

Temas de actualidad en cardiología 2011

## Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas: del feto al adulto

M. Teresa Subirana<sup>a,\*</sup>, José M. Oliver<sup>b</sup>, José M. Sáez<sup>c</sup> y José L. Zunzunegui<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adolescente y Adulto Vall d'Hebron-Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>b</sup>Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto, Hospital La Paz, Madrid, España

<sup>c</sup>Unidad de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>d</sup>Unidad de Cardiología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

**Palabras clave:**

Cardiopatías congénitas  
Cardiología pediátrica  
Cardiología fetal  
Trasplante cardiaco

**RESUMEN**

Presentamos una revisión de algunos de los artículos más significativos publicados en el área de las cardiopatías congénitas y la cardiología pediátrica durante 2010 y hasta septiembre de 2011, con especial interés en los relacionados con los cambios demográficos que se han producido en esta población y con la necesidad de realizar la transición de estos pacientes desde los servicios de cardiología pediátrica a los de adulto. Ello ha dado lugar a la aparición de nuevas áreas de interés, como el embarazo en mujeres con una cardiopatía congénita y el papel que los factores genéticos pueden tener en la etiología y la transmisión de determinadas anomalías. Asimismo, y con el objetivo de precocidad diagnóstica y, de ser posible, terapéutica, se revisan algunos artículos relacionados con la cardiología fetal. Seguidamente se mencionan las nuevas aportaciones en el síndrome de Eisenmenger y las arritmias, así como en técnicas de imagen, cateterismo intervencionista y trasplante cardiaco; finalmente se alude a la nueva versión de las guías de práctica clínica sobre el manejo del paciente adulto con una cardiopatía congénita y a la recientemente publicada guía sobre el embarazo de mujeres con cardiopatía, ambas procedentes de la Sociedad Europea de Cardiología.

### Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult

**ABSTRACT**

This article contains a review of some of the most important publications on congenital heart disease and pediatric cardiology that appeared in 2010 and up until September 2011. Of particular interest were studies on demographic changes reported in this patient population and on the need to manage the patients' transition from the pediatric to the adult cardiology department. This transition has given rise to the appearance of new areas of interest: for example, pregnancy in women with congenital heart disease, and the effect of genetic factors on the etiology and transmission of particular anomalies. In addition, this review considers some publications on fetal cardiology from the perspective of early diagnosis and, if possible, treatment. There follows a discussion on new contributions to Eisenmenger's syndrome and arrhythmias, as well as on imaging techniques, interventional catheterization and heart transplantation. Finally, there is an overview of the new version of clinical practice guidelines on the management of adult patients with congenital heart disease and of recently published guidelines on pregnancy in women with heart disease, both produced by the European Society of Cardiology.

**Keywords:**

Congenital heart disease  
Pediatric cardiology  
Fetal cardiology  
Heart transplantation

## INTRODUCCIÓN

Presentamos una revisión de algunos de los artículos más importantes sobre cardiopatías congénitas (CC) y cardiología pediátrica publicados en 2010 y hasta septiembre de 2011. De particular interés son los artículos que tratan sobre los cambios demográficos producidos en esta población, así como sobre la necesidad de hacer el proceso

de transición de estos pacientes de los servicios de cardiología pediátrica a los de adultos, con la aparición de nuevas áreas de interés, como el embarazo de mujeres con CC o el papel que los factores genéticos pueden tener en la etiología y la transmisión de ciertas anomalías. Además, con el objetivo de un diagnóstico y, de ser posible, un tratamiento precoces, se revisan algunos artículos relacionados con la cardiología fetal. A continuación se describen algunos nuevos aportes

\*Autor para correspondencia: Torrent de la Verdaguera 3, 08110 Montcada-Reixac, Barcelona, España.

Correo electrónico: msubiranad@santpau.cat (M.T. Subirana).

## Abreviaturas

AV: auriculoventricular.  
BAVC: bloqueo AV completo.  
CC: cardiopatía congénita.  
CF: clase funcional de la *New York Heart Association*.  
DAI: desfibrilador automático implantable.  
VD: ventrículo derecho.

científicos para el síndrome de Eisenmenger (SE) y las arritmias, así como en técnicas de imagen, el cateterismo intervencionista y el trasplante cardiaco. Finalmente, se revisa la nueva versión de las guías clínicas sobre el tratamiento de pacientes adultos con cardiopatías congénitas y las guías recientemente publicadas sobre el embarazo de mujeres con cardiopatía, ambas de la Sociedad Europea de Cardiología.

## ESTUDIOS DEMOGRÁFICOS

La incidencia de CC al nacimiento sigue siendo materia de cuestión, pero su conocimiento es esencial para la planificación de los recursos sanitarios. Recientemente se han publicado los datos de la *European Surveillance of Congenital Anomalies*, un registro poblacional realizado en 16 países de Europa que cubre una población de 3,3 millones de nacimientos<sup>1</sup>. La incidencia total de CC fue del 0,8%, de los cuales el 3,6% fueron muertes perinatales y el 5,6%, interrupciones del embarazo por anomalía fetal grave. En conjunto, el 20% de las CC y el 40% de las CC graves se diagnosticaron prenatalmente.

Los avances en cardiología y cirugía cardiaca pediátrica han condicionado un cambio en la prevalencia de las CC en la edad adulta. Moons et al<sup>2</sup> han analizado la proporción de pacientes, nacidos entre 1990 y 1992 en Bélgica, que sobrevivieron hasta los 18 años de edad en comparación con los pacientes nacidos en las décadas previas, en función del tipo de CC. La supervivencia actual hasta los 18 años fue del 89%, comparado con el 81% de los individuos nacidos entre 1970 y 1974, el 82% de los nacidos entre 1975 y 1984 y el 87% de los nacidos entre 1985 y 1989 ( $p < 0,001$ ). La supervivencia total fue  $> 96\%$  en CC simples, pero  $< 90\%$  en la coartación aórtica (89%), la tetralogía de Fallot (T4F) (78%), la transposición (71%), el ventrículo único (49%) y el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (SCIH) (7,5%). No hubo diferencia significativas entre periodos en pacientes con CC simples, pero hubo un aumento progresivo de la supervivencia en CC moderadas ( $p < 0,0006$ ) y complejas ( $p < 0,0002$ ).

Un dato notable es que la tasa de mortalidad en CC está disminuyendo progresivamente. Entre 1979 y 1997, la mortalidad ajustada por edad relacionada con CC había disminuido en Estados Unidos en un 39%. Esta tendencia se ha mantenido en los últimos años y entre 1999 y 2006 la tasa de mortalidad se ha reducido en otro 24%<sup>3</sup>. Partiendo de una tasa de mortalidad de 2,5/100.000 habitantes en 1979, se redujo a 1,9/100.000 en 1997 y a 1,2/100.000 en 2006. La disminución de la mortalidad es mucho más notable en cardiopatías complejas como T4F, transposición y canal auriculoventricular (AV) completo.

Lo que ha ocurrido es una desviación de la mortalidad desde el niño hacia el adulto<sup>4</sup>. La proporción de muertes en la infancia disminuyó marcadamente entre 1987 y 2005 en la población de Quebec, con una reducción en mortalidad que excedía la de la población general. La distribución de la edad de muerte cambió de un patrón bimodal (con un alto pico inicial en el primer año de vida y un segundo pico más bajo durante la edad adulta) a un patrón unimodal siguiendo una distribución similar a la de la población general. De nuevo, estos cambios son mucho más evidentes en CC complejas. En estos pacientes, la mediana de la edad de muerte aumentó desde los 2 años entre 1987 y 1993 a los 23 años entre 1999 y 2005 ( $p < 0,001$ ).

Estos estudios están basados en análisis poblacionales que utilizan bases de datos administrativas, pero cuyos registros de mortalidad son imprecisos<sup>5</sup>; se necesitan registros clínicos que recojan de forma más adecuada la mortalidad y el modo de muerte de los pacientes con CC. El registro holandés CONCOR<sup>6</sup> comenzó en 2001, y hasta 2010 se ha incluido aproximadamente a 12.000 pacientes con CC mayores de 18 años. Durante este periodo, la mortalidad total fue de 8/1.000 pacientes-año. Obviamente, la edad fue un predictor de mortalidad, pero había un exceso de mortalidad respecto a la población general, en todos los grupos de edad y particularmente entre los más jóvenes. La causa de muerte fue cardiovascular en el 77% de los casos, con la insuficiencia cardiaca (26%) y la muerte súbita (19%) como principales modos de muerte. Los principales predictores de mortalidad fueron la gravedad de la CC, el número de intervenciones y el número de complicaciones, como endocarditis, arritmias auriculares o ventriculares, trastornos de la conducción, infarto de miocardio o hipertensión pulmonar (HP).

En el último año se han publicado dos importantes marcadores de mortalidad en la población adulta con CC. En un estudio<sup>7</sup>, la hiponatremia, definida como una concentración de sodio  $< 136$  mmol/l, identificó a pacientes con triple riesgo de muerte; esta relación fue independiente de la edad, cirugía previa, clase funcional (CF) de la *New York Heart Association* (NYHA), función del ventrículo sistémico, concentración sérica de creatinina y uso de diuréticos (*hazard ratio* [HR] ajustada = 2,82; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,72-4,63;  $p < 0,0001$ ). En otro estudio del mismo grupo<sup>8</sup>, se analizó la relación entre los péptidos natriuréticos cerebral y auricular y el riesgo de muerte a medio plazo. Ambos péptidos fueron fuertes marcadores de mortalidad (respectivamente, por cada 100 pg/ml: HR = 1,80; IC95%, 1,38-2,34;  $p < 0,0001$ , y HR = 1,21; IC95%, 1,12-1,32;  $p < 0,0001$ ).

## Transición del niño al adulto

Los estudios demográficos muestran que el número de adultos con CC es ya mayor que el de niños; este aumento es especialmente significativo en CC complejas. Esta avalancha plantea necesidades asistenciales no consideradas hasta ahora<sup>9</sup>. Persiste la controversia sobre si se debe planear estas necesidades asistenciales en un medio pediátrico, para adultos o compartido<sup>10</sup>, pero hay amplio acuerdo sobre la necesidad de realizar programas de transición desde el ambiente pediátrico al adulto. Recientemente, la *American Heart Association* ha elaborado una guía clínicas de cómo realizar la transición en adolescentes con CC. En este interesante documento, se abordan todas las recomendaciones relacionadas con este tópico<sup>11</sup>. El inicio del proceso depende de las características médicas y del desarrollo de cada individuo, pero se recomienda que comience a partir de los 12 años. Durante la niñez, el paciente debe ir involucrándose progresivamente en discusiones abiertas sobre su diagnóstico, sus medicaciones y sus limitaciones físicas. En la adolescencia, se debe tratar los temas de conducta cardiosaludable y los riesgos del tabaco, alcohol y otras drogas. Los consejos vocacionales y ocupacionales, así como de control de la natalidad, embarazo, genética y pronóstico a largo plazo, deben prolongarse hasta la vida adulta. La tabla 1 resume los tópicos principales que deben conocer los adolescentes y sus familiares antes de abandonar el ambiente pediátrico.

Sin embargo, en niños con CC, la transición a un medio adulto es especialmente complicada por las dificultades de obtener un cuidado especializado de igual calidad que el que obtenían en el ambiente pediátrico. Estudios realizados en Canadá, Estados Unidos, Alemania y Reino Unido han señalado como uno de los problemas principales de la transición el abandono del seguimiento especializado cuando se termina la dependencia del ambiente pediátrico. Estos datos contrastan con los recientemente publicados por el grupo SWITCH de la Universidad de Leuven (Bélgica)<sup>12</sup>. Entre 794 pacientes con CC mayores de 21 años, esos autores registran falta de seguimiento de sólo el 7%, incluido un 2,7% de casos con CC complejas. Las razones que explica-

**Tabla 1**  
Currículum de la transición

Lesiones residuales	Problemas hemodinámicos
	Reconocimiento y respuesta a los síntomas
	Métodos diagnósticos en el seguimiento
	Opciones terapéuticas
Arritmias	Riesgos
	Signos y síntomas
	Métodos de detección
	Opciones terapéuticas
Endocarditis	Riesgos, implicaciones, reconocimiento y respuesta
	Prevención
Anticoncepción y embarazo	Opciones y riesgos de los métodos anticonceptivos
	Riesgos del embarazo para la madre y el feto
	Planificación de embarazos
Cirugía no cardíaca	Riesgos
	Localización y tipo de cirugía
	Conocimientos y habilidades del equipo quirúrgico
Problemas médicos no cardíacos	Acceso a una atención adecuada
Problemas psicosociales	Matrimonio y familia
	Carrera, vocación, educación y empleo
	Seguros de vida y salud
	Ejercicio, pasatiempos y condición física
	Alimentación saludable
	Restricción de sal y líquidos (si necesario)
	Dificultades de aprendizaje
	Ansiedad y depresión
	Comunicación, creatividad y toma de decisiones
	Entrenamiento de las habilidades
Conductas de alto riesgo	
Asertividad, autocuidado y autodefensa	Asertividad, autocuidado y autodefensa
	Decisiones para el final de la vida

Adaptado de Sable et al<sup>11</sup>.

rían este nivel de excelencia pueden ser: a) centralización del seguimiento de las CC; b) localización en el mismo edificio de los programas de adultos y pediátricos; c) compartir la historia clínica, el sistema de información y las bases de datos; d) vigilancia médica que incluye cartas recordatorias de las visitas médicas programadas; e) cobertura sanitaria de toda la población; f) acceso directo de los pacientes al hospital terciario (sin necesidad de orden de asistencia), y g) país pequeño con alta densidad de población y buenas comunicaciones. Excepto esta última condición, las demás características pueden ser similares en nuestro país y deberíamos aprender de estos vecinos comunitarios la manera de conseguir este nivel de excelencia.

## Embarazo

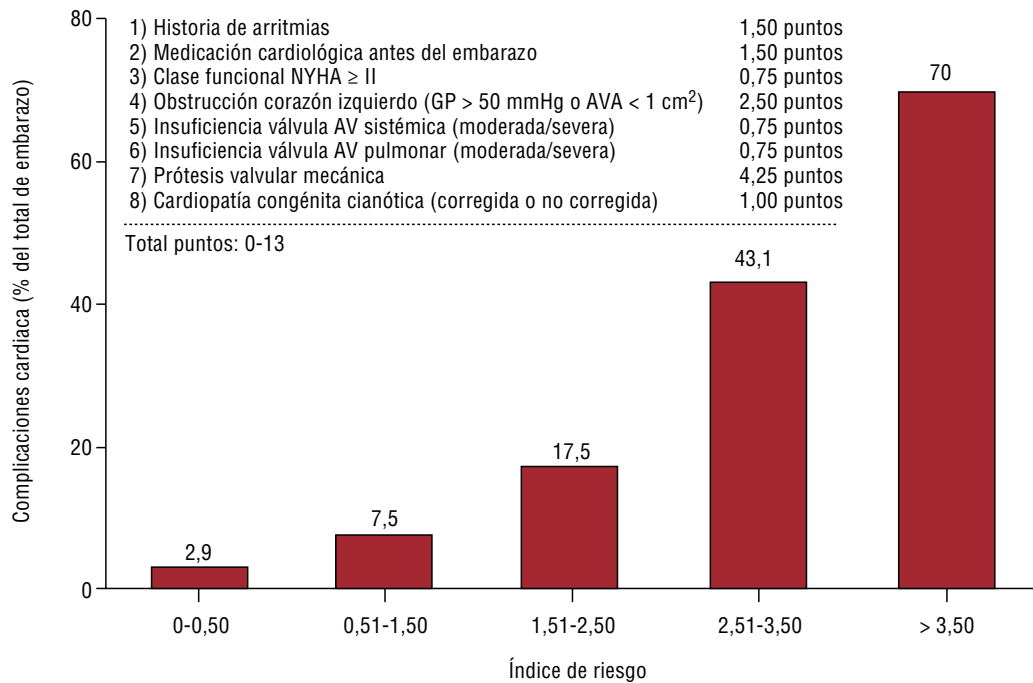
Dados los cambios epidemiológicos, cada vez más mujeres con una CC alcanzan la edad de procrear, lo que introduce la necesidad de valorar y aconsejar sobre el riesgo que pueden comportar el embarazo y el parto. En este contexto, creemos importante resaltar el estudio de Drenthen et al<sup>13</sup>, dirigido específicamente a la búsqueda de

factores predictores de complicaciones ante el embarazo de una mujer con CC. En 2001, Siu et al<sup>14</sup> publicaron un estudio prospectivo y multicéntrico (CARPREG) sobre mujeres con enfermedad cardíaca, no necesariamente congénita, e identificaron una serie de variables previas al embarazo a través de las cuales establecieron una puntuación para calcular el riesgo de complicaciones cardíacas maternas durante o inmediatamente después de una gestación. En el estudio de Drenthen<sup>13</sup>, aunque retrospectivo, se observó que el índice CARPREG sobrevaloraba el riesgo de complicaciones en esta población y elaboraron un nuevo índice de riesgo (IR) (fig. 1) que, si bien precisa de futuras validaciones, no deja de proporcionar información que hay que tener en cuenta. En concordancia con el estudio CARPREG, fueron predictores independientes de complicaciones maternas una CF > II, la presencia de lesiones obstructivas del tracto de salida ventricular izquierdo (TSVI) y antecedentes de arritmias, pero también lo fueron una insuficiencia moderada-grave de la válvula AV sistémica o pulmonar, la presencia de una prótesis mecánica valvular y la existencia de una CC cianótica al nacer (aunque corregida). En cuanto al riesgo en el hijo, factores como el tratamiento farmacológico cardíaco, la existencia de una CC cianótica al nacer y la presencia de una prótesis mecánica valvular se detectaron como nuevos factores de riesgo de complicaciones fetales o neonatales. En cambio, y a diferencia de lo que señalan Siu et al<sup>14</sup>, en el estudio de Drenthen<sup>13</sup> la CF > II y la presencia de cianosis u obstrucción del TSVI no se asociaron con este tipo de complicaciones. En cualquier caso, si bien disponemos de un nuevo IR aplicable a mujeres con una CC, creemos que es importante hacer énfasis en algunas de las limitaciones del estudio: retrospectivo, limitado a mujeres controladas en un centro terciario, ausencia de grupo control, etc., pero especialmente el hecho de que los factores de riesgo detectados dependen de la muestra estudiada; por ejemplo, no haber incluido a mujeres con HP lógicamente comporta la ausencia de dicha variable entre los factores de riesgo observados. Por eso se debe ser cauto antes de dar información en este contexto y no apoyarse únicamente en los IR publicados.

Un tema menos evaluado es la posibilidad de que un embarazo, con la correspondiente sobrecarga hemodinámica mantenida durante unos meses, pueda comportar complicaciones a largo plazo, especialmente cambios estructurales o de la función ventricular. Fue el objetivo del estudio de Balint et al<sup>15</sup> en el que, tras evaluar 405 embarazos en 318 mujeres con una CC y un seguimiento de 2,6 años, se detectó un 12% de complicaciones a largo plazo (> 6 meses posparto). Las más frecuentes fueron las arritmias, seguidas de insuficiencia cardíaca, pero cabe citar que se produjeron 3 muertes, una de ellas a los 2 años de una gestación sin problemas en una paciente con una T4F corregida, con insuficiencia pulmonar (IP) grave y disfunción de ventrículo derecho (VD). Un dato a resaltar es que, aunque la disfunción del ventrículo subpulmonar o la presencia de IP grave no se asociaron a un mayor número de eventos durante la gestación, a largo plazo sí se asociaron. Asimismo, tanto el índice de CARPREG como la presencia de complicaciones durante el embarazo mostraron ser predictores de eventos a largo plazo. En el análisis multivariable, la CF > II o la cianosis, la disfunción del ventrículo sistémico, la disfunción del ventrículo subpulmonar o la IP, la estenosis del TSVI y las complicaciones cardíacas antes o durante la gestación se asociaron a complicaciones tardías. A partir de dichos factores, se diseñó un nuevo IR para complicaciones tardías, cuyo carácter discriminatorio puede observarse en la figura 2.

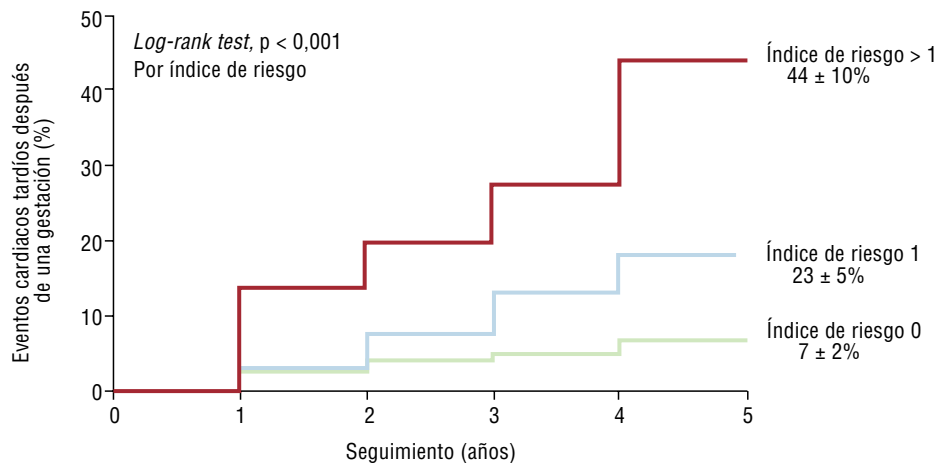
## GENÉTICA

En los últimos años ha habido grandes avances en el campo de la genética molecular y la biología del desarrollo pero, a pesar de estos progresos en la comprensión del desarrollo cardíaco y de la identificación de muchos genes relacionados con este, la etiología fundamental de la mayoría de los casos de CC permanece desconocida. Huang et al<sup>16</sup> han revisado los mecanismos de la morfogénesis cardíaca, sub-



Número de embarazos en riesgo	828	280	126	58	10
Porcentaje del total de la población	63,6	28,1	6,1	1,4	0,8

**Figura 1.** Índice de riesgo modificado para complicaciones cardíacas durante una gestación > 20 semanas, en mujeres con una cardiopatía congénita (expresado como porcentaje del total de embarazos de más de 20 semanas). AV: auriculoventricular; AVA: área valvular aórtica; GP: gradiente pico. Obtenido de Drenthen et al<sup>13</sup>.



**Figura 2.** Incidencia de eventos cardíacos tardíos después de una gestación en relación con un índice de riesgo materno. Los eventos cardíacos adversos se definieron como muerte cardíaca, parada cardíaca, edema pulmonar, taquiarritmia sostenida sintomática o bradiarritmia que requiera tratamiento o accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio. Obtenido de Balint et al<sup>15</sup>.

rayan los descubrimientos más recientes sobre las causas genéticas de CC y apuntan posibles estrategias presentes y futuras para explorar dichas causas.

Andelfinger et al<sup>17</sup> realizan una puesta al día de la evidencia actual en los conocimientos sobre los factores genéticos implicados en las CC, analizan la interacción potencial de tales factores en diferentes modelos y destacan algunas cuestiones que la investigación en gené-

tica nos puede aportar en relación con la investigación clínica y traslacional en los próximos años. En una exhaustiva puesta al día, Wes-sels et al<sup>18</sup> analizan los genes de enfermedades monogénicas con mutaciones de alta penetrancia y mutaciones somáticas implicadas en CC que no forman parte de un síndrome.

La evolución del conocimiento en genética cardiovascular en los últimos 15 años ha refinado nuestro mecanismo de comprensión de

los síndromes cardíacos hereditarios asociados con la muerte súbita cardíaca, y también ha modificado el enfoque clínico de estos pacientes y sus familias. Un amplio panel de expertos lo ha revisado recientemente y ha plasmado en un documento de consenso las recomendaciones sobre el papel de los distintos tests genéticos en diferentes contextos clínicos asociados con muerte súbita cardíaca<sup>19</sup>.

### Cardiología fetal

Debido a la morbimortalidad de la transferencia transplacentaria de los anticuerpos maternos SS-A/Ro y SS-B/La, se han diseñado protocolos para el manejo de estos fetos de riesgo. El Doppler pulsado que mide el intervalo mecánico AV ha sido propuesto como método de vigilancia y detección precoz en los fetos con riesgo de bloqueo AV completo (BAVC). Sin embargo, en la actualidad no existen unas directrices estándar para los fetos expuestos a anticuerpos maternos, ni tampoco hay consenso sobre si se debe tratar o no la prolongación de la conducción AV. En un estudio prospectivo que incluyó a 165 fetos de 142 madres con anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, Jaeggi et al<sup>20</sup> estudian la prevalencia de la prolongación de la conducción AV utilizando Doppler pulsado en vena cava superior-aorta, mitral-TSVI y Doppler tisular de VD. De 150 fetos con conducción AV persistentemente normal durante un seguimiento semanal entre las semanas 19 (17-23) y 24 (23-35), un feto presentó BAVC en la semana 28 de gestación. De 15 fetos no tratados que presentaron BAV de primer grado o segundo grado Mobitz I, ninguno tuvo progresión del grado de bloqueo. De estos 15 fetos, 3 presentaron BAV de primer grado de neonatos, que se resolvió espontáneamente (2) o no progresó (1). Proponen que el tratamiento con dexametasona debe restringirse a fetos con BAV progresivo o con otros hallazgos, como fibroelastosis endocárdica o derrame pericárdico. En cambio, en prolongaciones aisladas del intervalo AV (hasta *z-score* 6) recomiendan una estrecha vigilancia de la progresión. Hacen hincapié en la variabilidad del observador al medir la conducción AV por los diversos métodos y en los pocos milisegundos que representa una desviación estándar (*z-score*). Concluyen que la prolongación del intervalo AV fetal no es predictivo de BAVC.

Se desconoce por qué sólo algunos de los fetos expuestos a autoanticuerpos sufren BAVC. En los embarazos de madres con anticuerpos anti-Ro y anti-La, la prevalencia de BAVC fetal es de un 1-5%, que aumenta a un 6-25% para las que tengan un niño previamente afecto. Jaeggi et al<sup>21</sup>, en un trabajo prospectivo con 186 fetos expuestos a anticuerpos, determinaron los niveles maternos de anticuerpos anti-Ro y anti-La. Todas las complicaciones cardíacas estaban asociadas a aumentos moderados (> 50 U/ml; 15%) o altos (> 100 U/ml; 85%) de anticuerpos maternos anti-Ro, independientemente de la titulación de anti-La. Sus hallazgos confirman que la cantidad de anticuerpos maternos, en lugar de sólo su presencia, se asocia con lesiones fetales. Señalan que para valorar el riesgo de BAVC es importante no sólo la presencia, sino también su concentración.

Nunca se ha logrado revertir un BAVC. Dos estudios multicéntricos evalúan el tratamiento preventivo de BAVC con inmunoglobulinas. Friedman et al<sup>22</sup> incluyeron a madres con anticuerpos SSA/Ro que habían tenido previamente un hijo con cualquier tipo de bloqueo. Administraron inmunoglobulinas intravenosas (400 mg/kg cada 3 semanas) desde la semana 12 a la 24. De 20 gestantes, 3 fetos (en semanas 19, 20 y 25) sufrieron BAVC (15%), con controles previos del intervalo AV normales. En el estudio de Pisoni et al<sup>23</sup> se incluyeron fetos de mujeres con anticuerpos anti-Ro y anti-La que habían tenido previamente un feto con BAVC. Utilizaron inmunoglobulinas a las mismas dosis y con los mismos intervalos, con un grupo control. Tres fetos del grupo tratado (20%) y 1 en el grupo control (11%) sufrieron BAVC. Ambos estudios concluyen que la administración de inmunoglobulinas a esas dosis no evita un nuevo feto con BAV.

La valvuloplastia aórtica fetal es técnicamente posible y en un tercio de los fetos afectados se han encontrado signos suficientes de

mejoría hemodinámica del corazón izquierdo para alterar la historia natural y lograr una circulación biventricular. Arzt et al<sup>24</sup> han descrito su experiencia con la valvuloplastia aórtica en fetos con estenosis aórtica valvular crítica. El 66,7% de estos procedimientos (16 de 24) tuvo éxito. En 8 de 24 (33%), el procedimiento falló (no se consiguió atravesar la válvula). Se produjeron 3 muertes intrauterinas. En el grupo de 16 fetos con éxito técnico, hubo 1 muerte intrauterina y 15 nacidos vivos, de los que 10 tuvieron circulación biventricular y 5, univentricular. Los autores concluyen que la valvuloplastia aórtica fetal podría llevarse a cabo en fetos seleccionados con estenosis aórtica crítica que evolucionan a SCIH, con un resultado biventricular en dos tercios de los pacientes.

### Síndrome de Eisenmenger

La HP es una de las complicaciones más graves de los pacientes con CC con cortocircuito, con la posible evolución a SE: progresiva elevación de las resistencias vasculares pulmonares e inversión del cortocircuito, con aparición de hipoxemia arterial y cianosis. Únicamente disponemos de un estudio aleatorizado y controlado con placebo (BREATHE 5), que demuestra el efecto beneficioso del bosentán en este tipo de pacientes, pero en el último año se han publicado diversos estudios que, si bien menos ambiciosos, ponen de manifiesto el efecto que otros fármacos pueden tener en enfermos con una CC e HP grave. Si nos ceñimos a los antagonistas de la endotelina, cabe citar el estudio de Zuckerman et al<sup>25</sup>, en el que, tras la administración de ambrisentán a una cohorte de pacientes consecutivos con SE, se observó una mejoría de la capacidad funcional a corto plazo (seguimiento medio, 163 ± 57 días) y su estabilización a largo plazo (seguimiento medio, 2,5 ± 0,5 años), a la vez que el mantenimiento de la saturación arterial de O<sub>2</sub> en reposo y durante el ejercicio, la CF y la hemoglobina, tanto a corto como a largo plazo. Dato importante es que no se observó elevación de las enzimas hepáticas en ningún paciente y que, aunque se produjeron 3 muertes, sólo en 1 caso se produjo estando el paciente en tratamiento con ambrisentán.

En cuanto a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, Tay et al<sup>26</sup> han comunicado mejoría de la CF, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida (cuestionario CAMPHOR) después de tratar con sildenafil durante 3 meses a 12 pacientes con SE en CF III. A ello hay que añadir que no hubo disminución de la saturación arterial de O<sub>2</sub> ni efectos adversos importantes. Estos hallazgos estarían en consonancia con los publicados por D'Alto et al<sup>27</sup>, que demuestran el efecto beneficioso de la adición de sildenafil al bosentán en pacientes con dicha enfermedad. En ese estudio, a 32 pacientes con HP asociada a una CC (28 con SE) y tratados con bosentán, tras observarse un empeoramiento clínico y practicarse un estudio hemodinámico, se añadió sildenafil durante 6 meses y se observó una mejoría de la CF, la saturación arterial de O<sub>2</sub>, la capacidad funcional, el índice de Borg, la concentración de la fracción aminoterminal del péptido natriurético B (NT-proBNP) y de algunos parámetros hemodinámicos.

De especial interés es el estudio de Dimopoulos et al<sup>28</sup>, en el que —aparte del efecto beneficioso en cuanto a capacidad funcional, calidad de vida, parámetros hemodinámicos, etc., que estos nuevos fármacos producen en los pacientes con SE— se registró una mejora de la supervivencia. En dicho estudio se incluyó a 229 pacientes en CF ≥ III, la mayoría con una anatomía compleja (44,5%). Se contabilizaron 52 muertes durante un seguimiento medio de 4 años, pero sólo 2 en pacientes en tratamiento con alguno de estos nuevos fármacos. Ciertamente, como pone de manifiesto la figura 3, los pacientes en tratamiento mostraron un riesgo de muerte por cualquier causa significativamente menor, aunque pertenecían al grupo de mayor edad, más sintomáticos y con más posibilidades de recibir tratamiento anticoagulante y sufrir cuadros sincopales (HR bruta = 0,21; IC95%, 0,05-0,86; p = 0,03).

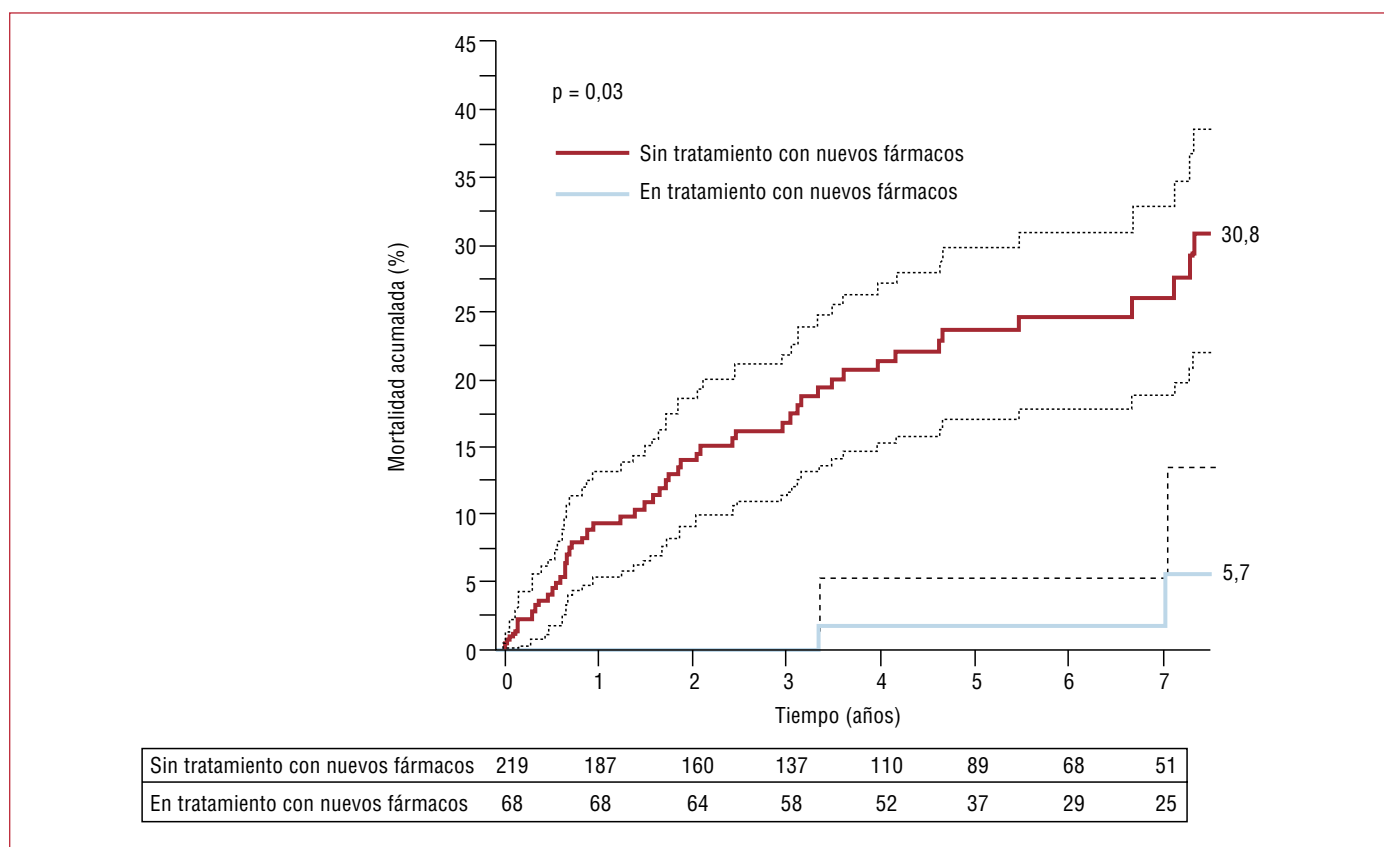


Figura 3. Curvas de supervivencia no ajustada (intervalo de confianza del 95%) según tratamiento con los nuevos fármacos (n = 287). Obtenido de Dimopoulos et al<sup>28</sup>.

## ARRITMIAS

Las mejoras en el diagnóstico y la tecnología han conducido a un incremento en la implantación de DAI en niños y pacientes jóvenes. No obstante, las indicaciones en estos pacientes, especialmente en prevención primaria, siguen estando mal definidas.

Los datos sobre implantación de DAI en Estados Unidos<sup>29</sup> en menores de 18 años muestran un aumento de 3 veces desde 1997 a 2006 (de 130 en 1997 a 396 en 2006). Los implantes con un diagnóstico concomitante de arritmia potencialmente mortal se redujeron del 77 al 45%, como reflejo del incremento de implantes en prevención primaria. El porcentaje de pacientes menores de 5 años tendió a aumentar (hasta un 10%).

En un estudio multicéntrico<sup>30</sup> que incluyó a 210 pacientes menores de 30 años a los que se implantó un DAI —mediana de edad al implante, 15,4 (intervalo, 0,2-29,2) años—, la cardiopatía se clasificó como eléctrica (n = 92; 42%), miocardiopatía (n = 62; 30%) y CC (n = 58; 28%). Hay más descargas apropiadas en prevención secundaria (52%) que en prevención primaria (14%). En ambos grupos, aproximadamente el 25% de los pacientes recibieron descargas inapropiadas en los 5 años tras el implante. No hay ninguna diferencia de riesgo de recibir descargas inapropiadas entre las indicaciones de prevención primaria o secundaria. Los pacientes con CC son los más afectados por descargas inapropiadas. Los datos de ese trabajo demuestran un aumento de implantación en prevención primaria de un 15% antes de 1999 a casi el 50% actualmente. Este aumento puede ser reflejo del impacto de las pruebas genéticas en la toma de decisiones. También la tecnología de los dispositivos ha mejorado y hay un mayor reconocimiento del riesgo de muerte súbita en la población con CC de más edad. Definen prevención primaria como la ausencia de arritmia ventricular previa, muerte súbita abortada o síncope no explicado en paciente considerado de alto riesgo.

En el artículo de Horner et al<sup>31</sup>, 51 pacientes (niños y sobre todo adultos jóvenes) de 451 con síndrome de QT largo (SQTL) comprobado genéticamente (14 SQTL1, 22 SQTL2 y 15 SQTL3) recibieron un DAI entre 2000 y 2010. Es importante destacar que no hubo muertes relacionadas con SQTL entre los 408 pacientes tratados sin DAI. Se puede tratar eficazmente sin DAI a la gran mayoría de los pacientes con SQTL. Aunque la frecuencia de implante de DAI es mayor entre los pacientes con QTL3, la mayor tasa de descargas «salvavidas» se produjo en mujeres con QTL2.

## Imagen cardiaca

La ecocardiografía es, sin duda, la técnica de imagen que más información aporta sobre estos pacientes, pero cada vez con mayor frecuencia es necesario recurrir a otros métodos diagnósticos, como la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (TC). Existen muchos trabajos que muestran la utilidad de estas técnicas radiológicas en la valoración de los pacientes con CC, pero se echaba de menos la sistematización de sus indicaciones. Broberg et al<sup>32</sup> han publicado recientemente una excelente revisión sobre los avances de la ecocardiografía, RM y TC multidetectores durante la pasada década, resaltando la utilidad de estas herramientas en el manejo clínico de los pacientes con CC.

En 2010 se publicaron las recomendaciones de la ESC para la práctica de RM en CC del adulto, avalada por los grupos de trabajo respectivos<sup>33</sup>. Ese documento de consenso analiza las fortalezas y debilidades de esta técnica y provee información específica sobre su utilidad clínica en las CC. Sus principales ventajas son la definición de las conexiones anatómicas, la cuantificación de la función de ambos ventrículos, la medida de los flujos, la angiografía no invasiva y la valoración de la viabilidad miocárdica sin exposición a radiaciones ionizantes. La mayor limitación es que requiere formación específica, tanto

**Tabla 2**

Principales indicaciones de resonancia magnética y tomografía computarizada en cardiopatías congénitas

Ecocardiograma subóptimo, que no provee imágenes y medidas de calidad suficiente para guiar el manejo clínico
Medidas ecocardiográficas ambiguas o limítrofes que no permiten establecer decisiones clínicas
Situaciones en que la información de la RM y/o la TC es superior a la de la ecografía:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación de las venas pulmonares y sistémicas</li> <li>• Cuantificación de los volúmenes y la fracción de eyección del VD (RM)</li> <li>• Evaluación del tracto de salida del VD, conductos y ramas pulmonares</li> <li>• Cuantificación de la insuficiencia pulmonar y cortocircuitos (RM)</li> <li>• Evaluación de la aorta (aneurismas, disección, coartación)</li> <li>• Colaterales aortopulmonares y malformaciones arteriovenosas (TC mejor)</li> <li>• Anomalías coronarias y enfermedad coronaria (TC mejor)</li> <li>• Detección y cuantificación de la fibrosis miocárdica (RM)</li> <li>• Cuantificación de la masa miocárdica</li> <li>• Evaluación de masas intracardiacas o extracardiacas</li> <li>• Caracterización tisular (fibrosis, grasa, depósitos de hierro, etc.)</li> </ul>

RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VD: ventrículo derecho. Adaptado de Kilner et al<sup>32</sup>.

para la adquisición como para la interpretación de las imágenes, y un conocimiento fisiopatológico profundo de las CC complejas y las modificaciones impuestas por los procedimientos terapéuticos, por lo que exige un largo periodo de formación y mucha experiencia. El documento proporciona una extensa tabla de protocolos de adquisición de imagen en las diferentes categorías diagnósticas como guía para el uso apropiado de esta técnica. La tabla 2 muestra las principales indicaciones de la RM recomendadas para adultos con CC.

Una de las principales indicaciones de la RM en CC es la valoración de la función del VD, sea este de localización subpulmonar o subaórtica o único. Alonso-González et al<sup>34</sup> han publicado recientemente en *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA* una excelente revisión sobre la anatomía del VD y los efectos adversos de su disfunción en pacientes adultos con CC. Numerosos estudios tratan de alcanzar el nivel de agudeza proporcionado por la RM utilizando las nuevas herramientas ecocardiográficas: Doppler tisular, *stress-strain* y, sobre todo, eco-3D. Van der Zwaan et al<sup>35</sup> han comparado los volúmenes y la fracción de eyección (FE) del VD en 100 pacientes con diversas CC utilizando RM y eco-3D en tiempo real. Los valores de corte para el diagnóstico de disfunción del VD por eco-3D fueron 105 ml/m<sup>2</sup> de volumen telediastólico, 54 ml/m<sup>2</sup> de volumen telesistólico y 43% de FE. Utilizando estos valores de corte, la sensibilidad del eco-3D para determinar disfunción del VD fue del 95%, con una especificidad del 89% y un valor predictivo negativo del 99%.

## CATERISMO INTERVENCIONISTA

Aunque desde 1980 la implantación de *stents* para el tratamiento de la coartación aórtica se ha establecido como una alternativa a la cirugía, los resultados disponibles están condicionados por un corto seguimiento de los pacientes, así como una inadecuada aplicación de las técnicas de imagen para determinar el resultado anatómico y hemodinámico. Holzer et al<sup>36</sup> firman el estudio multicéntrico más significativo publicado hasta la fecha, que demuestra buen resultado en el seguimiento a largo plazo (hasta 60 meses), con una incidencia de disección y aneurismas < 1%. Sin embargo, a pesar de ser una técnica eficaz, siempre ha existido la duda sobre los efectos hemodinámicos que pudiera tener la interposición de una estructura rígida como el *stent* en el arco aórtico y cómo puede afectar esa pérdida de distensi-

bilidad de la pared vascular. Coogan et al<sup>37</sup>, mediante un modelo virtual computarizado usando RM y reconstrucción 3D, han demostrado que no existen alteraciones hemodinámicas significativas al implantar una estructura rígida en el arco aórtico.

La dilatación percutánea con balón de las estenosis subaórticas «tipo membrana» ha sido un tema muy controvertido en los últimos años. Sin embargo, Suárez de Lezo et al<sup>38</sup> han descrito sus resultados a largo plazo con esta técnica, en la que han sido pioneros. Su serie consta de 76 pacientes (3-67 años) en los que se dilató con balón una estenosis subaórtica aislada. La reducción de gradiente pico inmediata fue de 70 ± 27 a 18 ± 12 mmHg (p < 0,001). No se objetivó ningún grado de insuficiencia aórtica significativo después del procedimiento. El periodo de seguimiento fue de 16 ± 6 años, 11 pacientes (15%) sufrieron reestenosis; 3 (4%), una estenosis «muscular», y en 1 paciente se produjo reestenosis por una nueva estructura membranosa. El 16% (12 pacientes) fueron redilatados en un plazo medio de 5 ± 3 años después del primer procedimiento, 4 (5%) fueron intervenidos quirúrgicamente durante el seguimiento; 58 pacientes (77%) están vivos y sin reintervención percutánea ni quirúrgica. El tamaño del anillo membranoso y su grosor no fueron factores anatómicos que condicionaran el éxito de la técnica a largo plazo.

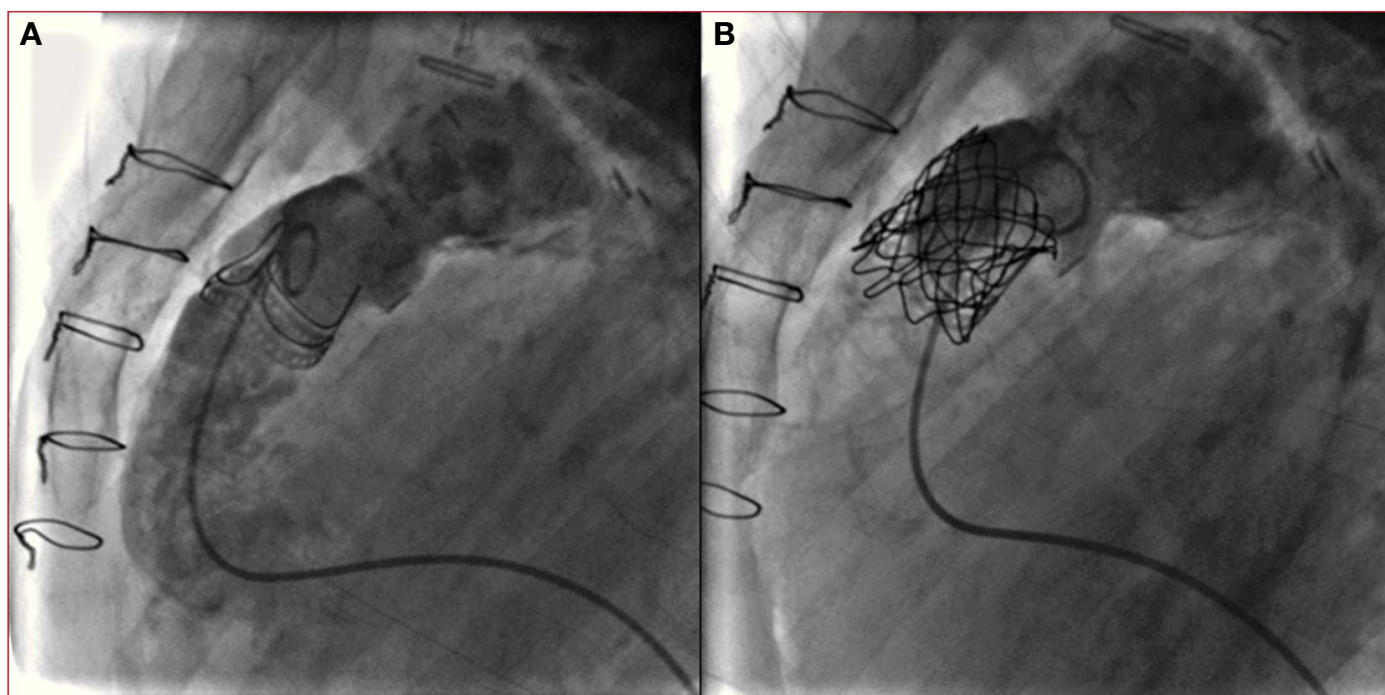
La implantación percutánea de una válvula pulmonar (IPVP) se ha consolidado como una opción eficaz para el tratamiento de la disfunción del tracto de salida ventricular derecho, ya se trate de conductos valvulados, prótesis biológicas (fig. 4) o, en algunos casos favorables, ampliaciones quirúrgicas con parche. Sin embargo, los efectos de la IPVP sobre el VD todavía no se han establecido definitivamente. Lurz et al<sup>39</sup> han presentado una serie de 65 pacientes en los que se realizó una IPVP con prótesis tipo Melody (Medtronic). Se dividió a los pacientes en dos grupos: con estenosis pulmonar (n = 35) y con insuficiencia como lesión predominante (n = 30). Se estudió a ambos grupos mediante ergometría y RM en situación basal, y al mes y al año después del procedimiento. En el primer mes, en ambos grupos hubo una disminución significativa del volumen telediastólico del VD, con un aumento de la FE del VD sólo en el grupo de estenosis (el 51% ± 11% frente al 58% ± 11%). Después de 1 año, no hubo ningún cambio significativo en el estudio de RM en ningún grupo respecto al volumen o la función del VD. En cuanto a la prueba ergométrica, durante el primer mes sólo hubo una mejora del consumo de oxígeno en el grupo de estenosis (24 ± 8 frente a 27 ± 9 ml/kg/min), sin modificaciones al año en ninguno de los dos grupos. En este trabajo se describe que la remodelación aguda del VD que se obtiene con la IPVP, así como la mejoría de su función (sólo en caso de que la estenosis sea la lesión dominante), se mantiene inalterable después de 1 año. A partir de estos resultados, podemos concluir que la implantación percutánea de la válvula pulmonar serviría para detener la dilatación y el deterioro de la función del VD, sin que debamos esperar más mejoría después de 1 año. El tratamiento agresivo y precoz de la estenosis y/o IP posquirúrgicas, sin esperar al deterioro del VD, parecería la alternativa más indicada, siempre que la técnica sea posible. Por otro lado, la experiencia adquirida con ella ha permitido ampliar su utilización a otras posiciones valvulares. Así, Roberts et al<sup>40</sup> han presentado la primera serie de implantación de válvula percutánea en posición tricuspídea, con buenos resultados.

## TRASPLANTE CARDIACO

Han sido muchas las publicaciones aparecidas en los últimos meses respecto a este tema, circunscritas al ámbito de las CC y a la edad pediátrica. Revisamos los trabajos más significativos sobre distintos temas.

### Volumen y resultados

Destaca la publicación de Davies et al<sup>41</sup> con los datos de la *United Network for Organ Sharing* sobre 4.647 trasplantados menores de 19



**Figura 4.** Paciente de 9 años con atresia pulmonar, *septum* íntegro y prótesis pulmonar biológica de 18 mm implantada a los 2 años de edad. A: angiografía lateral en la que se evidencia insuficiencia severa de la endoprótesis. B: angiografía posterior a la implantación de prótesis percutánea Melody, con desaparición de la insuficiencia.

años. Se registra relación entre centros con mayor volumen de pacientes y supervivencia. Proponen la centralización y regionalización de los centros trasplantadores para mejorar los resultados.

### Sensibilización

Se han publicado nuevos datos sobre factores de riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante. Scott et al<sup>42</sup> han presentado una serie de 101 pacientes pediátricos, en los que un Panel Reactive Antibody (PRA) > 80% supone mayor mortalidad e incidencia de rechazos humorales. Mahle et al<sup>43</sup> han presentado a 1.904 pacientes con datos de PRA seguidos en el Pediatric Heart Transplant Study Group, con conclusiones parecidas al estudio anterior.

### Virus

Breinholt et al<sup>44</sup> relacionan la presencia de *Parvovirus* B19 en el corazón trasplantado y el desarrollo de vasculopatía del injerto. Por otro lado, como describen Snyderman et al<sup>45</sup>, la prevención de citomegalovirus con inmunoglobulina anticitomegaloviral asociada o no con antivirales parece mejorar la supervivencia. La pandemia de gripe A H1N1 produjo grandes debates, especialmente sobre su prevención y sus efectos en pacientes pediátricos de riesgo como los trasplantados de órgano sólido. Vázquez-Álvarez et al<sup>46</sup> han descrito la eficacia y la seguridad de la vacunación contra este virus en una población de 67 pacientes con 11 infecciones (tasa, 16,3%). El riesgo relativo de infección aumentó el 2,6% (IC95%, 0,96-9,05) en los no vacunados. Por otro lado, el tratamiento con oseltamivir se toleró bien y la evolución general de los cuadros fue benigna.

### Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD)

Gajarski et al<sup>47</sup> han analizado el registro multicéntrico de 2.374 pacientes pediátricos, y observan que, con terapias de inducción agresivas (sobre todo OK3), no hay más riesgo de infección fúngica ni de PTLD como se pensaba hasta ahora.

### De los números a las guías clínicas

Los cambios demográficos, las nuevas necesidades asistenciales, los déficit de formación de los cardiólogos clínicos y, sobre todo, la ausencia de criterios objetivos en las indicaciones terapéuticas de los adultos con CC, han promovido el desarrollo de nuevas guías de práctica clínica para el manejo de esta población cardiovascular emergente.

En noviembre de 2008 aparecieron las guías clínicas sobre CC del adulto de la *American Heart Association*; en marzo de 2010 se publicaron las guías canadienses y, por fin, en diciembre de 2010 se publicó la nueva versión de las guías clínicas de la ESC<sup>49</sup>. Estas nuevas guías mantienen una corta sección sobre los problemas generales, pero se centran en las recomendaciones específicas para el manejo de las diferentes CC que aparecen más frecuentemente en la población adulta, especialmente en pacientes con CC reparadas. Cada lesión específica se analiza en términos de su historia natural y las modificaciones impuestas por las intervenciones terapéuticas, se indica el proceso diagnóstico enfatizando la utilidad de la ecocardiografía y las nuevas herramientas radiológicas, se actualizan los métodos terapéuticos y el *timing* de las intervenciones, se simplifican las indicaciones quirúrgicas y los procedimientos percutáneos basados en conceptos clínicos y datos fácilmente obtenidos por técnicas de imagen y se establecen las principales recomendaciones en el seguimiento de estos pacientes. La principal limitación de estas guías sigue siendo la ausencia de estudios basados en la evidencia, por lo que la mayoría de las recomendaciones son de tipo C, es decir, que sólo se basan en la opinión de los expertos.

Un problema cada vez más frecuente en el área de la cardiología es el embarazo de mujeres con cardiopatía y, aunque no únicamente dedicadas a las CC, teniendo en cuenta la prevalencia de estas entre las mujeres gestantes con una anomalía cardíaca (75-82%), creemos importante mencionar la publicación (agosto de 2011) auspiciada por la ESC<sup>50</sup> de unas guías de práctica clínica sobre ese tema. No obstante, de forma similar a lo indicado en el apartado previo, nuevamente casi todas las recomendaciones son de tipo C, puesto que no se dispone de suficientes estudios que las avalen.



**CONFLICTO DE INTERESES**

Ninguno.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123:841-9.
- Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. 2010;122:2264-72.
- Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, Fixler DE, Correa A. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation*. 2010;122:2254-63.
- Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1149-57.
- Zomer AC, Uiterwaal CS, Der Velde ET, Tijssen JG, Mariman EC, Verheugt CL, et al. Mortality in adult congenital heart disease: Are national registries reliable for cause of death? *Int J Cardiol*. 2010. doi:10.1016/j.ijcard.2010.07.018.
- Verheugt CL, Uiterwaal CS, Van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Van Dijk AP, et al. Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010;31:1220-9.
- Dimopoulos K, Diller GP, Petraco R, Koltsida E, Giannakoulas G, Tay EL, et al. Hyponatraemia: A strong predictor of mortality in adults with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010;31:595-601.
- Giannakoulas G, Dimopoulos K, Bolger AP, Tay EL, Inuzuka R, Bedard E, et al. Usefulness of natriuretic peptide levels to predict mortality in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2010;105:869-73.
- Hoffman JIE. How many patients? How many doctors? *Circulation*. 2010;122:2231-3.
- Karamlou T, Diggs BS, Ungerleider RM, Welke KF. Adults or big kids: what is the ideal clinical environment for management of grown-up patients with congenital heart disease? *Ann Thorac Surg*. 2010;90:573-9.
- Sable C, Foster E, Uzark K, Bjornsen K, Canobbio MM, Connolly HM, et al. Best practices in managing transition to adulthood for adolescents with congenital heart disease: the transition process and medical and psychosocial issues. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1454-85.
- Goossens E, Stephani I, Hilderson D, Gewillig M, Budts W, Van Deyk K, et al; SWITCH(2) Investigators. Transfer of adolescents with congenital heart disease from pediatric cardiology to adult health care. An analysis of transfer destinations. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2368-74.
- Drenthen W, Boersma E, Balci A, Moons Ph, Ross-Hesslink JW, Mulder BJM, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010;31:2124-32.
- Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, et al. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001;104:515-21.
- Balint OH, Siu SC, Mason J, Grewal J, Wald R, Oechslin EN, et al. Cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital heart disease. *Heart*. 2010;96:1656-61.
- Huang JB, Liu YL, Lv XD. Pathogenic mechanisms of congenital heart disease. *Fetal Pediatr Pathol*. 2010;29:359-72.
- Andelfinger G, Khairy P. Heart to heart: challenges and perspectives for genetic research in congenital heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9:655-8.
- Wessels MW, Willems PJ. Genetic factors in non-syndromic congenital heart malformations. *Clin Genet*. 2010;78:103-23.
- Gollob MH, Blier L, Brugada R, Champagne J, Chauhan V, Connors S, et al. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden death. *Can J Cardiol*. 2011;27:232-45.
- Jaeggi ET, Silverman ED, Laskin C, Kingdom J, Golding F, Weber R. Prolongation of the atrioventricular conduction in fetuses exposed to maternal anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies did not predict progressive heart block. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1487-92.
- Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2778-84.
- Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1138-46.
- Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1147-52.
- Artzt W, Wertaschnigg D, Veit I, Klement F, Gitter R, Tulzer G. Intrauterine aortic valvuloplasty in fetuses with critical aortic stenosis: experience and results of 24 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37:689-95.
- Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;107:1381-5.
- Tay EL, Papaphylactou M, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Giannakoulas G, et al. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol*. 2011;149:372-6.
- D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Sarubbi B, Santoro G, Grimaldi N, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol*. 2010 Nov 15 [Epub ahead of print].
- Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, Giannakoulas G, Swan L, Wort SJ, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010;121:20-5.
- Burns KM, Evans F, Kaltman JR. Pediatric ICD utilization in the United States from 1997 to 2006. *Heart Rhythm*. 2011;8:23-8.
- Von Bergen NH, Atkins DL, Dick M, Bradley DJ, Etheridge SP, Saarel EV, et al. Multicenter study of the effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in children and young adults with heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2011;32:399-405.
- Horner JM, Kinoshita M, Webster TL, Haglund CM, Friedman PA, Ackerman MJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy for congenital long QT syndrome: a single-center experience. *Heart Rhythm*. 2010;7:1616-22.
- Broberg C, Meadows AK. Advances in imaging: The impact on the care of the adult with congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;53:293-304.
- Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitzer J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2010;31:794-805.
- Alonso-González R, Dimopoulos K, Oliver JM, Gatzoulis MA. Corazón derecho y circulación pulmonar (IX): Ventrículo derecho y cardiopatías congénitas en el adulto. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1070-86.
- Van der Zwaan HB, Helbing WA, Boersma E, Geleijnse ML, McGhie JS, Soliman OI, et al. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography to identify right ventricular dysfunction in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2010;106:843-50.
- Holzer R, Qureshi S, Ghasemi A, Vincent J, Sievert H, Gruenstein D, et al. Stenting of aortic coarctation acute, intermediate, and long-term results of a prospective multi-institutional registry-Congenital Cardiovascular Intervention Consortium (CCISC). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76:553-63.
- Coogan JS, Chan FP, Taylor CA, Feinstein JA. Computational fluid dynamic simulations of aortic coarctation comparing the effects of surgical and stent based treatments on aortic compliance and ventricular workload. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77:680-91.
- Suarez de Lezo J, Romero M, Segura J, Pan M, Pavlovic D, Mazuelos F, et al. Long-term outcome of patients with isolated thin discrete subaortic stenosis treated by balloon dilatation: a 25-year study. *Circulation*. 2011 Aug 29 [Epub ahead of print].
- Lurz P, Nordmeyer J, Giardini A, Khambadkone S, Muthurangu V, Schievano S, et al. Early versus late outcome after successful percutaneous pulmonary valve implantation: are the acute effects of altered right ventricular loading all we can expect? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:724-31.
- Roberts PA, Boudjemline Y, Cheatham JP, Eicken P, McElhinney DB, Hill SL, et al. Percutaneous tricuspid valve replacement in congenital and acquired heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:117-22.
- Davies RR, Russo MJ, Hong KN, Mital S, Mosca RS, Quaegebeur JM, et al. Increased short- and long-term mortality at low-volume pediatric heart transplant centers: should minimum standards be set? Retrospective data analysis. *Ann Surg*. 2011;253:393-401.
- Scott V, Williams RJ, Levi DS. Outcomes of cardiac transplantation in highly sensitized pediatric patients. *Pediatr Cardiol*. 2011;32:615-20.
- Mahle WT, Tresler MA, Edens RE, Rusconi P, George JF, Naftel DC, et al; the Pediatric Heart Transplant Study Group. Allosensitization and outcomes in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Aug 5 [Epub ahead of print].
- Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, Denfield SW, Kim JJ, Jefferies JL, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:739-46.
- Snydman DR, Kistler KD, Ulsh P, Morris J. Cytomegalovirus prevention and long-term recipient and graft survival in pediatric heart transplant recipients. *Transplantation*. 2010;90:1432-8.
- Vazquez-Alvarez MC, Medrano-Lopez C, Camino-Lopez M. H1N1 influenza vaccination and infection in pediatric heart transplants. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:318.
- Gajarski RJ, Blume ED, Urschel S, Schechtman K, Zheng J, West LJ, et al; Pediatric Heart Transplant Study Investigators. Infection and malignancy after pediatric heart transplantation: the role of induction therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:299-308.
- Marelli A, Gurvitz M. From numbers to guidelines. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;53:239-46.
- Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, De Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-57.
- Regitz-Zagrosek V, Lundqvist CB, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Aug 26 [Epub ahead of print].