of great arteries (dTGA). *Int J*

Cardiol. 2010; 143:27–35.

19.- Kurth CD, Steven JL, Montenegro LM, Watzman HM, et al. Cerebral oxygen saturation before congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 187–92.

20.- Allan L, Benacerraf B, Copel JA, Carvalho JS, et al. Isolated major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 370-9.

21.- Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S. The complete three-vessel view in prenatal detection of congenital heart defects. *Prenat Diagn* 2010; 30: 23-9.

22.- Bennasar M, Gómez O, Bartrons J. Transposición de grandes vasos. En: Galindo, Gratacós, Martínez. *Cardiología Fetal.* Spain: Marbán editorial; 2015; 357-67.

23.- Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:27.

24.- Bennasar M, Gómez O, Bartrons J. Transposición de grandes vasos. En: Galindo A, Gratacós E, Martínez JM: *Cardiología Fetal.* Madrid, Marban; 2015; 357–367.

25.- Landis BJ, Levey A, Levasseur SM, Glickstein JS, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease and birth outcomes. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 597–605.

26.- McMahon CJ, el Said HG, Feltes TF, Watrin CH, et al. Preoperative identification of coronary arterial anatomy in complete transposition, and outcome after the arterial switch operation. *Cardiol Young* 2002; 12: 240–247.

27.- Pasquini L, Sanders SP, Parness IA, Wernovsky G, et al. Coronary echocardiography in 406 patients with d-loop transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 763–768.

28.- Jatene A, Fontes V, Paulista P, Souza LC, et al. Anatomic correction of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976; 72: 364–70.

29.- Lacour F. Arterial switch operation with ventricular septal defect repair and aortic arch reconstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 19: 245–8.

- 30.- Khairy P, Clair M, Fernandes SM, et al. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Circulation*. 2013; 127(3): 331–9.
- 31.- Lalezari S, Bruggemans EF, Blom NA, Hazekamp MG. Thirty-year experience with the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92(3): 973–9.
- 32.- Fricke TA, d'Udekem Y, Richardson M, Thuys C, et al. Outcomes of the arterial switch operation for transposition of the great arteries: 25 years of experience. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 139–145.
- 33.- Parezanović V, Mrdjen M, Illić S, Vulićević I, et al. Mid-term results after complete surgical correction of transposition of the great arteries. *Srp Arh Celok Lek* 2014; 142: 306–313.
- 34.- Wong SH, Finucane K, Kerr AR, O'Donnell C, et al. Cardiac outcome up to 15 years after the arterial switch operation. *Heart Lung Circ* 2008; 17: 48–53.
- 35.- Villafañe J, Lantin-Hermoso MR, Bhatt AB, Tweddell JS, et al. D-transposition of the great arteries: the current era of the arterial switch operation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 5; 64(5): 498-511.
- 36.- Sarris GE, Balmer C, Bonou P, Comas JV, et al. Clinical guidelines for the management of patients with transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *Cardiol Young*. 2017 Apr; 27(3): 530-569.
- 37.- Losay J, Touchot A, Serraf A, Litvinova A, et al. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation* 2001; 104 (12 Suppl 1): I121-6.
- 38.- Raju V, Burkhart HM, Durham LA III, Eidem BW, et al. Reoperation after arterial switch: a 27-year experience. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 2105–2112.
- 39.- Lim HG, Kim WH, Lee JR, Kim YJ. Long-term results of the arterial switch operation for ventriculo-arterial discordance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 325–334.

- 40.- Massoudy P, Baltalarli A, de Leval MR, Cook A, et al. Anatomic variability in coronary arterial distribution with regard to the arterial switch procedure. *Circulation* 2002; 106: 1980–1984.
- 41.- Paladini D, Volpe P, Sglavo G, Vasallo M, et al. Transposition of the great arteries in the fetus: assessment of the spatial relationships of the arterial trunks by four-dimensional echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 271–276.
- 42.- Prifti E, Crucean A, Bonacchi M, Bernabei M, et al. Early and long term outcome of the arterial switch operation for transposition of the great arteries: predictors and functional evaluation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 22: 864–73.
- 43.- Cordina R, Celermajer D. Late-onset pulmonary arterial hypertension after a successful atrial or arterial switch procedure for transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31: 238–41.
- 44.- Sreeram N, Petros A, Peart I, Arnold R. Progressive pulmonary hypertension after the arterial switch procedure. *Am J Cardiol.* 1994; 73: 620–1.
- 45.- Torres M, Coserría JF, Gavilán JL. Late development of pulmonary arterial hypertension after arterial switch for transposition of the great arteries. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65: 1064–5.
- 46.- Rivenes M, Grifka RG, Feltes TF. Development of advanced pulmonary vascular disease in D-transposition of the great arteries after the neonatal switch operation. *Tex Heart Inst J.* 1998; 25: 201–5.

