

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Estudi dels factors prenatals predictius d'anomalies del neurodesenvolupament en cardiopaties congènites



Doctoranda: Irene Ribera Casellas

Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia. RD 99/2011.

13 de novembre de 2020

Directors de Tesis: Dra. Elena Carreras Moratonas, Dra. Elisenda Eixarch Roca
Dra. Elisa Llurba Olivé.

Tutor de Tesis: Professor Lluís Cabero Roura



Dra. Elisa Llurba Olivé

Directora del Servei d'Obstetrícia i Ginecologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Professora associada de la facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona. Investigadora principal del grup de medicina perinatal i de la dona de l'Institut de Recerca de l'Hospital de Sant Pau de Barcelona.

Dra. Elisenda Eixarch Roca

Especialista sènior del servei de Medicina Maternofetal de l'Hospital Clínic de Barcelona i l'Hospital de Sant Joan de Déu. Professora associada de la facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona.

Dra. Elena Carreras Moratonas

Cap de Servei d'Obstetrícia i Medicina de la Reproducció de l'Hospital de la Vall d'Hebrón de Barcelona. Professora titular de Medicina Reproductiva de la Universitat de Vic.

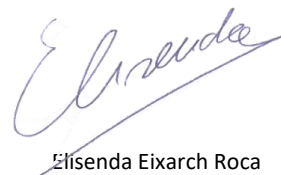
Declaren que Irene Ribera Casellas ha realitzat sota la seva supervisió els estudis recollits en aquesta tesis doctoral amb l'objectiu d'obtenir el grau de doctora en medicina segons la normativa vigent i que els treballs esmentats estan preparats per a ser presentats davant del tribunal.



Elena Carreras Moratonas



Elisa Llurba Olivé



Elisenda Eixarch Roca

AGRAÏMENTS

A totes i tots aquells residents, metges, llevadores, infermeres, tècnics, sanitaris, auxiliars i altres companys que de manera altruista han fet possible que es portés a terme aquest estudi participant en el reclutament, recollida de mostres i en definitiva que treballen més del que exigeixen les seves funcions, permetent que la recerca segueixi endavant.

Gràcies especialment a les doctores i doctors de l'equip de Medicina fetal, Cardiologia fetal, Ecografies, Diagnòstic Prenatal i Alt Risc Obstètric de l'Hospital Vall d'Hebrón, que van tenir la paciència d' ensenyar-me i ajudar-me no només durant la residència sinó també després d'acabar.

Als companys dels altres hospitals participants els hi agraeixo la seva sempre present voluntat col·laborativa i l'intens treball que han fet durant aquests anys.

A les meves directores de tesis que em van introduir en aquest projecte i m'han guiat en el camp de la recerca, superant-se a elles mateixes sense perdre mai la motivació. També a la Olga Sánchez, que ha treballat per aquesta tesi com si fos la seva pròpia.

A les pacients que van voler participar d'aquest projecte, moltes gràcies, desitjo que la medicina segueixi avançant per oferir-vos la millor atenció.

També als meus amics que han fet que aquest temps fos més divertit i que m'han donat bons consells, com sempre fan.

Al meu pare, la meva mare, la meva germana i a en Gerard, gràcies per aguantar-me i animar-me sempre. No hauria sigut possible sense vosaltres.

ÍNDEX DE CONTINGUTS

INTRODUCCIÓ.....	17
1. CARDIOPATIES CONGÈNITES.....	17
1.1 Incidència de les cardiopaties congènites	17
1.2 Cardiogènesis.....	18
1.2.1 Epidemiologia i fisiopatologia de les cardiopaties congènites	20
1.3 Tipus de cardiopaties congènites.....	22
1.3.1 Classificació de les cardiopaties congènites	44
1.4 Gens implicats en les malformacions cardíques.....	49
2. NEURODESENVOLUPAMENT I CARDIOPATIA CONGÈNITA.....	53
2.1 Impacte de les cardiopaties congènites en el neurodesenvolupament ..	53
2.2 Alteracions anatòmiques cerebrals detectades en proves d'imatge en CC	55
2.3 Factors postnatsals de risc de dany neurològic	59
2.3.1 Altres factors	61
3. EVIDÈNCIA DE LA CONTRIBUCIÓ DE LA VIDA PRENATAL EN EL NEURODESENVOLUPAMENT EN CARDIOPATIES CONGÈNITES.....	61
3.1 Circulació i hemodinàmica fetal	61
3.2 Factors prenatsals de risc de dany neurològic	62
4. IMPACTE DE LA INSUFICIÈNCIA PLACENTÀRIA EN EL DESENVOLUPAMENT NEUROLÒGIC PRENATAL.....	65
4.1 Placentació normal i anormal	65
4.2 Factors angiogènics i antiangiogènics en la insuficiència placentària	70
4.3 Angiogènesis i desenvolupament cardíac i neurològic fetal en els casos de CC	71
RELLEVÀNCIA I JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI:	77
HIPÒTESIS	85
OBJECTIUS	91
MÈTODES	97
1. DISSENY I PARTICIPANTS A L'ESTUDI.....	97
1.1 Disseny de l'estudi:	97
1.2 Càlcul de la mostra.....	101

1.3 Classificació de les pacients incloses a l'estudi.....	102
2. PROCEDIMENTS I INTERVENCIONS	104
2.1 Ecografia obstètrica	104
2.2 Ressonància magnètica.....	106
2.3 Biomarcadors plasmàtics	109
2.4 Avaluació neonatal	111
2.4.1 Tècniques d'avaluació del neurodesenvolupament.....	111
2.4.2 Test de Bayley	113
2.5 Pacients del grup control	115
3. APROVACIÓ DEL COMITÈ D'ÈTICA	115
4. ANÀLISIS DE LES DADES.....	116
4.1 Emmagatzematge de dades	116
4.2 Anàlisi estadístic	117
RESULTATS	125
ESTUDI 1: AVALUACIÓ DE LA NEUROESTRUCTURA CEREBRAL EN CC MITJANÇANT RM PRENATAL.....	125
1.1 Reclutament i classificació en grups	125
1.1.1 Classificació segons tipus de cardiopatia	128
1.1.2 Classificació segons grups de cardiopaties	129
1.1.3 Anomalies estructurals cerebrals detectades en RM prenatal.....	129
1.1.4 Complicacions de l'embaràs en cardiopatia congènita.....	131
1.1.5 Resultats de mortalitat neonatal	133
1.1.6 Estudi Doppler de la cohort de cardiopaties congènites	134
1.1.7 Diferències demogràfiques.....	135
1.1.8 Correlació del Doppler amb les dades perinatals i de RM	141
1.2 Resultats de l'anàlisi de les mesures anatòmiques cerebrals a través de RM	142
1.2.1 Comparació dels resultats de RM de cardiopaties amb controls sans.	142
1.2.2 Comparació de resultats de RM entre tipus de CC i controls sans. Classificació segons tipus de cardiopaties.....	144
1.2.3 Comparació dels resultats de RM entre tipus de CC	147
1.2.4 Comparació de resultats de RM entre tipus de CC amb controls sans. Classificació segons grups de cardiopaties.	149
1.2.5 Comparació dels resultats de RM entre tipus de CC	152
ESTUDI 2: AVALUACIÓ DE LA FUNCIÓ PLACENTÀRIA EN CARDIOPATIA CONGÈNIT	154

2.1 Resultats del reclutament	154
.....	155
2.1.1 Diferències demogràfiques entre grups.....	155
2.2 Estudi de marcadors bioquímics en sang materna	158
2.2.1 Estudi dels marcadors bioquímics en sang materna segons casos i controls	158
2.2.2 Estudi dels marcadors bioquímics en sang materna segons el diagnòstic de cardiopatia.....	161
2.2.3 Estudi dels marcadors bioquímics en sang materna segons la classificació funcional de les cardiopaties.....	165
2.3 Estudi dels marcadors bioquímics en sang de cordó	168
2.3.1 Estudi dels marcadors bioquímics en sang de cordó segons casos i controls	169
2.3.2 Estudi dels marcadors bioquímics en sang de cordó segons tipus de cardiopaties	171
2.3.3 Estudi dels marcadors bioquímics en sang de cordó segons la classificació funcional de les cardiopaties.....	174
2.4 Relació dels factors angiogènics amb les dades.....	176
obtingudes.....	176
2.4.1 Relació entre les dades postnatsals i els factors angiogènics en sang materna.....	176
2.4.2 Relació entre les mesures realitzades a través de l'ecografia Doppler prenatal i els factors angiogènics en sang materna.....	179
2.4.3 Relació entre les biometries cerebrals obtingudes per RM i els factors angiogènics en sang materna.....	180
2.4.4 Relació entre les dades postnatsals i els factors angiogènics en sang de cordó.....	182
ESTUDI 3: AVALUACIÓ DEL DESENVOLUPAMENT EN NENS AMB CC EN CONJUNT I SEGONS TIPUS DE CARDIOPATIA MITJANÇANT L'APLICACIÓ DEL TEST DE BAYLEY ALS 24 MESOS DE VIDA.....	183
3.1 Reclutament i classificació en grups	183
3.2 Dades demogràfiques	183
3.3 Anàlisi dels resultats del test de Bayley	187
3.3.1 Classificació segons tipus de cardiopaties	188
3.3.2 Classificació segons grups funcionals de cardiopaties	190
3.4 Estudi de puntuacions baixes en el test de Bayley	191
3.5 Estudi de correlacions	192
3.5.1 Característiques maternes i postnatsals i desenvolupament neuroconductual.....	193

3.5.2	Ressonància Magnètica i desenvolupament neuroconductual.	195
3.5.3	Ecografia obstètrica i desenvolupament neuroconductual	197
3.5.4	Factors angiogènics en sang maternal i desenvolupament neuroconductual.....	198
3.5.5	Factors angiogènics en sang de cordó i desenvolupament neuroconductual.....	199
	DISCUSSIÓ.....	205
	Estudi 1: Avaluació de l'estructura cerebral en CC mitjançant ressonància magnètica prenatal.....	205
	Estudi 2: Avaluació de la funció placentària en cardiopatia congènita.	217
	Estudi 3: Avaluació del desenvolupament en CC en conjunt i segons el tipus de cardiopatia mitjançant l'aplicació del test de Bayley als 24 mesos de vida...	230
	Consideracions finals, implicacions per la pràctica clínica i línies de futur. ..	242
	CONCLUSIONS	251
	Referències	257

INTRODUCCIÓ

INTRODUCCIÓ

1. CARDIOPATIES CONGÈNITES

1.1 Incidència de les cardiopaties congènites

Les cardiopaties congènites (CC) són les malformacions congènites més freqüents a la població general amb una incidència d'entre 6 i 13 nens afectats de cada 1000 nascuts vius¹ (depenent de la metodologia utilitzada per reportar la detecció: ecocardiografia post-natal o derivació a un centre terciari) i convertint-se així en la primera causa de mortalitat infantil per malformació congènita. Més de 36.000 infants amb cardiopaties congènites neixen a Europa cada any i d'aquests, aproximadament uns 3000 moren degut a la interrupció de la gestació o després de néixer per complicacions de la seva malaltia².

La prevalença global de CC no associades a alteracions genètiques és de 7 de cada 1000 naixements, dues de cada 1000 en forma greu. Entre les greus es calcula que d'un 3,6% a un 8% van morir abans o durant el part i entre un 5,6% a un 14% en casos greus, van ser interrupcions voluntàries de la gestació³. Un 25% de les cardiopaties congènites són considerades severes i requeriran cirurgia cardíaca o cateterisme cardíac abans de l'any de vida per a la supervivència del nounat⁴.

El diagnòstic prenatal de les cardiopaties congènites es realitza en aproximadament un 50-60% dels casos, el que es considera de moment una xifra millorable i un dels objectius principals per als professionals del

diagnòstic prenatal. El diagnòstic prenatal o en cas de no ser possible, el diagnòstic post-natal precoç i la derivació ràpida a un centre de referència en cardiologia, són fonamentals per a la millora del pronòstic vital del nadó així com per disminuir la mobilitat i mortalitat associades⁵. Un estudi americà va recollir des de 1998 a 2007 tots els casos de defectes cardíacs al naixement, un total de 3603 dels quals una quarta part no van ser identificats fins després d'haver sigut donats d'alta. Aquests nens presentaven mortalitat en alguns casos evitable (fins a un 1,8%), un increment dels ingressos hospitalaris i més dies d'ingrés amb el conseqüent augment del cost econòmic⁶.

En el diagnòstic d'una cardiopatia congènita severa són molt importants la correcta identificació del defecte cardíac, tant en el moment del diagnòstic com en la seva evolució, així com la transmissió del pronòstic més aproximat possible als futurs pares. D'això en dependrà de manera important la decisió sobre seguir o no amb la gestació així com la preparació de tota la família per a la arribada del nounat.

El pronòstic vital d'aquests pacients ha millorat significativament en els últims anys gràcies als avenços en tècniques diagnòstiques i quirúrgiques arribant a una supervivència post-quirúrgica global entorn del 95%⁷ i fet que ha focalitzat als professionals en la morbiditat associada a la cardiopatia i especialment en les complicacions que afecten al desenvolupament neuronal posterior, com el retràs psicomotor, la dificultat per l'aprenentatge i per la integració social entre d'altres, que marcaran el pronòstic de qualitat de vida a mitjà i llarg termini⁸.

1.2 Cardiogènesis

La cardiogènesis o formació del cor comença entorn dels 18 dies de vida embrionària i té una durada aproximada de 8 setmanes. El cor deriva del

de les cèl·lules germinals del mesoderm, que posteriorment es diferencien en mesoteli, endoteli i miocardi⁹.

A cada costat de la placa neural, a la zona anomenada mesènquima esplacno-pleural, es desenvolupa la zona cardiogènica, amb forma de de ferradura. Al dia 19 després de la fertilització, a cada costat de la zona cardiogènica s'inicia el desenvolupament dels anomenats tubs endocàrdics, que posteriorment són empesos cap al centre i es fusionen en un cor tubular o cor primitiu al dia 22 de vida. Aquest cor primitiu es diferencia en tres parts: el truncus arteriós, el bulbus cordis i el sinus venós. El truncus arteriós es dividirà posteriorment entorn del dia 35 en les dues arteries principals: aorta ascendent i arteria pulmonar. El bulbus cordis formarà els atris i ventricles i el sinus venós formarà les connexions venoses que desemboquen al cor. Mitjançant rotacions, plegaments i septacions en el que es coneix com a morfogènesis, el cor primitiu es va dividint a partir del dia 23 en les quatre càmeres i en els dos vasos de sortida fins entorn dels 35 dies de vida embrionària.

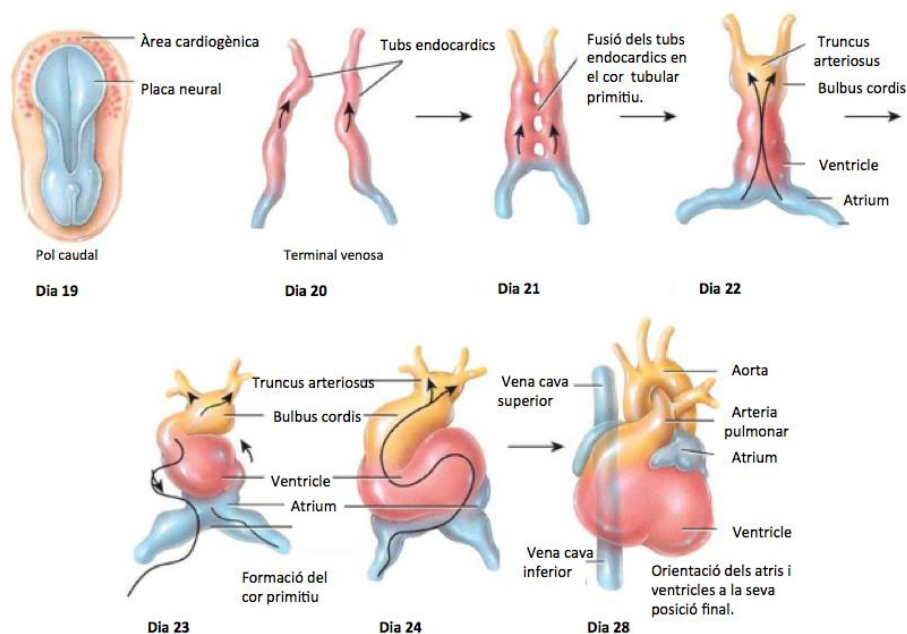


Figura 1: Embriogènesis cardíaca¹⁰.

El cor és el primer òrgan funcional en els embrions vertebrats, i en l'ésser

humà batega des dels 21 o 22 dies de vida^{11 12} o cinc setmanes després de la data de última regla de la gestant. Entorn de les 8 setmanes de vida fetal, la formació de les estructures cardíques principals s'ha completat.

1.2.1 Epidemiologia i fisiopatologia de les cardiopaties congènites

La cardiopatia congènita més freqüent és la vàlvula aòrtica bicúspide amb una prevalença estimada d'entre el 0,5 i el 2% però rarament és diagnosticada en la infància si es presenta de manera aïllada¹³. Les lesions cardíques que la segueixen en freqüència són els defecte del septe ventricular o comunicació interventricular (CIV) i els defectes del septe atrial, amb una prevalença d'entre 2 i 4 casos de cada mil nascuts vius respectivament. La Tetralogia de Fallot és la cardiopatia congènita cianotitzant més freqüent, presentant-se en 0,5 de cada 1000 nascuts vius¹⁴.

Es considera que les cardiopaties congènites tenen un origen multifactorial i en la majoria de casos, exceptuant aquelles que formen part d'un síndrome genètic, es desconeix una mutació genètica com a única causant de la malformació. S'han identificat però una sèrie de factors de risc de CC que poden servir per alertar als clínics i augmentar-ne el diagnòstic precoç¹⁵:

- Història familiar de CC: L'existència d'un familiar de primer grau afectat augmenta per tres el risc poblacional de CC.
- Síndromes genètics i anomalies morfològiques extra-cardíques: En un estudi poblacional, en un 7% dels pacients amb CC es van detectar síndromes genètics no diagnosticats prèviament i en un 22% de casos, tenien també anomalies extracardíques. Un elevat nombre de síndromes genètics s'associen a CC¹⁶: com per exemple el Síndrome de Down, associat al canal atrioventricular, els

defectes septals i la Tetralogia de Fallot; el Síndrome de DiGeorge associat sobretot a Tetralogia de Fallot, a truncus arteriós i a anomalies de l'arc aòrtic o el Síndrome de Turner, relacionat amb anomalies de la vàlvula i l'arc aòrtics així com a defectes septals, entre d'altres. L'origen genètic de les CC es desenvoluparà més endavant.

- Factors materns: condicions materns com la diabetis mellitus, la hipertensió, malalties de la tiroides, del teixit connectiu, la fenilcetonúria o l'epilèpsia així com l'ús de medicació durant l'embaràs com la fenitoïna i l'àcid retinoic o el consum de tabac o alcohol s'associen a cardiopatia congènita^{17 18}. Les malalties com la diabetis pre-gestacional, la fenilcetonúria o la presència d'auto-anticossos materns; la medicació amb IECAs o altres teratògens com l'àcid retinoic; la infecció per rubèola al primer trimestre de l'embaràs o infeccions víriques amb sospita d'endocarditis materna; les gestacions per tècnica de reproducció assistida; la presència de familiars de primer grau amb una CC; les anomalies genètiques fetals i la presència d'anomalies extracardíaques entre d'altres, augmenten un 2% la possibilitat de patir una cardiopatia congènita i es recomana en tots aquests casos, la realització d'una ecocardiografia fetal precoç¹⁹.
- Tècniques de reproducció assistida: Les pacients que conceben a partir de tècniques de reproducció assistida tenen un risc de cardiopatia congènita fetal més alt que les que conceben de manera natural. No es coneix la causa d'aquest increment de risc i s'atribueix tant a l'esterilitat prèvia com a les mateixes tècniques de reproducció²⁰.
- Infeccions intra-uterines: Algunes infeccions durant l'etapa prenatal poden provocar malformacions cardíques, com per exemple la rubèola o la infecció per citomegalovirus, el parvovirus B19, coxsackie, el virus herpètic tipus 6, l'herpes simple o la toxoplasmosis. També n'incrementen el risc les malalties de tipus

gripal²¹.

1.3 Tipus de cardiopaties congènites

L'espectre de cardiopaties congènites és ample i inclou un important nombre de defectes complexes. La descripció de tots ells pot ser difícil i per aquest motiu s'aproxima de manera seqüencial i segmentària tal i com proposa Palladini²².

Anomalies del situs

S'anomena *situs solitus* a la relació en l'espai de determinats òrgans del cos on el fetge i la vena cava inferior es troben a l'hemi-abdomen dret i la melsa, estomac i aorta descendent a l'esquerre. El pulmó dret té tres lòbuls amb els seus tres bronquis principals corresponents i el dret té dos lòbuls i dos bronquis. El cor del costat dret té la morfologia atrial i ventricular típica del costa dret, amb la banda moderadora, i l'esquerre, amb el ventricle més allargat, es troba a l'esquerra.

- Situs inversus: s'anomena a la disposició corporal en imatge especular del situs solitus, que no sol comportar cardiopatia.
- Situs ambigu, heterotàxia o isomerisme²³: En aquests casos, els dos costats del cos són simètrics i tenen la mateixa disposició i morfologia orgànica. En l'isomerisme dret, síndrome anesplènic o síndrome d'Ivemark es troba absència dels òrgans propis del costat esquerre com la melsa; el fetge estarà posicionat a la línia mitja i la vena cava inferior es trobarà al costat de l'aorta descendent i al mateix costat de la columna. Els pulmons seran tots dos trilobulats. Pel que fa al cor, els dos atris i ventricles amb la mateixa morfologia de ventricle dret (VD) i freqüentment anirà associat a cardiopaties complexes com l'absència de coronàries i la obstrucció de les venes pulmonars.

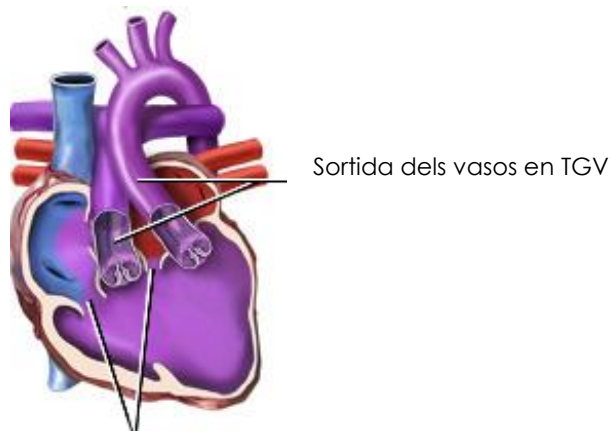
En l'isomerisme esquerre o síndrome poliesplènic, el fetge es troba també situat al centre però rodejat de dues o més melses. La vena cava inferior es troba interrompuda i el sistema de retorn venós segueix per una continuació de la vena àcigos adjacent a l'aorta descendent que drena a la vena cava superior. El atris i els seus apèndix són morfològicament esquerres i en més d'un 50% dels casos s'hi associen cardiopaties severes de més variable etiologia, sent freqüent l'estenosi pulmonar²⁴.

Anomalies de les connexions atrioventriculars (AV)

En la concordança atrioventricular, l'atri morfològicament dret connecta amb el ventricle que correspon homolateralment, i passa el mateix al cor esquerre. La funció diferenciada del cor dret i esquerre ja des de la vida intrauterina condiciona la fisiopatologia de les anomalies cardíques en la discordança AV.

- **Discordança AV:** l'aurícula dreta (AD), on drenen les venes pulmonars, no connecta amb el ventricle morfològicament dret i /o l'aurícula esquerra (AE), més posterior i on drenen les venes pulmonars, no connecta amb el ventricle morfològicament esquerre.
- **Ventricle amb doble entrada auricular:** les dues vàlvules atrioventriculars desemboquen al mateix ventricle. Habitualment, la segona cambra ventricular és hipoplàstica i en alguns individus es troba connectada al ventricle dominant a través d'un defecte septal o comunicació interventricular (CIV). El ventricle dominant pot tenir morfologia dreta, esquerra o indeterminada i els vasos de sortida poden estar en disposició normal, amb la pulmonar a davant i a la dreta de l'aorta o en forma de transposició de grans vasos (TGV). S'hi poden trobar associades altres malformacions

com l'estenosi pulmonar o la coartació d'aorta, que marcaran la severitat del pronòstic²².



Les aurícules desemboquen en un mateix ventricle morfològicament esquerre

Figura 2: Ventricle esquerre de doble entrada. El ventricle dret és hipoplàstic i es comunica amb l'esquerre per un gran defecte septal²⁵.

Anomalies de les vàlvules atrioventriculars

Les anomalies valvulars cardíques es poden trobar com a malformacions úniques o associades a altres en forma de cardiopaties complexes. Ambdós casos condicionaran una evolució anòmla de les càmeres cardíques degut als canvis circulatoris que generen. Les vàlvules AV poden presentar anomalies pròpies com la imperforació, l'atrèsia o l'estenosi. A continuació es detallen les més rellevants:

- **Atrèsia Tricúspide (AT):** és una CC cianotitzant que consisteix en la inexistència de vàlvula tricúspide i per tant, la no comunicació entre l'aurícula i el ventricle drets. És la tercera lesió cianotitzant més freqüent (aproximadament 1,2 de cada 10.000 naixements) i sense tractament té una mortalitat del 90% durant el primer any de vida. Les malformacions tricúspides tenen un ampli espectre de gravetat

que passa de la no existència de teixit valvular (atrèsia), finalitzant l'aurícula en un septe muscular (el tipus d'atrèsia més freqüent), a l'existència de vàlvula tricúspide amb graus diversos d'estenosis. En els casos d'atrèsia, aquesta anirà acompanyada d'hipoplàsia del ventricle dret, i en alguns també d'altres anomalies com la comunicació interventricular (en el 95% dels casos) o la obstrucció del tracte de sortida pulmonar (75% dels casos). Les manifestacions clíniques típiques de l'AT són la cianosis i el buf cardíac a l'exploració física²⁶.

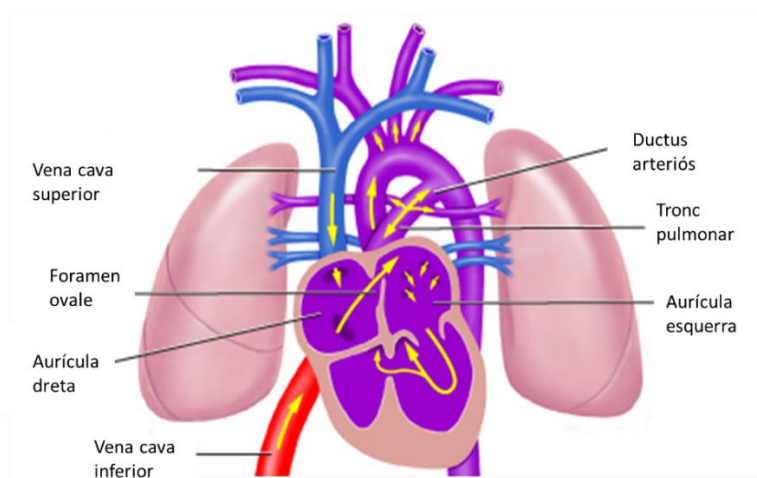


Figura 3: Atrèsia tricúspide. El flux procedent del retorn venós a l'aurícula dreta passa pel foramen oval cap a l'aurícula esquerra i el ventricle esquerre es converteix en el dominant. El ductus arteriós presenta flux revers des de l'aorta cap a la pulmonar.²⁷

El maneig de l'atrèsia tricúspide comença en l'etapa postnatal i es basa en mesures mèdiques de suport i cirurgia pal·liativa.

El **tractament mèdic** amb prostaglandina E1 manté la permeabilitat del ductus arteriós (DA), que fa possible la circulació pulmonar addicionalment pot requerir-se suport cardio-respiratori en aquells pacients amb hipotensió, hipoperfusió tissular, compromís respiratori, acidosis o hipotèrmia amb mesures com oxigen, ventilació mecànica, agents inotrópics i correcció bioquímica de l'acidosis i la hipoglucèmia²⁷.

La **cirurgia** d'elecció és pal·liativa i univentricular amb l'objectiu d'assegurar un flux sistèmic i pulmonar adequats i alhora la separació de les dues circulacions.

Consta de tres estadis: En els pacients amb bloqueig de la circulació pulmonar (en casos com la no existència de CIV o CIV petita i atrèsia o estenosi valvular pulmonar) l'objectiu de la cirurgia en el primer estadi serà restaurar el flux pulmonar a través de la creació d'un derivació anomenat *Blalock-Thomas-Taussing Shunt* (BTS). El BTS utilitza un tub normalment de Gore-Tex per connectar de l'artèria subclàvia, innominada o caròtida dretes amb l'artèria pulmonar. En els casos d'AT on el flux pulmonar no es troba obstruït, la primera fase quirúrgica consistirà en la col·locació d'una banda a l'artèria pulmonar per protegir-la d'altres pressions. En alguns casos, la circulació pulmonar es pot mantenir adequada en l'etapa postnatal de les AT i permetre al nounat no sotmetre's al primer estadi quirúrgic i passar directament al segon. L'elecció de la cirurgia de primer estadi en el cas de l'AT dependrà de les variants anatòmiques en el pacient, en les que no aprofundirem, però el pronòstic dels diferents subtipus és similar²⁸.

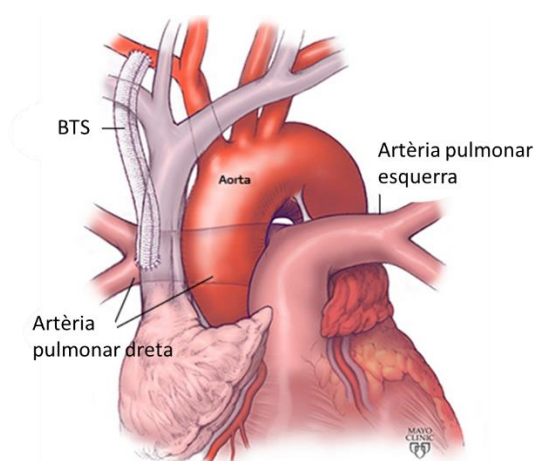


Figura 4²⁷: Shunt de Blalock-Taussing. Connexió entre la subclàvia dreta i l'arteria pulmonar dreta.

El segon estadi quirúrgic és l'anastomosi cava-pulmonar o procediment de Glenn La cirurgia connecta directament la vena cava superior amb l'arteria pulmonar dreta, de manera que la sang no oxigenada de la cava superior drenarà de manera passiva al circuit pulmonar. Tot i així, la dessaturació sistèmica persistirà per el drenatge de la cava inferior a l'AD. La mortalitat de la cirurgia de Glenn es troba entorn de l'1-2%²⁹.

El tercer i últim estadi és la cirurgia de Fontan, que finalitza la connexió cava-pulmonar amb l'anastomosi de la vena cava inferior a les arteries pulmonars, creant en un sistema de retorn venós completament passiu a les artèries pulmonars. El resultat dels tres estadis és una circulació on un sol ventricle envia sang a dos circuits separats en sèrie³⁰.

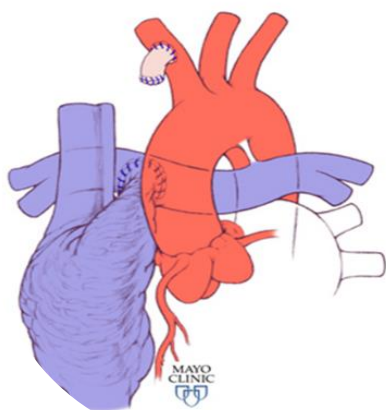


Figura 5²⁷: Cirurgia de Fontan en pacient prèviament sotmès a BTS. L'apèndix atrial dret s'ha unit al tronc de l'artèria pulmonar i el defecte septal atrial ha sigut tancat per dirigir el flux venós de les dues venes caves a través de l'AD cap a la circulació ventricular de manera passiva. La connexió de l'AP amb el VC s'ha interromput per eliminar flux residual d'esquerra a dreta.

Les millores en l'elecció dels candidats a cirurgia, de les tècniques quirúrgiques i de les cures mèdiques han permès la reducció de la morbi-mortalitat neonatal. En l'actualitat, la supervivència al primer any dels pacients amb AT és del 90% i del 80% als 10 anys²⁸.

La cirurgia pal·liativa univentricular s'exposa més àmpliament en el tractament de l'atrèsia mitral i les hipoplàsies de cavitats esquerres.

- **Anomalia d'Ebstein:** és un subtipus de malformació de la vàlvula tricúspide, on aquesta es troba desplaçada cap a l'apex cardíac i les seves valves estan fusionades amb la paret del ventricle dret. El grau de desplaçament i funcionalitat de la vàlvula tricúspide és variable així com també la presència o no d'una CIV i el grau d'hipoplàsia del ventricle dret. Així doncs és també variable la presentació clínica de la malaltia, que pot anar des de l'absència de símptomes a la insuficiència tricúspide greu en els casos on la vàlvula es troba més desplaçada i és severament insuficient, provocant la sobrecàrrega del ventricle dret i posterior fallada cardíaca³¹.

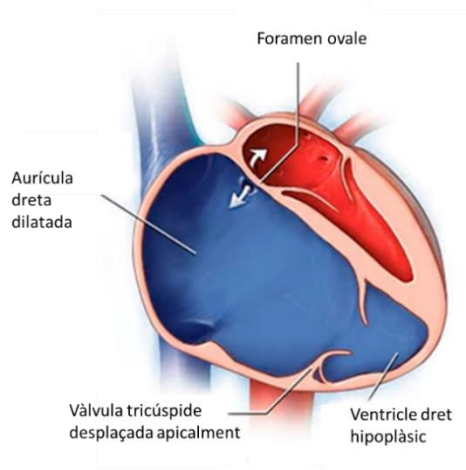


Figura 6: Anomalia d'Ebstein³². La vàlvula tricúspide es troba desplaçada apicalment. El ventricle dret és hipoplàstic i s'observa una gran dilatació de l'aurícula dreta secundària al reflux valvular.

La cirurgia en l'anomalia d'Ebstein inclou la reparació o substitució de la vàlvula tricúspide, la plicatura del ventricle dret, el tancament de les derivacions intracardíaques i la reducció de la mida de l'atri dret³³. És preferible posposar-la fins passada l'etapa neonatal a excepció d'aquells pacients amb necessitat perllongada de

ventilació mecànica o acidosis, ja que comporta un alt risc de mortalitat d'entre el 10 i el 25%³⁴.

En el nounat amb cianosis i fallada cardíaca, el tractament mèdic inicial permet només el suport simptomàtic fins el progressiu descens fisiològic de les resistència vasculars pulmonars. Els nadons amb simptomatologia greu poden necessitar l'ús d'òxid nítrós per reduir les resistència pulmonars així com de fàrmacs inotrópics positius per mantenir l'estabilitat hemodinàmica abans de la cirurgia³⁵.

El pronòstic d'aquesta CC depèn de la severitat de la malaltia, que és inversament proporcional a l'edat a la qual es manifesten els primer símptomes. La mortalitat perinatal és elevada: es va reportar en un estudi de 2011 fins un 17% de mortalitat fetal i un 32% de mortalitat neonatal precoç prèvia a l'alta hospitalària³⁶.

- **Atrèsia mitral** : l'absència de comunicació entre l'aurícula i els ventricles esquerres (VE) i la subseqüent hipoplàsia ventricular esquerra característiques de l'atrèsia mitral (AM) formen part de les CC anomenades conjuntament com a hipoplàsia de cavitats esquerres (HCE), caracteritzades per un ventricle esquerra hipoplàstic incapaç d'assumir la circulació sistèmica. Representen el 2-3% de totes les cardiopaties congènites amb una prevalença de 2 de cada 10.000 nascuts vius als Estats Units i són la causa més freqüent de ventricle únic funcional³⁷.

L'AM és una cardiopatia cianotitzant i ductus-dependent on el flux sistèmic dependrà de la permeabilitat del ductus arteriós (DA) i serà a través del foramen oval que s'aconseguirà la barreja de sang oxigenada i no oxigenada necessària per la supervivència. Pot anar o no acompanyada d'atrèsia valvular aòrtica i del tracte de sortida esquerra. Amb la hipoplàsia o atrèsia de les vàlvules mitral i/o aòrtica i la disminució de mida i funcionalitat del ventricle

esquerre, el ventricle dret haurà de donar suport a la circulació tant sistèmica com pulmonar.

Al naixement, les pressions pulmonars es mantenen relativament altes i el DA és encara permeable de manera que la circulació passa del ventricle dret a través del DA en direcció a l'aorta en quantitat adequada per mantenir la circulació sistèmica oxigenada suficient per a no donar símptomes destacables però passats uns dies i de manera fisiològica, el DA es tanca i les pressions pulmonars disminueixen, augmentant el flux pulmonar i disminuint el volum de circulació sistèmica. Sense diagnòstic ni tractament, aquest procés acaba amb el xoc cardiogènic i fallada respiratòria³⁸.

El diagnòstic de les HCE es realitza en aproximadament el 50-75% dels casos i permet l'assessorament als pares, la previsió del part en un hospital terciari o en el cas que sigui l'elecció paterna, la interrupció legal de l'embaràs³⁹. Tot i la millora de les tècniques de tractament, la supervivència als 5 anys de vida es troba entorn del 65%⁴⁰. L'origen d'aquesta malformació és desconegut: es creu que el mecanisme de desenvolupament és multifactorial i inclou alteracions genètiques i circulatòries. Les HCE són una de les CC més complexes i amb el maneig més complicat degut a la seva elevada morbi-mortalitat. Les millores en la cirurgia i les cures han permès en els últims anys millorar-ne el pronòstic³⁷.

La majoria de cirurgians cardíacs consideren la cirurgia pal·liativa com la millor opció de tractament per als afectats de HCE, per sobre de les mesures pal·liatives o el transplantament cardíac primari⁴¹. Estudis de seguiment longitudinals dels embarassos amb fetus diagnosticats de HCE suggereixen que fins en un 40% dels casos, els pares decideixen interrompre la gestació⁴².

El tractament quirúrgic intraúter a través de cateterisme ha esdevingut una potencial opció terapèutica fins ara possible en

alguns centres i en casos molt concrets d'estenosis aòrtica crítica amb funció ventricular conservada⁴³.

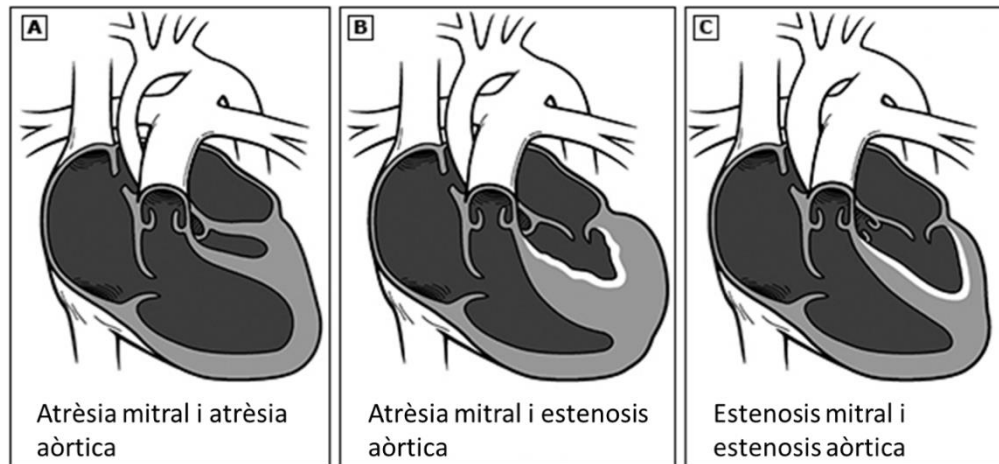


Figura 7: Espectre de la hipoplàsia de cavitats esquerres: A: Atrèsia mitral i atrèsia aòrtica, la forma més extrema amb VE i aorta ascendent hipoplàstics. L'aorta s'omple de forma reversa a través del DA. B: Atrèsia aòrtica amb estenosis mitral. L'arc aòrtic és estenòtic i s'omple a través del DA. El nivell d'hipoplàsia del VE és variable. C. Estenosis mitral i aòrtica. La mida del VE és variable així com la quantitat de flux anterior i el grau de disfunció del VE⁴⁴.

Tractament de la hipoplàsia de cavitats esquerres

El maneig inicial dels nounats diagnosticats d'HCE és habitualment amb tractament mèdic i focalitzat a aconseguir un nivell d'oxigenació suficient a la circulació sistèmica així com a donar suport a la funció del ventricle restant.

- Davant del diagnòstic o sospita d'HCE s'inicia la perfusió contínua de **prostaglandina E1** per mantenir la permeabilitat del ductus arteriós i permetre l'arribada de flux sanguini des del ventricle dret a la circulació sistèmica.
- Els pacients amb un foramen oval restrictiu o un septe atrial intacte poden requerir d'una **septostomia atrial** quirúrgica o trans-cateter

per descomprimir l'aurícula esquerra i permetre l'arribada de retorn venós suficient a través del septe atrial⁴⁵.

- Els infants que presentin disfunció ventricular poden necessitar medicació addicional com **diürètics, agents inotrópics o ventilació mecànica**⁴⁶.

Posteriorment i un cop aconseguida l'estabilització del pacient, és possible la intervenció quirúrgica. La cirurgia pal·liativa per estadis és generalment la primera opció de tractament, per sobre del transplantament cardíac, tant per la escassetat de donants com per la constant millora en la supervivència de la cirurgia pal·liativa⁴¹. Els tres estadis de la cirurgia són els següents:

- Estadi 1: **Procediment de Norwood**. Es porta a terme entorn de la primera setmana de vida. Té tres variants diferents.
 - Clàssica: amb shunt de Blalock- Taussing modificat (figura 4). Consisteix en la creació d'una aorta a partir del tronc arterial pulmonar, la connexió amb un tub de gore-tex de l'arteria innominada amb la pulmonar dreta per aconseguir flux pulmonar i la resecció del septe atrial.
 - Modificació de Sano: consisteix en la inserció d'un tub de politetrafluroetilè des del ventricle dret a l'artèria pulmonar per aconseguir flux pulmonar⁴⁷.
- Procediment híbrid: utilitza la combinació de tècniques quirúrgiques i per cateterisme per aconseguir els objectius de la cirurgia de fase 1 evitant les complicacions del bypass cardiopulmonar i de la incisió quirúrgica a través d'una esternotomia mitja⁴⁸. Consisteix en la col·locació de bandes externes a les artèries pulmonar per controlar el flux pulmonar, la introducció per cateterisme d'un stent al ductus arteriós per

mantenir-lo obert i permetre l'entrada de flux a la circulació pulmonar a través del VD i la septostomia o la col·locació d'un altre stent atrial també a través de cateterisme⁴⁶:

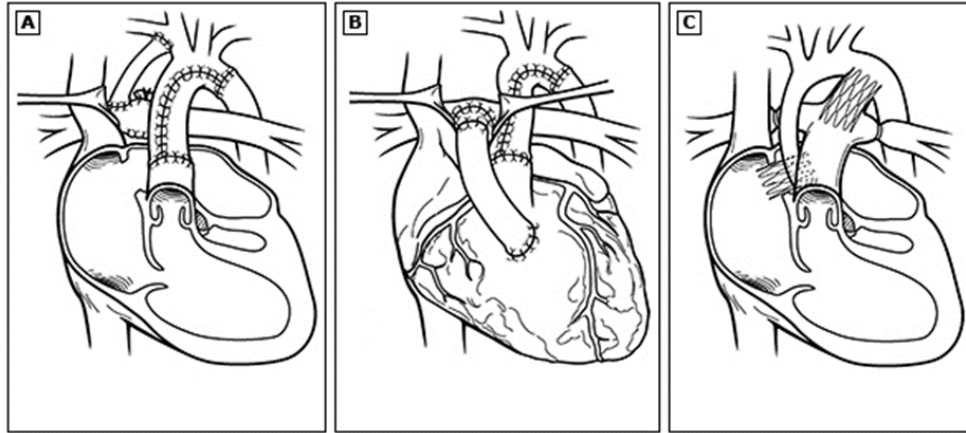


Figura 8: Estadi I quirúrgic. A. Norwood clàssic i Blalock-Taussing shunt. B. Modificació de Sano: comunicació del VD amb l'AP. C. Procediment híbrid.

- Estadi 2: **Procediment de Glenn o Glenn bidireccional.** L'objectiu de la cirurgia és la creació d'una comunicació entre la cava superior. S'elimina el shunt original i la vena cava superior s'anastomosa quirúrgicament a l'arteria pulmonar, normalment dreta, de manera que el retorn sistèmic entra directament al circuit pulmonar. S'acostuma a portar a terme entre els tres i els sis mesos d'edat quan el shunt original no és suficient per abastir el creixement de l'infant.

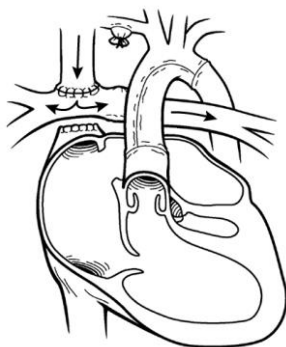


Figura 9: Glenn bidireccional.

- Estadi 3: **Cirurgia de Fontan.**(Figura 5) En el tercer estadi quirúrgic es completa la connexió entre la cava i les arteries pulmonars amb la unió de la cava inferior al circuit pulmonar resultant en tot el retorn venós abocant-se passivament a les arteries pulmonars. El circuit consta d'un sol ventricle que bombeja la sang en dos sistemes circulatoris separats i en sèrie, fet que permet alleujar la cianosis. La cirurgia de Fonant es porta a terme entre els dos i els cinc anys de vida.

L'avanç en el desenvolupament de tractament mèdic i quirúrgic per a les HCE ha convertit una CC gairebé sempre fatal en una amb entre un 60 a un 70% de supervivència als 6 anys de vida per als nens que es sotmeten al primer estadi quirúrgic. Per als que arriben als 12 mesos de vida, la supervivència fins als 18 mesos és de fins el 90%⁴⁹. Les seqüeles més freqüents en la cirurgia de HCE inclouen arrítmies, insuficiència valvular, insuficiència cardíaca, intolerància a l'exercici, malaltia trombòtica, patologia renal, hepàtica o pulmonar i restricció de creixement⁵⁰.

La supervivència després de la cirurgia de Fontan ha augmentat considerablement en els últims anys fins al 60-85% depenent de la cardiopatia de base i dels factors de risc afegits com són factors genètics, edat gestacional al néixer i lloc de naixement⁵¹. Tot i així, ens els infants amb hipoplàsia de cavitats esquerres que requeriran d'altres cirurgies, la supervivència global serà d'entre el 50 i el 70% als 10 anys³⁹.

- **Fusió valvular. Vàlvula AV única:** en alguns casos de defecte septal auricular anomenats canal AV es pot trobar una única vàlvula AV, com explicarem més endavant.

Anomalies de les connexions atrioventriculars (AV)

En la situació de normalitat, l'arteria aorta surt del ventricle morfològicament esquerre i l'arteria pulmonar del ventricle amb morfologia de dret. Aquesta definició aplica independentment del situs del pacient²².

- **Transposició de Grans Vasos (TGV):** Situació de discordança AV on l'aorta surt del ventricle morfològicament dret i la pulmonar de l'esquerre. La forma més comú de TGV és la dextro o D-TGV, on el ventricle dret és a la dreta del ventricle esquerre i l'origen de l'aorta és anterior i a la dreta de l'origen de l'arteria pulmonar. La disposició de les estructures cardíques condiciona dues circulacions paral·leles i per tant es tracta d'una cardiopatia cianotitzant i ductus-dependent. La seva prevalença es troba entorn dels 5 casos cada 10.000 nascuts vius representant el 20% de les cardiopaties congènites⁵². La clínica característica dels nounats amb TGV és la cianosis, taquipnea i en cas de d'existir un defecte del septe ventricular, la presència d'un buf pansistòlic.

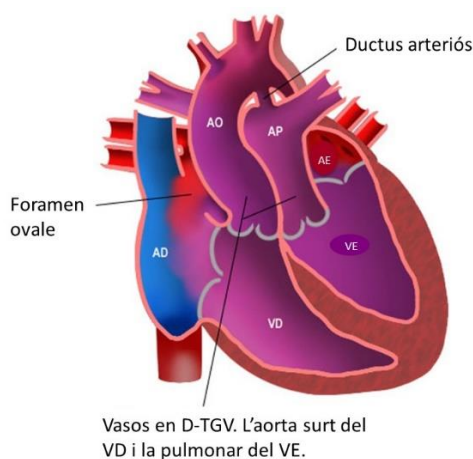


Figura 10⁵³: Transposició de grans vasos. En blau es representa la sang no oxigenada que retorna a l'AD procedent de la circulació sistèmica. D'aquí passa al VD i s'ejecta per l'aorta (Ao), que en TGV està connectada al VD. L'AE rep la sang oxigenada (en vermell) procedent de les artèries pulmonars i d'aquesta passa al VE que l'ejecta a través de l'artèria pulmonar (AP). El Ductus arteriós i el

foramen oval permeten la barreja, representada en morat, dels dos circuits altrament paral·lels i per tant, la oxigenació sistèmica.

El diagnòstic prenatal de les CC permet, entre d'altres, planejar el naixement en centres especialitzats on pugui rebre des del primer moment el tractament requerit. Com ja hem esmentat anteriorment, això disminueix la morbi-mortalitat en aquest grup de pacients. En cas de no haver sigut diagnosticat prenatalment, els nounats amb sospita o confirmació postnatal de cardiopaties severes han de ser traslladats immediatament a un centre amb experiència en el tractament.

El maneig inicial dels nounats amb D-TGA es centra en mantenir la oxigenació sistèmica a través de la permeabilitat del ductus arteriós amb prostaglandina E1 i en cas de ser necessària, amb la septostomia atrial explicada anteriorment⁵⁴.

Entorn de les dues primeres setmanes de vida⁵⁵ es porta a terme el tractament quirúrgic. La cirurgia correctora neonatal més freqüent practicada és actualment el *switch* arterial, amb una mortalitat reportada en els estudis més recents inferior a l'1% en les TGV simples i del 4% per les complexes, aquelles que presenten alguna altra anomalia cardíaca⁵⁶.

El pronòstic dels pacients amb D-TGA ha millorat dràsticament des d'un ser fatal en els pacients que no rebien tractament fins a una supervivència superior al 90% a llarg termini gràcies al suport mèdic i a les intervencions quirúrgiques en l'actualitat⁵⁷.

- **Doble sortida arterial:** les dues artèries surten del mateix ventricle en un mínim del 50% del seu diàmetre total. És més comú que el ventricle del que surten sigui morfològicament dret que esquerre o indeterminat²².

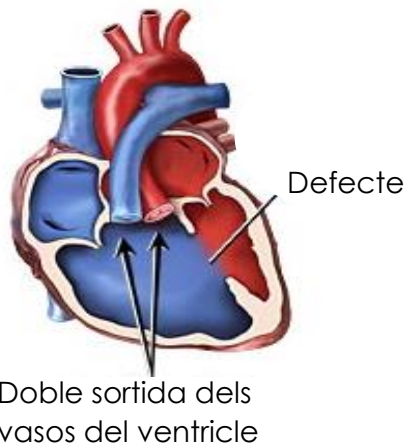


Figura 11⁵⁸: Ventricle dret de doble sortida. Les aurícules comuniquen cada una a un ventricle però els grans vasos surten del mateix.

- **Truncus arteriós:** o tronc arterial comú és una cardiopatia cianotitzant on es troba una única sortida arterial cardíaca. Pot ser conseqüència de l'atrèsia aòrtica, de l'atrèsia pulmonar o de l'existència d'un vas comú anomenat truncus arteriós, secundari a anomalies en la divisió dels troncs arterials durant els estadis inicials de la cardiogènesi⁵⁹. La seva incidència es troba entorn de 6 cada 10.000 nascuts vius⁵². Inicialment, degut a les altes resistència pulmonars, els nascuts amb truncus arteriós presenten símptomes de cianosis lleu però amb la posterior caiguda al llarg de les següents setmanes d'aquestes pressions, augmenta el volum del shunt esquerra-dreta provocant la fallada cardíaca i el xoc cardiogènic⁶⁰.

El diagnòstic prenatal del truncus arteriós (TA) és difícil i pot ser passat per alt o confós amb altres CC en diverses ocasions, com va demostrar un estudi americà on només en 32% d'una sèrie de 136 TA van ser diagnosticats prenatalment⁶⁰.

Al naixement, els afectats per TA presenten durant les primeres setmanes de vida cianosis i dificultat respiratòria per congestió pulmonar i insuficiència cardíaca. A més a més de símptomes d'origen cardíac, els pacients poden presentar símptomes

extracardíacs. Un número considerable de pacients amb TA, com explicarem més endavant, poden presentar-se en el context de la deleció 22q11 o Síndrome de DiGeorge i per tant expressar simptomatologia pròpia del síndrome com la hipocalcèmia per hipoplàsia paratiroide i anomalies palatines entre d'altres⁶¹.

El maneig inicial del TA va dirigit a l'estabilització de la funció cardiovascular prèvia a la cirurgia. Els pacients amb TA tenen un elevat risc d'insuficiència cardíaca que sovint s'ha de manejar en unitats de cures intensives a través de diürètics, agents inotrópics, ventilació mecànica i correcció bioquímica d'acidosis, hipoglucèmia i anèmia. En aquells pacients amb interrupció o coartació aòrtica serà crític iniciar precoçment la infusió de prostaglandina E1.

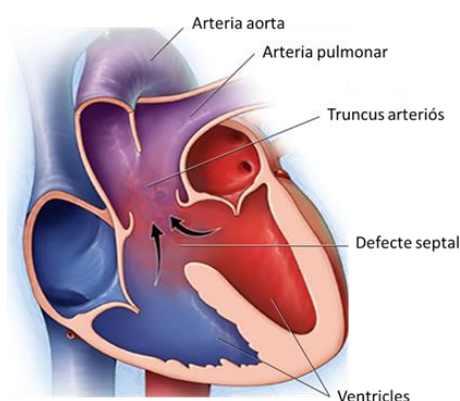


Figura 12⁶²: Truncus arteriós. Les artèries aorta i pulmonar surten a través d'un tronc comú.

La cirurgia reparadora separa les artèries pulmonars del truncus, les connecta amb el ventricle dret i repara el defecte septal. La supervivència dels pacients amb TA ha incrementat significament des de la implementació de la cirurgia d'un 15% fins a més del 80% a l'any de vida⁶³. També a llarg termini la supervivència dels afectats ha incrementat de manera considerable en els últims 30 anys fins a arribar al 85-93% als 10 anys de vida reportat en els últims estudis⁶⁴. En estudis a llarg termini de pacients amb TA que s'havien

sotmès a tractament quirúrgic, la majoria no tenia limitació en l'activitat física o era lleu⁶⁵.

Anomalies de les vàlvules atrioventriculars

Així com les vàlvules atrioventriculars, les vàlvules aòrtica o pulmonar poden tenir anomalies com l'atrèsia, la imperforació o la displàsia.

- **Atrèsia Pulmonar:** L'atrèsia pulmonar (AP) és un defecte congènit poc freqüent que consisteix en l'absència de comunicació entre el VD i l'arteria pulmonar per la no permeabilitat o absència de vàlvula pulmonar. Es parla d'estenosis quan la vàlvula és present i amb diferents graus de reducció del calibre. S'han de diferenciar els casos d'AP que vagin acompanyats un defecte septal dels que no, ja que en els que presentin un septe ventricular íntegre s'observaran anomalies com la hipoplàsia ventricular dreta i de la vàlvula tricúspide, que serà sovint insuficient. Les AP amb un defecte septal són considerades com Tetralogies de Fallot amb atrèsia pulmonar i més freqüentment presenten anomalies de la circulació pulmonar⁶⁶.

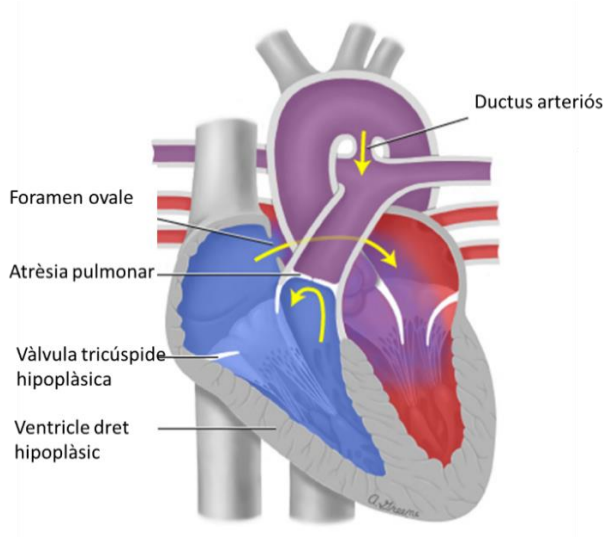


Figura 13⁶⁶: Atrèsia pulmonar amb septe ventricular íntegre. La circulació pulmonar s'omple de manera inversa a través del ductus arteriós.

El diagnòstic prenatal de l'AP és possible en l'ecografia obstètrica de rutina a les 18-22 setmanes de gestació mitjançant un tall de les quatre càmeres cardíques. Les troballes característiques són l'atrèsia de la vàlvula pulmonar i la hipoplàsia tricúspide i del ventricle dret. Es pot observar també a través de l'exploració amb Doppler el flux revers pel ductus arteriós, des de l'aorta cap a l'artèria pulmonar⁶⁷.

Els nounats amb AP presenten cianosis, deguda a la derivació dreta- esquerra a través de l'atri, i sovint també taquipnea. Sense tractament el pronòstic és fatal, amb un 50% de mortalitat a les dues setmanes de vida i un 85% als sis mesos⁶⁸.

És difícil resumir una única aproximació terapèutica en l'atrèsia pulmonar degut a la heterogeneïtat de les troballes anatòmiques possibles en aquesta CC, sobretot pel que fa a la hipoplàsia tricúspide i del ventricle dret. El maneig inicial és mèdic, amb administració de prostaglandina E1 i suport respiratori per després iniciar el tractament quirúrgic. Caldrà avaluar si el pacient és candidat a cirurgia univentricular, biventricular, intermitja o transplantament cardíac.

En alguns centres s'ha iniciat el tractament fetal de l'AP, amb una efectivitat de moment incerta i amb petites sèries reportades a la literatura, que demostren un augment de la mida del ventricle dret després de la valvuloplastia pulmonar intra-úter⁶⁹.

- **Atrèsia Aòrtica:** (AP) forma part, així com l'atrèsia mitral, del conjunt de cardiopaties anomenat hipoplàsia de cavitats esquerres (HCE) ja esmentat anteriorment. Consisteix en l'absència de comunicació entre el ventricle esquerre i l'arteria aorta i comporta el subdesenvolupament del ventricle esquerre així com probables anomalies estructurals i funcionals de la vàlvula mitral⁷⁰.

En pacients seleccionats amb atrèsia aòrtica severa i funció ventricular esquerra encara conservada (normalment en el segon trimestre d'embaràs), la intervenció prenatal per a la valvuloplastia pulmonar a través de catèter pot prevenir la progressió neonatal a hipoplàsia de cavitats esquerra⁴³. Aquesta intervenció suposa un risc fetal i també matern, que en molts casos s'ha justificat per l'alta mortalitat d'aquesta CC tot i el tractament postnatal⁴³.

Altres anomalies

Algunes de les CC més freqüents i no descrites en aquesta classificació són les anomalies de l'eix cardíac com la mesocardia o la dextrocardia i els defectes de segments únics com els dels septes inter-ventricular, inter-atrial o la coartació aòrtica.

- **Comunicació inter-ventricular:** La comunicació interventricular (CIV) o defecte septal ventricular és una de les CC més freqüents, la segona després de la vàlvula aòrtica bicúspide, representant gairebé un 50% del total de cardiopaties congènites. Pot presentar-se de manera aïllada o en combinació amb altres malformacions, com és el cas del canal atrioventricular (CAV), la tetralogia de Fallot o en alguns casos, la D-TGV⁷¹. La CIV pot trobar-se en les tres seccions diferents del septe inter-ventricular: el septe atrioventricular, el septe muscular o la paret conal o proximal. La mida del defecte repercutirà en la clínica del pacient i la seva localització en la possibilitat d'involucrar les vàlvules semilunars i la fixació de les vàlvules AV a la paret ventricular, així com en la possibilitat del tancament espontani⁷².

El maneig de les CIV dependrà de la simptomatologia que comporti i la possibilitat de tancament espontani del defecte. Per pacients amb defectes petits i que es trobin asimptomàtics, la cirurgia no sol ser necessària. Per a pacients amb símptomes de

fallada cardíaca dreta, és necessària la teràpia mèdica i en cas que sigui insuficient i tinguin risc de seqüeles a llarg termini com la hipertensió pulmonar o la lesió valvular, s'haurà de plantejar el tractament quirúrgic⁷³.

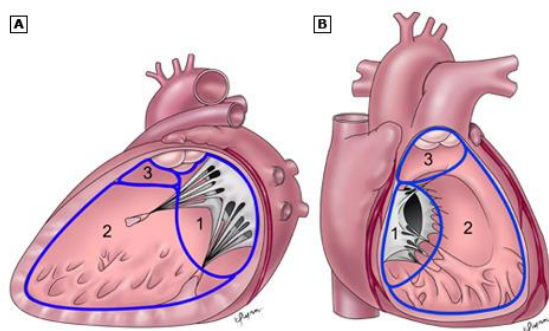


Figura 14⁷³: Components del sept interventricular i per possibles localitzacions de la CIV. A. Ventricle esquerre. B. Ventricle dret. 1. Sept del canal AV. 2. Sept muscular. 3. Sept conal o banda parietal.

- **Canal atrioventricular:** Quan parlem de canal AV, ens referim a un espectre de defecte septals i de les vàlvules AV. Els defectes del canal atrioventricular poden incloure el sept i a les vàlvules AV (mitral i tricúspide). La combinació d'aquestes anomalies dona lloc a un canal AV complet si inclouen el sept atrial i el ventricular o parcial, quan afecte només al sept atrial, presentant manifestacions clíniques diferents ⁷⁴. Els defectes del CAV constitueixen el 4-5% de les CC amb una prevalença del 0,3-0,4 de cada 1000 nascuts vius⁵². Existeix una important associació d'aquesta anomalia amb la Trisomia 21 o Síndrome de Down, trobant-se fins en un 50% dels afectats per un canal AV⁷⁵, per aquest motiu es recomana l'estudi genètic de l'individu en el diagnòstic⁷⁶. Els que no tenen una base genètica coneguda, sovint s'associen a diabetis o obesitat materna⁷⁷. Generalment, la patologia del CAV és ben tolerada durant la vida fetal, amb un creixement fetal normal⁷⁸. Malgrat això, si la insuficiència valvular és

greu o es presenta amb bloqueig cardíac, pot evolucionar a hídrops fetal. La clínica postnatal pot anar des de la fallada cardíaca en els pacients amb un CAV complet a una troballa en pacients asimptomàtiques que presenten un CAV parcial o transicional⁷⁴.

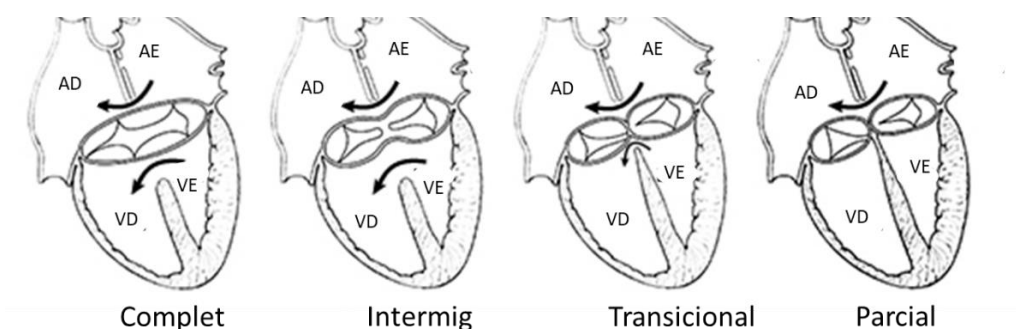


Figura 15⁷⁴ Tipus de canal AV: El canal AV complet té un sol anell valvular amb comunicació inter-auricular i inter-ventricular. Els subtipus intermig i transicional tenen un únic anell amb també dues comunicacions. El canal AV parcial es comporta com un defecte del septa atrial i no presenta defecte del septa ventricular.

El maneig dels pacients amb canal AV dependrà de l'anatomia i funcionalitat de les estructures cardíques com la mida ventricular, la funció de la vàlvula AV o la presència d'altres anomalies associades. La correcció quirúrgica del defecte ha demostrat reduir la morbi-mortalitat associada al canal AV i és generalment el maneig recomanat. Els pacients amb canal AV complet que no ha estat corregit quirúrgicament desenvoluparan al llarg del primer any de vida hipertensió pulmonar secundària a l'augment de flux dirigit a l'artèria pulmonar, causant la derivació intracardíaca de sang de dreta a esquerra i la conseqüent cianosis sistèmica i fallada cardíaca⁷⁹.

La mortalitat abans dels sis mesos dels infants amb canal AV corregit quirúrgicament és del 3-4%, també en els afectats de Síndrome de Down⁸⁰. Als 10 anys, la supervivència supera el 90%. La

necessitat de correcció del defecte abans dels dos mesos de vida i la presència d'altres anomalies cardíques empitjoren el pronòstic d'aquests pacients⁸¹.

1.3.1 Classificació de les cardiopaties congènites

Les CC es poden classificar seguint diferents criteris, que s'explicaran en aquest apartat.

Lleus, moderades i severes

Es poden dividir les malformacions cardíques segons la seva severitat basant-se en la repercussió que tindran en la vida post-natal i la necessitat o no de tractament postnatal.

Ens referirem a CC **lleus** en aquelles que no requeriran inicialment tractament mèdic ni quirúrgic durant la infància i que permetran la realització d'activitat física sense restriccions o en alguns casos i si es tracta d'esport d'alta intensitat, es permetrà després d'haver passat satisfactòriament una prova d'esforç. El diagnòstic d'aquestes cardiopaties pot passar desapercebut i tenir lloc com a una troballa casual en l'edat adulta. Exemples de cardiopaties lleus són les CIV petites, la vàlvula aòrtica bicúspide o l'estenosi pulmonar i aòrtica lleus.

Les cardiopaties **moderades** limiten l'activitat física dels afectats, en els que no s'aconsella l'esport d'alta intensitat. Sovint hauran de rebre tractament mèdic en l'edat adulta i en alguns casos també quirúrgic per a la correcció del defecte cardíac. Alguns exemples de cardiopaties moderades són la hipoplàsia o estenosis d'arc aòrtic.

Les cardiopaties congènites **severes** són aquelles que requeriran de cateterisme o tractament quirúrgic abans del primer any de vida per a la

supervivència de l'individu. En algunes CC severes, es podrà permetre l'activitat física moderada després de la cirurgia correctora, com és per exemple la TGV. En canvi, per a alguns tipus de HCE, també després de la cirurgia la capacitat d'exercici al llarg de la vida es trobarà limitada de manera important. Aquesta categoria inclou les cardiopaties ductus dependents i cianotitzants de les que parlarem a continuació, així com altres cardiopaties que poden no requerir cirurgia en el període neonatal però sí durant el primer any de vida, com les CIV grans o els canals AV. Les cardiopaties severes representen un 25% del total de CC⁸².

Cianotitzants:

La cianosis és una coloració blavosa dels teixits. En el cas de les CC, parlem de cianosis central, resultant de la reducció de l'hemoglobina per sota dels 3g/dL en els capil·lars sanguinis⁸³, que pot ser d'origen cardíac o extra cardíac com seria el cas de lesions pulmonars o hemoglobinopaties⁸⁴. Les CC cianotitzants són lesions cardíacques que permeten el pas de sang no oxigenada per la circulació sistèmica a través de derivacions intra o extra cardíacs i representen una tercera part de les CC severes. Alguns exemples són: la TGV, la Tetralogia de Fallot, en Truncus arteriós, les anomalies del retorn venós o les anomalies de la vàlvula tricúspide⁸⁵.

Ductus dependents:

Les CC ductus dependents requereixen de la permeabilitat del ductus arteriós per permetre el flux cap a la circulació pulmonar o aòrtica o en altres casos, per l'adequada barreja de sang oxigenada i no oxigenada. En lesions obstructives severes dretes, el DA permeable permet el pas del flux sanguini a la circulació pulmonar i en la obstrucció severa del cor esquerre, el flux retrògrad per el DA permet l'existència de circulació sistèmica. En les CC que condicionen dues circulacions paral·leles (pulmonar i sistèmica), el flux bidireccional en el DA permet la

comunicació entre les dues. La majoria de les lesions cianotitzants són ductus dependents⁸².

Tipus de reparació quirúrgica

La cirurgia cardíaca necessària en les cardiopaties severes no sempre té els mateixos objectius, sent incapaç en alguns casos de corregir el defecte congènit.

En els pacients nascuts amb hipoplàsies ventriculars, la cirurgia cardíaca neonatal no permet actualment la recuperació del ventricle lesionat, de manera que el funcionament de les dues circulacions, pulmonar i sistèmica, es suportarà per un sol ventricle i la cirurgia anirà enfocada a permetre el pas des d'aquest únic ventricle funcionant cap als dos circuits. Aquesta circulació resultant s'anomena univentricular, en contraposició a la circulació biventricular.

La cirurgia de Fontan, explicada prèviament, és el procediment quirúrgic utilitzat en els pacients amb un únic ventricle, anatòmic o funcional, definit com la presència d'un sol ventricle o en cas d'existir-ne un segon, que aquest tingui menys d'un 30% del volum esperat⁵¹. Va ser descrita per primera vegada l'any 1971 per al tractament de l'atrèsia tricúspide i en els últims 50 anys ha expandit considerablement les seves indicacions convertint-se en la cirurgia més habitual en qualsevol pacient amb un únic ventricle⁸⁶. Les CC en les quals es pot plantejar la cirurgia de Fontan són: les hipoplàsies de cavitats esquerres, l'atrèsia tricúspide, l'atrèsia pulmonar amb septe ventricular íntegre, el ventricle esquerre de doble entrada i alguna altre classe de CC com l'anomalia d'Ebstein que vagi acompanyada d'hipoplàsia ventricular. Després de la cirurgia de Fontan, els pacients enfronten una elevada mortalitat i morbiditat que requereix del seguiment i maneig per part d'un cardiòleg expert durant la resta de la seva vida⁵¹. Així mateix, mantindran una limitació per a l'activitat física aproximadament fins a la meitat de la possible en els individus de mateixa

edat i sexe. La majoria d'ells no arribaran mai a tenir una activitat física normal⁸⁷.

La important diferència reportada en la supervivència i morbiditat post-quirúrgica entre els pacients amb cardiopaties severes que mantenen una circulació biventricular en comparació amb els sotmesos a cirurgia pal·liativa univentricular ha propiciat la separació d'aquests pacients en dos grups diferents en el moment d'avaluar el desenvolupament i les capacitats cognitives i motores a curt i mig termini, demostrant, com és el cas del metaanàlisi publicat per Huisenga l'any 2020, un pitjor desenvolupament motor, cognitiu i de llenguatge en els pacients amb un sol ventricle⁸⁸.

Classificacions utilitzades a la literatura

A la literatura es poden trobar classificacions diverses per a l'estudi de les cardiopaties congènites en diferents àmbits de coneixement. Sovint s'utilitzen classificacions anatòmiques o funcionals com les referides anteriorment: cardiopaties cianotitzants, ductus dependents, uni o biventriculars, etc. (Figura 16). En altres casos, sobretot en estudis prenatals, les CC s'agrupen segons criteris diferents. Aquestes classificacions prenatals acostumen a respondre a la necessitat d'agrupar cardiopaties per augmentar la potència de l'estudi, ja que de manera aïllada és difícil aconseguir una mostra prenatal suficient.

CARDIOPATIES	CIANOSIS	DUCTUS DEPENDENTS
Lesions obstructives esquerres		
Hipoplàsia cavitats esquerres	Sí	Sí
Atrèsia aòrtica	Sí	Sí
Estenosis aòrtica	No	No
Coartació aòrtica	Variable segons grau	Variable segons greu
Interrupció arc aòrtic	Sí	Sí
Lesions obstructives dretes		
Tetralogia de Fallot	Variable	Possible*
T. de Fallot amb atrèsia pulmonar	Sí	Sí
Atrèsia pulmonar	Sí	Sí
Atrèsia tricúspide	Sí	Possible*
Anomalia d'Ebstein	Sí	Possible^
Circulació paral·lela		
Transposició de grans vasos	Sí	Sí
Altres		
Retorn venós anòmal	Sí	No
Comunicació interventricular	No	No
Canal atrio-ventricular	No	No
Truncus arteriós	No	No

Figura 164: Classificació de les CC severes en quatre grups segons el patró circulatori. A la taula es divideixen també segons si són o no cianotitzants i ductus-dependents. La Tetralogia de Fallot o atrèsia tricúspide (*) poden dependre del ductus arteriós si el flux en l'arteria pulmonar està severament obstruït i es troba revers. En alguns nens afectats per Anomalia d'Ebstein severes (^), s'haurà de permeabilitzar el ductus per mantenir la perfusió pulmonar fins que baixi la pressió pulmonar.

Un exemple és l'estudi de Masoller et al⁸⁹ on es divideixen les CC en dos grups segons la proporció esperada d'oxigen present a la circulació sistèmica en vida fetal depenent del tipus de cardiopatia: en el primer grup i corresponent a la menor proporció d'oxigen dirigida al cervell s'hi agrupen les hipoplàsies de cavitats esquerres amb flux aòrtic revers i les TGA mentre que al segon grup, amb una proporció d'oxigen esperada superior, s'hi troben les altres cardiopaties conotruncals com la Tetralogia de Fallot, els defectes septals i les cardiopaties dretes com l'atrèsia tricúspide.

En l'estudi de Llurba et al⁹⁰ s'utilitza una classificació anatòmica recurrent en els estudis prenatals, basada en la localització del defecte cardíac i que separa la mostra en tres grups segons si la malformació es troba en el septe o les vàlvules atrioventriculars (inclou defectes septals, canal AV, atrèsia tricúspide o anomalies d'Ebstein), els trajectes de sortida (anomenades a l'estudi cardiopaties conotruncals i que inclouen TGA, Fallot i doble sortida del ventricle dret) o es tracta d'una lesió obstructiva del cor esquerre (incloent hipoplàsia de cavitats esquerres, estenosis aòrtica, síndrome de Shone i coartació d'aorta).

Gaynor et al⁹¹ va publicar un estudi d'anomalies placentàries en CC amb l'objectiu de descriure des d'un punt de vista histològic les alteracions presents segons el tipus de cardiopatia congènita. En aquest estudi es van separar en quatre grups: univentriculars amb obstrucció aòrtica, univentriculars amb obstrucció pulmonar, anomalies biventriculars i transposicions de grans artèries.

A una conclusió similar arriben els autors del metaanàlisi ja mencionat anteriorment de Huisenga⁸⁸ sobre el desenvolupament cognitiu i motor dels nens afectats per cardiopaties congènites, on exposen la necessitat de combinar factors pre i postnatsals en l'estudi dels nens afectats per cardiopaties congènites per aprofundir l'estudi dels factors implicats en les anomalies de desenvolupament que presenten.

1.4 Gens implicats en les malformacions cardíques

La implicació genètica en la formació de cardiopaties és un camp d'estudi en desenvolupament amb cada vegada més evidència que relaciona mutacions genètiques, la majoria amb repercussió sobre la cardiogènesis, amb l'aparició de diverses CC. A continuació es detallen

alguns dels estudis existents fins al moment sobre la implicació genètica en la patogènesis de les CC:

Isomerisme cardíac: s'han descrit mutacions genètiques en les proteïnes de la via TGF-beta (una família de factors de creixement vinculats a la hematopoesi i la proliferació cel·lular) en nens afectats per isomerisme atrial. Aquests gens inclouen NODAL, NKX2-5 o ZIC3 entre d'altres, aquest últim de particular interès ja que constitueix el 75% de mutacions trobades en el context d'isomerisme d'herència lligada al cromosoma X i del 5% de les mutacions espontànies^{92 93}. Estudis animals han observat que mutacions gèniques en estructures claus per a la diferenciació dreta-esquerra en l'etapa embrionària, com els cilis del node embrionari, s'associen a isomerisme atrial. Tot i això, no es coneixen els mecanismes subjacents de la diferenciació cardiovascular dreta-esquerra i per tant tampoc els orígens de l'alteració del situs⁹⁴.

Atrèsia Tricúspide: La patogènesis de l'AT és desconeguda. No s'han identificat fins al moment mutacions genètiques que contribueixin a la disrupció en la formació de la vàlvula, tot i que alguns estudis en animals donen suport a aquesta teoria: estudis en ratolins amb AT han identificat mutacions al gen FOG2 que codifica per una proteïna involucrada en la cardiogènesis precoç⁹⁵. L'AT s'associa a anomalies cromosòmiques com les trisomies 18 i 21, la deleció del cromosoma 8 i el síndrome VACTERL (acrònim per anomalies Vertebrals, Atrèsia anal, defectes Cardíacs, fístula Traqueal i anomalies Renals i d'extremitats o *Limb anomalies*)⁹⁶.

Hipoplàsia de cavitats esquerres: L'evidència sobre la implicació de la genètica en el desenvolupament de les diverses formes d'HCE és cada vegada més contundent. Certes aneuploidies i microdeleccions com les trisomies 13 i 18, el síndrome de DiGeorge o el de Turner poden presentar-se associades a HCE⁹⁷ així com també s'han trobat mutacions d'un sol gen implicades en la seva aparició (com és el cas del gen NKX2,5)⁹⁸ . El rol genètic en l'aparició d'aquesta CC es veu reforçat per la recurrència

en germans descrita a la literatura que arriba a ser del 8% en algunes sèries⁹⁹.

Transposició de Grans Arteries: al contrari que altres CC, la D-TGA no s'associa a cap anomalia genètica comuna. Un exemple és el Síndrome de DiGeorge secundari a la deleció 22q11 el qual sovint s'associa a cardiopaties conotruncals però rarament s'ha descrit amb TGA¹⁰⁰. Les TGA no acostumen a repetir-se en membres de la mateixa família i la prevalença en germanes o fills no sembla ser superior a la poblacional de 0,3%¹⁰¹. És també una de les CC menys associades a anomalies extracardíaqües, menys del 10% dels casos¹⁰².

Truncus arteriós: la patogènesis d'aquesta CC és desconeguda. L'evidència sobre la seva formació és escassa i suggereix una combinació de factors genètics i ambientals com el consum de tabac i l'edat materna avançada^{103 104}. Entre els factors genètics destaca el Síndrome de DiGeorge que com hem esmentat anteriorment s'associa a anomalies conotruncals com el TA¹⁰⁰.

Atrèsia Pulmonar: Comparada amb altres CC, en l'AP són menys identificables les mutacions i síndromes genètics. S'han descrit alguns casos familiars d'AP però són aïllats i per tant la evidència és insuficient per trobar-hi un factor causant comú.^{105 106} S'han proposat diverses vies patogèniques adquirides encara no demostrades per a la formació de l'atrèsia pulmonar. Alguns estudis han proposat com a origen un disrupció del flux sanguini¹⁰⁷ i altres l'han relacionat amb una infecció vírica o una malaltia inflammatòria, tot i que s'ha demostrat que no s'associa amb la infecció per rubèola durant la gestació¹⁵.

Canal Atrioventricular: Basant-se en estudis animals, es creu que la causa de la formació del canal AV és la disrupció en la transformació de les cèl·lules epitelials a mesenquimals en l'endocardi que envolta de les vàlvules AV, deguda a un defecte o predisposició genètica subjacent¹⁰⁸.

S'han identificats alguns mediadors responsables d'aquesta transformació com el factor de transformació beta (TGF-beta) o les proteïnes morfo genètiques òssies (*bone morphogenetic proteins*, BMP), mutacions en les quals podrien veure's implicades en l'aparició del canal AV^{109 110}.

Tot i així, l'associació genètica més comú amb el canal AV és la trisomia 21 o síndrome de Down. En el diagnòstic prenatal d'un canal AV, la probabilitat del fetus d'estar afectat per aquest síndrome és d'entre el 40 i el 50% i a la inversa, un 40% dels afectats per síndrome de Down presenten aquesta CC. És encara més típica la presentació del CAV amb tetralogia de Fallot: un 75% dels pacients amb les dues cardiopaties combinades tindran també una trisomia 21¹¹¹. Basant-se en estudis moleculars, la regió 21q22.1 del cromosoma 21 s'ha identificat com a crítica en l'aparició del canal AV. Aquest estudis han identificat el gen DSCAM com a associat al canal AV en els pacients amb síndrome de Down¹¹². És àmpliament reconeguda la recomanació de cribratge de síndrome de Down davant el diagnòstic prenatal de síndrome de Down⁷⁶.

2. NEURODESENVOLUPAMENT I CARDIOPATIA CONGÈNITA

2.1 Impacte de les cardiopaties congènites en el neurodesenvolupament

L'estudi de l'impacte cerebral de les cardiopaties congènites s'ha abordat des de diversos àmbits. Estudis de neuroimatge han demostrat que els nens amb CC tenen una incidència incrementada de lesions cerebrals^{113 114} i retràs maduratiu cerebral¹¹⁵ detectats després del naixement però que en ambdós casos podrien originar-se durant la vida intra-uterina¹¹⁶.

Pel que fa a les biometries cefàliques, se sap que existeix una alta prevalença de microcefàlia en els recent nascuts amb CC^{117 118 119} i no només al naixement sinó que en la etapa prenatal, ja des del segon trimestre de gestació, s'ha demostrat que els fetus afectes de CC presenten una reducció tant del perímetre cefàlic com del volum cerebral, fet que dona suport a la teoria per la qual els nens presenten una lesió neurològica prèvia a la cirurgia cardíaca²⁷.

A banda de la repercussió en les proves d'imatge, la investigació del desenvolupament cerebral en CC s'ha centrat també en la descripció de les funcions neurològiques cognitiva, motora, sensorial i de llenguatge entre d'altres en els nens amb CC. En molts casos utilitzant test pediàtrics per a puntuar el desenvolupament, freqüentment els de Bayley, que posteriorment es correlacionaven amb proves d'imatge o amb factors de

risc pre i intra-quirúrgics per intentar establir un patró de risc. Arrel dels resultats d'aquests estudis, es coneix que fins a un 50% dels nens amb una cardiopatia congènita presentaran al llarg de la infància dèficits en almenys una de les àrees del desenvolupament neurològic (habilitats d'aprenentatge, motores, llenguatge, etc.)¹²¹. Estudis com els de Limperopoulos¹²² l'any 1999 o MCQuillen¹¹⁷ el 2010 han demostrat la presència d'alteracions neurològiques prèvies a la cirurgia en més de la meitat dels nens amb CC. Les alteracions més freqüents descrites són les de la fixació visual o auditiva (presentes fins en el 50% dels casos) la hipotonia generalitzada (40%) i la disminució de la succió (23%). Es descriuen també altres anomalies com l'estupor, l'agitació o les convulsions de manera menys freqüent.^{123 124}

Un extens meta-anàlisi de més de 100 estudis referents al desenvolupament cognitiu i motor de nens amb CC publicat l'any 2020⁸⁸ va concloure que els nens amb cardiopaties congènites puntuaven menys en els test pediàtrics de desenvolupament, especialment en l'etapa que comprenia des del naixement fins als dos anys de vida. En aquest grup, el tipus de cardiopatia congènita no era significatiu en relació als resultats cognitius però en els motors, els nens amb una circulació univentricular tenien un pitjor resultat. Pel que fa als majors de 2 anys, les diferències entre CC i nens sans no eren significatives per al conjunt de la cohort ni en desenvolupament motor ni en cognitiu, però si en aquells amb circulació univentricular estudiats de manera independent. Pel que fa al llenguatge, aquest estudi igual que molts altres, ressalta la dificultat augmentada en els nens amb CC per al seu desenvolupament, deguda en part a la major incidència de pèrdua auditiva en aquests pacients. També descriuen en la cohort de CC un augment de la incidència de trastorns d'hiperactivitat, depressió i ansietat. En molts casos, els resultats cognitius i motors en els nens amb CC es poden comparar, diuen els autors, amb aquells nascuts de manera molts prematura o amb molt baix pes.

L'estudi conclou que cap dels factors de risc perioperatoris estudiats (com el sistema de protecció neuronal utilitzat, el temps d'hipòxia pre-quirúrgic o el temps de ventilació mecànica) es correlacionen amb els resultats, a excepció dels dies d'estada hospitalària, és per això que creuen que les variables post-natals es veuen superades per factors pre-natals que no han estudiat i que tenen una repercussió fonamental en el posterior desenvolupament neuronal.

A nivell prenatal, estudis del nostre grup van observar diferències en mesures cefàliques obtingudes a través d'ecografia i RM dels fetus amb CC respecte controls sans, sent significativament més petites en els primers^{89 120}. En la mateixa línia, Mebius et al van publicar diferències a través de RM prenatal que indicaven un retràs del desenvolupament cortical cerebral així com un augment de les lesions de la substància blanca, la leucomalàcia periventricular o la presència d'infarts cerebrals en les RM pre-quirúrgiques dels nens amb CC¹²⁵.

Aquest desenvolupament deficient en CC sembla ser més pronunciat en les cardiopaties que condicionen una disminució de la concentració prenatal d'oxigen a la sang dirigida a la perfusió cerebral, com són la Transposició de Grans Vasos (TGV) o les hipoplàsies de cavitats esquerres (HCE). Tot i així, el desenvolupament neurològic deficient s'ha observat també en cardiopaties amb perfusió d'oxigen aparentment normal¹²⁶ comparant-los amb nens sans per tant, s'accepta que la causa del desenvolupament deficient és probablement multifactorial^{127 128}.

2.2 Alteracions anatòmiques cerebrals detectades en proves d'imatge en CC

Com hem comentat anteriorment, les proves d'imatge com la ressonància magnètica nuclear (RMN) o la ecografia són les més utilitzades per al diagnòstic i seguiment de les lesions cerebrals tant en l'etapa prenatal com en la postnatal.

Estudis previs utilitzant ecografia cerebral^{129 130} en recent nascuts amb CC evidenciaven signes de lesió neurològica en entre un 30 i un 58% dels casos analitzats. Les alteracions més freqüentment descrites eren l'atròfia cerebral (en un 27% dels casos), la ventriculomegalia asimètrica (26%), la presència de calcificacions als ganglis basals i al tàlem (20%) i l'hemorràgia intra-ventricular (16%). Les lesions es trobaven més freqüentment en nadons afectes de TGV i HCE.

Altres estudis s'han centrat en l'anàlisi de la perfusió cerebral amb Doppler seguint la mateixa teoria que la hipòxia crònica secundària al canvi de perfusió cerebral en CC havia de tenir repercussió visible mitjançant aquesta tècnica. Així doncs, la circulació fetal ha estat avaluada a través del Doppler de les artèries umbilical i cerebral mitja (ACM), demostrant un augment de la redistribució cerebral amb disminució de l'índex de pulsatilitat de la ACM i la disminució del ràtio cerebro-placentari¹³¹, que s'interpreta com mecanisme de compensació de la disminució de volum i qualitat de perfusió sanguínia^{132 133 134 135 136 137}

Ressonància Magnètica

Pel que fa a l'estudi cerebral mitjançant RMN, un treball en l'etapa postnatal en CC¹³⁸ va descriure un alt percentatge de casos d'anomalies preoperatòries tals com les lesions isquèmiques (entre un 20 i un 40% dels casos) i especialment freqüents aquelles que afectaven la substància blanca cerebral tant en forma de leucomalàcia periventricular (LPV), la forma de lesió isquèmica més greu, present en un 57-94% dels casos de

forma lleu i en un 6-36% de pacients en la forma greu; lesions focals no quístiques o lesions difuses de la mielinització.

L'aparició de lesions per isquèmia del teixit cerebral es deu a una aportació insuficient de sang durant l'etapa fetal o neonatal immediata a una determinada regió del cervell. La LPV és la lesió de la substància blanca més greu i consisteix en l'aparició de lesions necròtiques quístiques d'aquest teixit degudes a la isquèmia i que es solen produir entorn dels ventricles laterals. La consegüent atròfia del teixit nerviós portarà a una ventriculomegàlia secundària.^{117 139 140 141}

Un altre estudi de Clouchoux i Limperopoulos el 2012 va observar a través de RM un retard significatiu en el desenvolupament cortical cerebral de les àrees frontal, temporal, cingular, calcarina, occipital i parietooccipital, amb presència d'una disminució del volum de substància gris cortical i subcortical i de substància blanca en aquestes àrees en els fetus afectes d'hipoplàsia de cavitats esquerres, una de les patologies in el flux oxigenat dirigit al cervell es veu més afectat.¹⁴²

Ressonància Magnètica espectroscòpica

No només s'han descrit canvis anatòmics en el sistema nerviós central (SNC) dels nens nascuts amb CC sinó també alteracions de tipus maduratiu i metabòlic. Tant la ressonància magnètica espectroscòpica (MRS), que estudia l'activitat metabòlica cerebral, com la ressonància per difusió o DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) que es centra en l'estudi de la difusió de les molècules d'aigua en el teixit cerebral i del sistema nerviós central, han servit per detectar i descriure canvis cerebrals en CC relacionats amb la isquèmia i immaduresa dels teixits en aquest tipus de pacients.

La MRS permet fer un seguiment de la distribució de les molècules d'aigua en el SNC en el que s'anomena el coeficient de difusió, que en condicions

normals disminueix a mesura que madura en teixit cerebral¹¹⁷. Per altra banda permet traçar un mapa cerebral de la direcció de les fibres de substància blanca detectant el moviment de les molècules d'aigua a través d'elles. Aquest fet, que s'anomena anisotropia fraccional, va augmentat progressivament durant la gestació degut a la mielinització de les fibres a mesura que els teixits maduren ja que permet un moviment lineal homogeni de les molècules d'aigua. Estudis basats en MRS en CC han demostrat una disminució de l'anisotropia fraccional així com un coeficient de difusió lleugerament disminuït previs comparat amb nens sans previ a la cirurgia, ambdós resultats posant de manifest una menor maduració cerebral en aquests pacients^{123 143}.

La recerca portada a terme fins al moment ha evidenciat la disminució de metabòlits relacionats amb la maduresa cerebral en nens amb cardiopaties congènites comparats amb controls¹²³ tals com l'N-Acetil-Aspartat, marcador d'activitat neuronal i és indicador de lesió cerebral; el Lactat, resultant del metabolisme anaerobi i per tant d'isquèmia dels teixits i la colina, component essencial de la membrana cel·lular que es troba disminuïda en alguns estudis en CC¹³⁸.

S'ha demostrat la presència de nivells elevats de lactat cerebral en els RN amb CC previs a la cirurgia cardíaca i sembla que es podrien correlacionar aquests nivells amb la presència de lesions anatòmiques a les proves d'imatge cerebrals¹⁴⁴. Altres estudis han reportat la disminució de nivells de NAA en nadons en CC comparats amb nadons sans, també abans de la primera intervenció quirúrgica. Finalment, estudis comparatius entre MRI i MRS van demostrar que la sensibilitat per a la detecció d'anomalies cerebrals era superior en MRS, ja que demostrava alteracions metabòliques fins i tot en aquells nens amb CC on les proves d'imatge anatòmica eren estrictament normals¹³⁸.

Limperopoulos et al. va publicar un treball sobre creixement i metabolisme cerebral en fetus amb CC mitjançant tècniques de RMN

espectroscòpia on demostrava que el grup cas, afecte de CC presentava una disminució progressiva del volum cerebral global respecte els fetus sans durant el tercer trimestre de la gestació. El grup de CC presentava a més a més una disminució progressiva dels valors de NAA respecte els controls, i detecció de lactat en aquells casos amb menor volum cerebral¹¹⁶.

Un exemple és un estudi de 2002 on Mahle et al¹⁴⁵ van publicar que el 53% de nens nascuts amb una CC presentaven nivells de lactat cerebrals augmentats a l'espectroscòpia de ressonància magnètica prèviament a la cirurgia cardíaca i encara més, la quantitat de lactat es relacionava amb alteracions en les proves d'imatge com la RM. Un altre estudi del metabolisme cerebral en nadons amb TGA i hipoplàsia de cavitats esquerres demostrava nivells de NAA inferiors en aquests nens comparats amb controls sans indicant una anomalia del desenvolupament que en la majoria de casos no es detectava en RM⁷⁹.

2.3 Factors postnatsals de risc de dany neurològic

Els factors de risc de dany neurològic associats amb la cirurgia i coneguts fins al moment expliquen al voltant d'un 30% casos d'alteracions observades¹⁴⁶. Un estudi del 2015¹⁴⁷ va recalcar la importància del baix pes al néixer, el baix nivell educatiu matern, el sexe masculí i la presència d'altres anomalies genètiques o morfològiques com a factors de risc extraquirúrgics i possibles causants de la relativament escassa millora en resultats de neurodesenvolupament a mig termini en nens operats de CC malgrat la millora en les tècniques quirúrgiques i de suport posterior.

En aquest estudi, amb una cohort de més de 1700 nens intervinguts de CC entre l'any 1996 i el 2009 , es va estudiar el desenvolupament psicomotor entre els 6 i els 30 mesos de vida a partir de dos ítems: el desenvolupament psicomotor (PDI) i el desenvolupament mental (MDI). Un 36,8% de nens amb CC tenien una puntuació de PDI per sota de 2 desviacions estàndard (DE) respecte la mitja i un 63% tenia una puntuació per sota d'una DE. En MDI, un 15,3% dels nens amb CC puntuava per sota de 2DE i un 36% per sota d'una DE. Va cridar l'atenció als autors l'escassa millora de la mitjana de puntuació al llarg dels anys tot i la millora de les condicions quirúrgiques, com es pot veure al gràfic inferior.

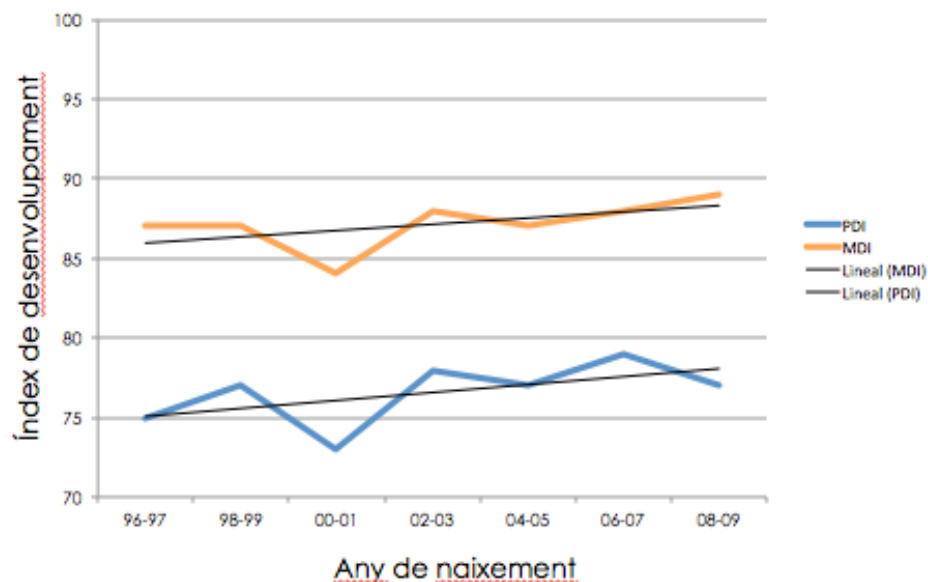


Figura 17: Mitjana de puntuació de MDI (taronja) i PDI (blau) en els diferents anys de l'estudi, ajustada per any de naixement. En negre s'observa la progressió lineal de la puntuació.

Els factors més estudiats i considerats clàssicament la causa de la desigualtat en el desenvolupament, que formen part de la cirurgia o del post-operatori immediat, es resumeixen en:

- Parada circulatòria i la hipotèrmia utilitzades en reparacions cardíaques complexes: associada a elevada morbi-mortalitat, especialment en l'àrea de desenvolupament psicomotor^{13 149}. Es

deu a la disminució de la perfusió vascular cerebral d'oxigen durant aquest període de temps, sobretot si excedeix els 50-60 minuts.

- Necessitat de realitzar un bypass cardiopulmonar (circulació extracorporea): pot comportar l'activació de vies inflammatòries vasculars amb possibles posteriors complicacions trombòtiques.
- Complicacions postquirúrgiques incloent la parada cardíaca, hemorràgia cerebral, presència de convulsions clíniques o visibles a electroencefalograma o hipertèrmia¹⁵⁰.
- Hipotensió o baixa saturació d'oxigen en el postoperatori. Es troba més freqüentment en la cirurgia de reparació univentricular^{117 151}
-

2.3.1 Altres factors

- L'entorn familiar en el que neixi el nen i la possibilitat d'estimulació precoç.

3. EVIDÈNCIA DE LA CONTRIBUCIÓ DE LA VIDA PRENATAL EN EL NEURODESENVOLUPAMENT EN CARDIOPATIES CONGÈNITES

3.1 Circulació i hemodinàmica fetal

La circulació sanguínia en el nen i l'adult difereixen de la circulació fetal principalment per la manca de funció pulmonar intraúter. A l'úter matern,

la sang oxigenada arriba a l'individu a través de la vena umbilical passant del ductus venós fins a l'aurícula dreta i d'allà una petita part passa al ventricle dret mentre i la resta es dirigeix al VE a través del foramen oval i d'allà és ejectada cap a l'aorta i troncs supraaòrtics. Aquest circuit es pot veure alterat en presència d'una cardiopatia congènita, especialment si es tracta d'una CC moderada-severa.

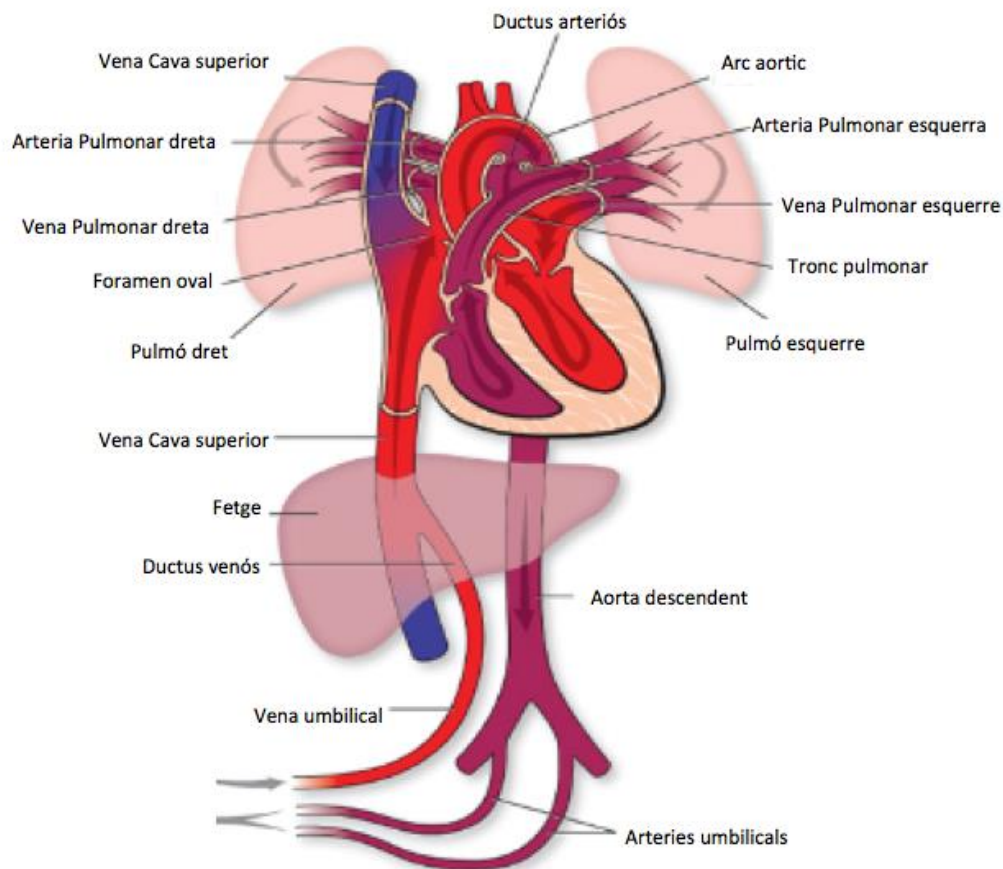


Figura 18: Circulació cardíaca fetal¹⁵².

3.2 Factors prenatals de risc de dany neurològic

Les causes prenatals que poden afectar al desenvolupament cerebral en CC són múltiples i multifactorials. S'ha demostrat en la literatura la

implicació de diverses alteracions en vida fetal correlacionades amb el desenvolupament neurològic en el context d'una gestació amb CC.¹¹⁵

153 154

Associació a síndromes genètics: S'ha parlat anteriorment de l'associació d'algunes cardiopaties congènites amb mutacions genètiques concretes i amb síndromes genètics, com és el cas del Síndrome de Down o el de DiGeorge. Es coneix que els afectats per un síndrome genètic en el context d'una CC tenen un pitjor pronòstic pel que fa a l'evolució de la CC i també del desenvolupament posterior^{100 112}.

Alimentació materna, estres i nivell socioeconòmic: Estudis recents relacionen el nivell d'estres matern amb el baix pes al néixer. L'augment dels nivells plasmàtics de cortisol afecta l'expressió de gens placentaris que podrien estar implicats en un desenvolupament fetal subòptim¹⁵⁵. També el nivell socioeconòmic i la dieta materna tenen efecte sobre el desenvolupament cognitiu i motor en el conjunt de les gestacions, com s'ha demostrat en múltiples estudis que relacionen la capacitat adquisitiva materna amb la puntuació obtinguda per l'infant en l'escala de neurodesenvolupament de Bayley^{156 157}.

Tipus de cardiopatia congènita i hipòxia cerebral: la direcció del flux sanguini prenatal que condicioni la CC farà variar el volum de sang oxigenada (procedent de la placenta) en la circulació sistèmica i per tant dirigida al cervell^{158 159}. Estudis previs relacionen els canvis cardiovasculars en la placenta materna amb un estat d'hipòxia i hipoperfusió cerebral fetal crònica que condicionaria l'aparició d'anomalies neuronals^{117 160}. Rosenthal et al¹¹⁸ van demostrar biometries cefàliques disminuïdes en nens afectes de CC després del seu naixement. En el seu estudi, els nens amb TGA tenien perímetres cefàlics (PC) inferiors comparat amb els controls, atribuint-ho a l'anatomia de la seva malformació en la qual la sang ejectada del ventricle esquerre per l'arteria aorta té una important disminució de la saturació d'oxigen

respecte als fetus amb anatomia normal. El mateix succeïa en els casos de Tetralogia de Fallot i HCE, on a més a més, descrivia un pes i talla inferiors que atribuïa també als canvis anatòmics cardíacs amb especial efecte sobre els nens amb HCE, on la sang s'ejecta a través del tronc pulmonar, recorre el ductus arteriós i des d'aquest circula de forma retrògrada per l'istme aòrtic, arriba als troncs supraaòrtics i finalment al cervell de manera que el subministrament de nutrients és insuficient tant per a disminució del volum de sang com per la baixa concentració d'oxigen que transporta . Un dels estudis més precoços en relacionar els tipus de cardiopatia amb el desenvolupament va definir els patrons de restricció de creixement segons el tipus de CC, observant que aquells nomenats amb transposició de grans vasos tenien un pes normal al néixer però un menor volum cefàlic, els afectats de Tetralogia de Fallot presentaven una disminució simètrica de les biometries al naixement i aquells amb un cor esquerre hipoplàstic presentaven, a més de biometries inferiors, un volum cefàlic encara proporcionalment més petit. Aquestes troballes suggerien que els diversos patrons de circulació fetal secundaris al tipus de CC condicionaven alteracions diferents entre sí en el creixement intrauterí¹¹⁸.

Articles més recents com els de Masoller⁸⁹ descriuen una alteració anatòmica cerebral en CC amb biometries cerebrals disminuïdes en tots els casos però que presenten diferent magnitud una vegada separades en tipus de cardiopaties, veient-se més afectats aquells pacients amb cardiopaties com la TGA i el Fallot on les veu disminuïda la quantitat de sang procedent de la placenta, i per tant més oxigenada, dirigida al cervell. En el seu estudi demostra una disminució generalitzada de les biometries cefàliques en aquests casos, així com del volum cerebral.

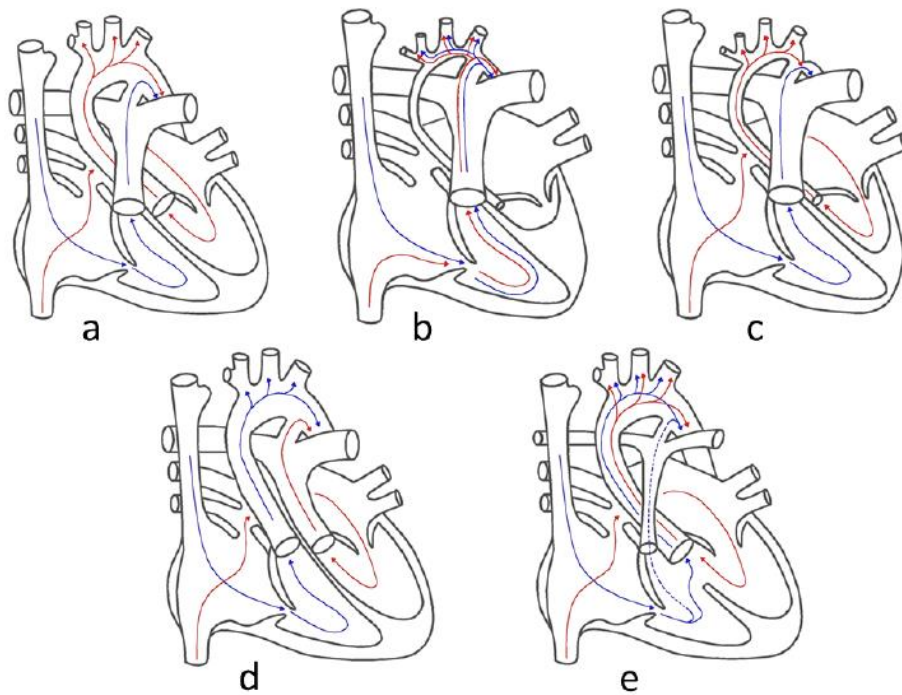


Figura 19: Patrons de circulació fetal en CC. A. Circulació en cor normoformat. B. Hipoplàsia de cavitats esquerres. C. Coartació d'aorta. D. Transposició de grans vasos. E. Tetralogia de Fallot.⁸⁹

4. IMPACTE DE LA INSUFICIÈNCIA PLACENTÀRIA EN EL DESENVOLUPAMENT NEUROLÒGIC PRENATAL

4.1 Placentació normal i anormal

Durant les primeres setmanes de gestació tenen lloc canvis fisiològics a nivell vascular matern que permeten la correcta formació de la placenta. Entre les setmanes 6 i 12 de gestació, les cèl·lules del trofoblast placentari penetren en la llum de les arteries espirals uterines permetent la regulació

d'oxigen i nutrients que arriben al fetus. Més endavant, entorn de la setmana 16, les cèl·lules del trofoblast ocupen el lloc de l'endoteli vascular i envaeixen la capa mitja arterial fins a arribar al miometri uterí. Aquest procés d'invasió converteix les arteries espirals en unes de major calibre i per tant, de més baixa resistència, permetent la perfusió a través d'elles (unes 10 vegades superior) i cap a la placenta suficient per al correcte creixement fetal^{161 162}.

Una invasió deficient del trofoblast a les arteries espirals i al miometri es considera la causant de la deficiència circulatòria que desembocarà en l'entitat que anomenem insuficiència placentària i que pot manifestar-se com a una o varies de les següents: preeclàmpsia, retràs del creixement fetal, òbit fetal o despreniment placentari. La preeclàmpsia es defineix, segons la última guia de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* de l'any 2013¹⁶³, com l'augment de la pressió arterial materna amb o sense proteïnúria o alteracions sistèmiques sobretot a nivell hepàtic, renal, pulmonar o cerebral que poden manifestar en l'analítica sanguínia.

En els casos d'invasió deficient, el trofoblast arriba només fins als primers dos terços de la decídua uterina sense penetrar la capa muscular de les arteries espirals, motiu pel qual no es produeix la conversió de la capa muscular que permetia l'augment de calibre i la disminució de la resistència i en conseqüència, la seva capacitat de perfusió i de distensió a mesura que avança l'embaràs és inferior.

La placenta anòmala respon a la hipoperfusió secundària a les arteries espirals restrictives enviant marcadors inflamatoris al torrent sanguini que poden arribar a causar dany inflamatori vascular sistèmic matern i fetal¹⁶¹ així com canvis en el patró de factors pro i antiangiogènics circulants¹⁶⁴.

El procés de placentació requereix d'angiogènesi, és a dir, de formació de nous vasos sanguinis a partir de capil·lars preexistents¹⁶⁵. La regulació de l'angiogènesi es porta a terme mitjançant un perfecte equilibri entre la producció de factors estimulants o angiogènics i factors inhibidors o antiangiogènics que canvien segons les necessitats del teixit. Aquest mecanisme està alterat en les cèl·lules tumorals^{166 167}. En la majoria dels teixits existeix un predomini dels factors antiangiogènics que bloquegen el creixement vascular però davant de situacions com la hipòxia s'estimula la producció de factors angiogènics i el bloqueig dels antiangiogènics permetent la formació de nous vasos¹⁶⁸.

Un dels principals factors angiogènics són el grup VEGF (*vascular endothelial growth factor*), proteïnes dimèriques presents en diferents tipus cel·lulars que actuen promovent la divisió, creixement i migració de les cèl·lules endotelials dels vasos sanguinis així com incrementant la permeabilitat i dilatació i permeabilitat dels capil·lars. Entre aquest grup de factors s'hi troba el factor de creixement placentari o PLGF.

Les cèl·lules endotelials tenen receptors per als factors angiogènics de tipus VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3), mitjançant la unió als quals es produeix l'augment de permeabilitat cel·lular i resultant en creació de nous vasos¹⁶⁹.

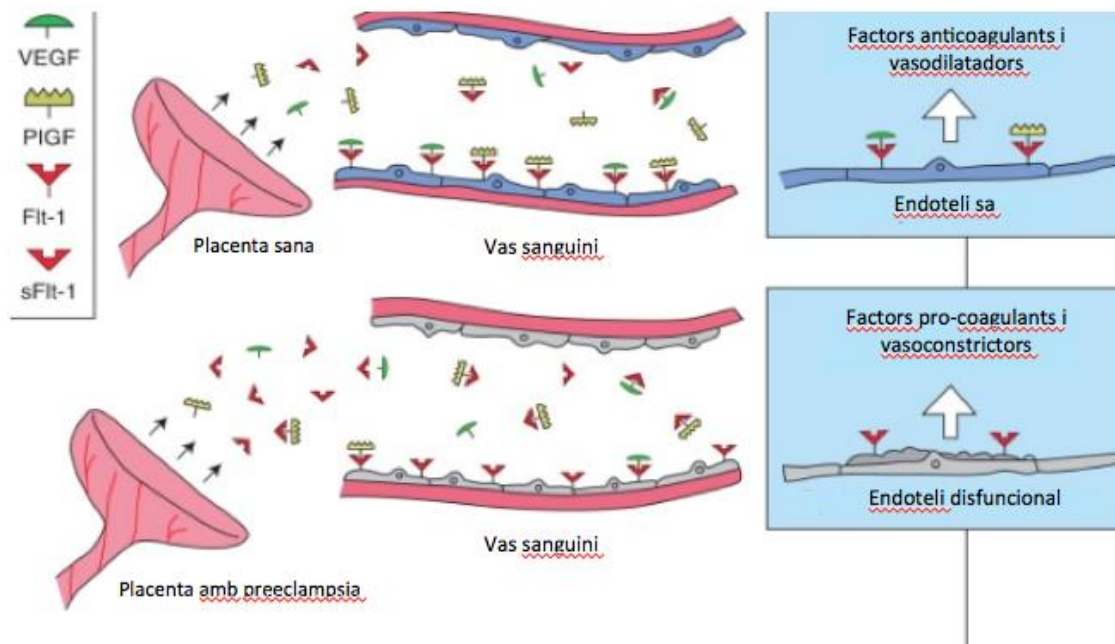


Figura 20: Funció dels factors i receptors endotelials en l'embaràs normal i en la preeclàmpsia¹⁷⁰.

L'àcid ribonucleic missatger (mRNA) que codifica pel receptor VEGF-1 pot donar lloc també mitjançant un empalmament (o *splicing*) alternatiu una altra proteïna soluble que s'anomena sFlt-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase*) que actua com a receptor circulant de VEGF i PlGF i que té una potent acció antiangiogènica unint-se a ells i impedit que interaccionin amb els seus receptors endotelials¹⁷¹.

Creixement intrauterí retardat

Es parla de creixement intrauterí retardat (CIR) en aquells fetus que no arriben al seu potencial de creixement per causes genètiques o multifactorials¹⁷². Es tracta d'aquells fetus en un percentil de creixement inferior al 3 per setmanes de gestació o aquells per sota del percentil 10 amb una alteració hemodinàmica mesurada per Doppler com seria: augment de l'índex de pulsatilitat (IP) de l'artèria umbilical per sobre del percentil 95, augment de l'IP mig de les artèries uterines per sobre del percentil 95 o un índex cerebro-placentari (ICP) per sota del percentil 5.

Aquells que es troben en un percentil de pes entre 3 i 10 sense alteracions Doppler se'ls anomena petits per edat gestacional (PEG)^{173 174}.

Com hem dit, les causes del CIR són diverses, sent la més freqüent la causa placentària fins en un 30% dels casos¹⁷⁵, però també podem trobar causes maternes com malalties de base, factors genètics, consum de tòxics com el tabac, malnutrició, tècniques de reproducció assistida o períodes intergenèsics curts. Entre les causes fetals es troben anomalies genètiques, infeccions intrauterines o gestacions múltiples.

Alguns casos de creixement restringit no tenen una causa identificable¹⁷⁶.

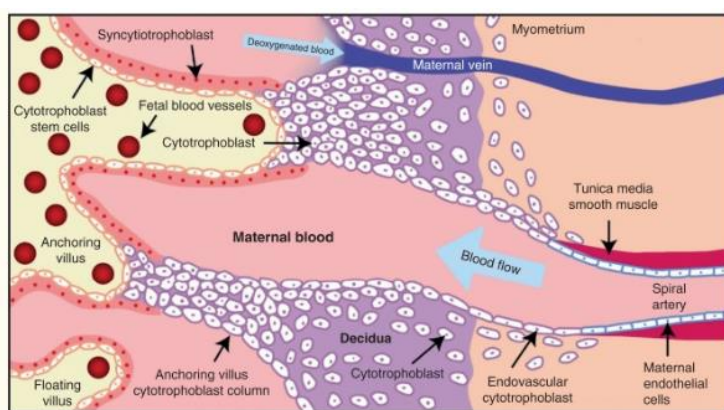


Figura 21a

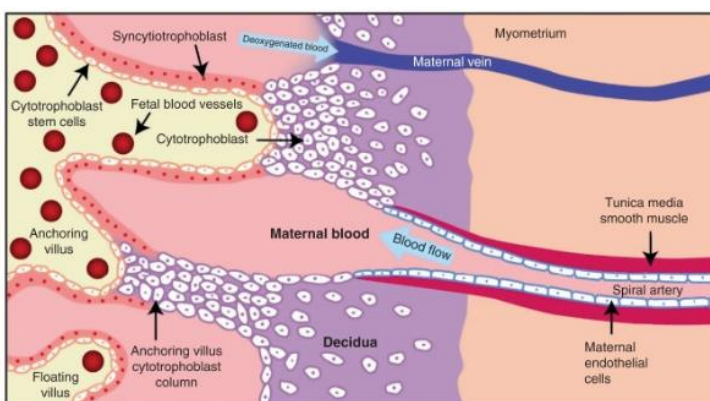


Figura 21b

Figura 21a Invasió trofoblàstica i composició de les artèries espirals en la placenta normal i 21b en la insuficiència placentària¹⁶¹.

4.2 Factors angiogènics i antiangiogènics en la insuficiència placentària

El procés de placentació o invasió trofoblàstica de processos de formació vascular o angiogènesi. Com s'ha exposat anteriorment, en la formació de la placenta intervenen principalment els factors VEGF, PLGF i sFlt-1. S'ha demostrat que en un entorn amb una proporció anòmla de factors de creixement en favor de la inhibició d'angiogènesis placentària tenen lloc fenòmens com la preeclàmpsia i el retràs de creixement, considerats conjuntament com a manifestacions d'una funció insuficient de la placenta ^{177 178}.

En l'actualitat existeix evidència que relaciona l'origen de l'afectació materna i fetal en la preeclàmpsia amb l'alteració de la invasió trofoblàstica i la posterior inflamació endotelial i hipòxia tissular placentària. En aquest context augmenten els factors proangiogènics com VEGF però també l'expressió de sFlt-1 que té com a objectiu l'augment de la pressió sanguínia materna que permeti l'augment de la circulació a l'espai intervellós, però que paral·lelament empitjora la situació d'hipòxia preexistent bloquejant l'acció de les proteïnes proangiogèniques. Si aquesta repercussió endotelial és a nivell sistèmic, es produeix la preeclàmpsia ^{179 180}.

La endoglina soluble (sEng) és una altra proteïna antiangiogènica que impedeix la unió de VEGF als seus receptors i també com sFlt-1, indueix hipertensió i lesió glomerular renal amb posterior proteinúria, alteracions típiques en la preeclàmpsia ¹⁸¹. Per altra banda, s'ha demostrat que els nivells de sEng augmenten en el sèrum de les gestants setmanes abans de l'aparició dels símptomes de la preeclàmpsia i que els seus nivells es relacionen amb la seva severitat. Alteracions similars s'han observat en els casos de CIR ^{180 182 183}.

Les alteracions plasmàtiques en el nivell plasmàtic de factors pro i antiangiogènics poden ser detectades des del primer trimestre d'embaràs, permetent la selecció de les pacients que tenen risc de desenvolupar la malaltia abans que presentin símptomes¹⁸⁴. Estudis recents indiquen que el ràtio sFlt-1/PLGF en sang materna és el marcador més útil per al diagnòstic de preeclàmpsia i que a més a més, permet ressaltar a les pacients amb més risc de resultats materns o fetal adversos^{185 160 186}

4.3 Angiogènesis i desenvolupament cardíac i neurològic fetal en els casos de CC

En la literatura, diversos estudis relacionen les cardiopaties congènites amb complicacions pròpies de l'embaràs en un entorn d'insuficiència placentària. Es coneix que els fetus amb CC tenen una incidència de baix pes al néixer corregit per gènere i setmanes de gestació superior als fetus sans. El primer estudi en relacionar les CC amb el baix pes va ser publicat l'any 1991 i demostrava que aquesta diferència de pes es mantenia també després d'ajustar els resultats per factors de confusió¹⁴.

En el nostre grup de recerca, Ruiz et al van publicar una correlació entre embarassos d'una cohort 279 de nens afectats per una CC amb una incidència superior a la poblacional de complicacions derivades la insuficiència placentària. A l'estudi, la incidència de complicacions obstètriques relacionades amb la disfunció de la placenta en la cohort de gestacions amb CC era significativament superior a la dels controls, amb una 5,7% de casos de preeclàmpsia, un 9,7% de retràs de creixement intrauterí i un 2,5% d'òbit fetal^{158 187}.

Més recentment l'estudi ja mencionat publicat per Gaynor et al⁹¹ va descriure un augment d'anomalies vasculars placentàries com infarts i trombosis en els nens afectes de CC així com una disminució del pes placentari respecte al pes del nounat, especialment en els afectes de TGA.

Per altra banda, també en les gestants afectes de cardiopaties congènites s'ha observat un augment de les complicacions gestacionals derivades de la funció placentària deficient. Un estudi de 2015 de Goya et al¹⁸⁸ va posar de manifest una incidència del 48,6% de complicacions de l'embaràs en dones afectes de cardiopaties severes. Entre aquestes complicacions es trobaven un 12,8% de casos de CIR (que representava un 6% superior a la incidència poblacional) i un 14,9% de casos de preeclàmpsia. En l'estudi, les pacients amb CC van presentar també un augment significatiu de les complicacions postnatsals (6,1%) i de les complicacions postpart, majoritàriament la hemorràgia per atonia uterina amb un 7% de casos. Paral·lelament, les dones amb CC presentaven un augment de les resistències placentàries des de la setmana 20 de gestació comparades amb les gestants sanes, objectivades per l'increment de l'índex de pulsatilitat de les artèries uterines. El patró Doppler es relacionava amb les complicacions obstètriques, però no amb les relacionades amb la cardiopatia materna.

Petronella et al van descriure també un increment de les resistència placentàries en dones amb CC comparades amb dones sanes al llarg de tot l'embaràs. El grup de CC presentava també una incidència superior de complicacions derivades de la placentació deficient com la preeclàmpsia i el CIR.

L'augment del risc de preeclàmpsia i CIR tant en embarassos amb cardiopatia congènita tant materna com fetal, suggereix una relació entre les anomalies cardíques i la insuficiència placentària, que ha obert

la porta a la investigació d'una possible via angiogènica conjunta del cor i la placenta.

Estudis animals han demostrat la relació entre els gens que codifiquen per als factors angiogènics i la formació cardíaca. Un estudi amb embrions de ratolí als quals s'induïa una mutació genètica de VEGF-A que provocava una disminució dels 50% en l'expressió del factor va resultar en una malformació vascular letal als nou dies de vida d'aquests individus degut a la incapacitat per formar vasos sanguinis¹⁸⁹.

En un altre estudi similar en model animal va demostrar que la sobreexpressió del factor angiogènic VEGF conduïa a malformacions cardíques letals amb alteracions miocardiàques, septació ventricular defectuosa i anomalies als tractes de sortida¹⁹⁰ i en embrions de peix zebra es va observar que el bloqueig dels receptors VEGF comportava malformacions de les vàlvules cardíques, demostrant la funció dels factors angiogènics relacionats amb la placentació en la formació cardíaca¹⁹¹.

El grup de Nicolaides¹⁹² va publicar una comparació entre els nivells plasmàtics materns de PLGF i les resistència placentàries estudiades en el primer trimestre d'embaràs entre gestants portadores de fetus amb CC i gestants amb fetus sans, observant una disminució dels nivells de PLGF en CC comparats amb controls. No es van observar diferències en l'estudi Doppler de les artèries uterines. De manera separada, les cardiopaties valvulars i conotruncals presentaven una disminució significativa del nivell plasmàtic matern de PLGF, però no el grup d'obstrucció del tracta de sortida cardíac esquerre o LVOTO (Figura 22). L'estudi conclouïa que la disminució de PLGF demostrava la placentació anòmala en molts casos de CC però que no s'acompanyava de l'augment de resistències placentàries com passaria en la preeclàmpsia, suggerint una alteració de la placentació amb funció conservada.

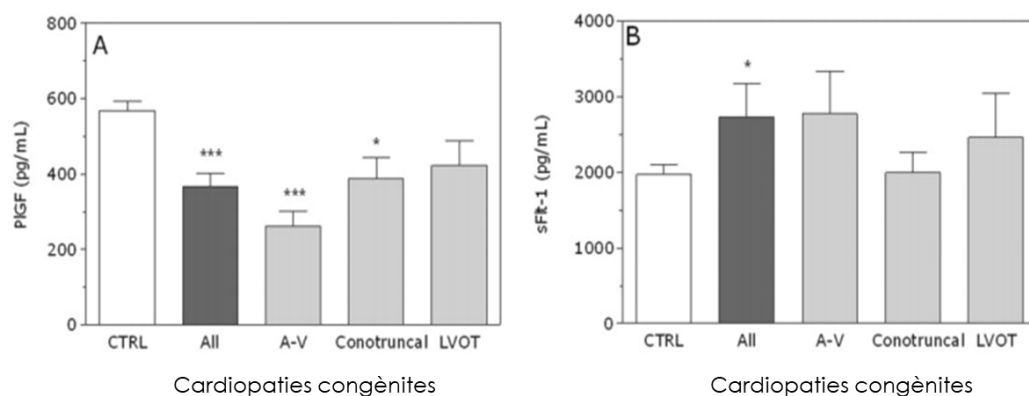


Figura 22: Diferències significatives en els nivells disminuïts en sang materna de PLGF en cardiopaties fetals (A), especialment en el grup de cardiopaties atrioventriculars i conotruncals. (B) Diferències significatives en l'augment en sang materna dels nivells de SFIT en cardiopaties comparats amb controls sans. * $p < 0,05$ i ** $< 0,001$ ¹⁹².

L'alteració de la formació de la placenta amb una funció aparentment conservada s'ha descrit posteriorment en altres àmbits com la gestació de fetus afectats per trisomia 21 o síndrome de Down. En un estudi publicat l'any 2016 per Sánchez et al¹⁹³, es va comparar una cohort de fetus afectats per síndrome de Down amb o sense cardiopatia i una de fetus euploides afectats per CC amb un grup control de fetus euploides sans. Els autors van veure un increment significatiu de l'expressió de factors angiogènics com VEGF i PLGF així com d'antiangiogènics com sFlt-1 i marcadors d'hipòxia crònica en la cohort amb trisomia 21, tinguessin o no cardiopatia congènita, que suggeria una anomalia intrínseca del procés d'angiogènesis en els pacients amb síndrome de Down. El patró d'alteració era similar en els fetus euploides amb cardiopatia, fet que feia pensar aquest canvi del procés d'angiogènesis podia tenir efecte sobre la formació cardíaca.

A part de la implicació comuna dels factors angiogènics relacionats amb la placentació com VEGF i PLGF en la formació cardíaca, també la proporció plasmàtica de factors angiogènics i antiangiogènics s'ha relacionat amb les malformacions cardíques. Un estudi del nostre grup publicat l'any 2013 amb l'objectiu de relacionar el ràtio de factors

angiogènics i antiangiogènics amb la formació cardíaca va demostrar un increment del nivell de SFlt-1 en sang materna i de cordó umbilical en les gestacions amb fetus afectes de CC així com una disminució del nivell plasmàtic matern de PLGF (Figura 23). Un cop separades entre tipus de cardiopaties en conotruncals, valvulars i obstrucció del tracte de sortida esquerra (LVOTO), aquest últim grup de nou no presentava diferències significatives en el nivell de PLGF, suggerint possibles diferències en la patogènesis de les diferents CC⁹⁰.

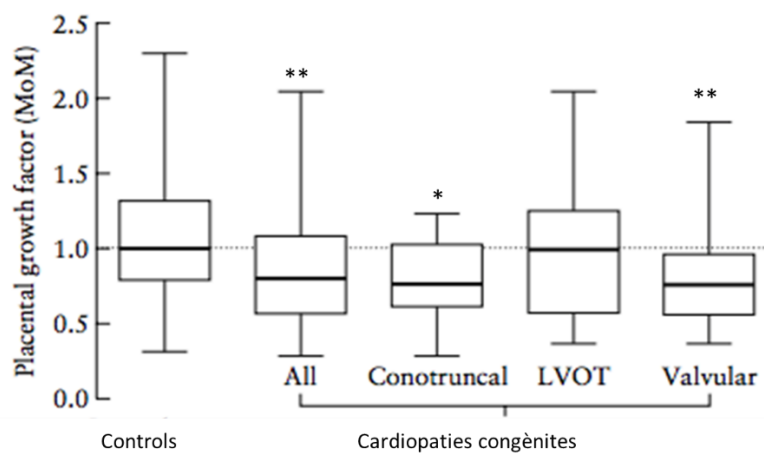


Figura 23: disminució dels nivells de PLGF en sang materna en fetus afectats per cardiopaties congènites. * $p < 0,05$ i ** $p < 0,01$.

Paral·lelament, el mateix estudi va observar una sobreexpressió de marcadors d'hipòxia en teixit cardíac en els fetus resultats de la interrupció de l'embaràs per CC comparats amb altres causes d'interrupció, com eren VEGF, Flt-1 i el factor inducció d'hipòxia 2α (HIF-2α)⁹⁰.

Aquests resultats, suggereixen que l'alteració del balanç de factors pro i antiangiogènics s'associa a l'aparició de defectes cardíacs.

Finalment, en relació amb l'angiogènesi i el desenvolupament cerebral en CC, estudis sobre l'expressió cerebral del gens angiogènics i

antiangiogènics així com de factors associats a la hipòxia crònica han posat de manifest canvis en el patró d'expressió en fetus amb CC. Un estudi de 2018 va posar de manifest un increment de l'expressió del receptor anti-angiogènic en el teixit cerebral de fetus afectes per CC comparats amb controls sense CC així com un increment del marcador d'hipòxia crònica HIF2α, concloent que l'ambient plasmàtic alterat amb un augment dels factors antiangiogènics afecta també la circulació cerebral i per tant, el seu desenvolupament¹⁹⁴.

RELLEVÀNCIA I JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI:

La millora considerable de la supervivència del nens diagnosticats de cardiopaties congènites moderades i severes ha fet que el focus d'atenció en els últims anys sigui el pronòstic neurològic d'aquests pacients a mig i llarg termini.

És per aquest motiu que es considera d'especial importància el seguiment del desenvolupament dels nens amb cardiopaties i de la detecció de qualsevol problema encara que sigui lleu per evitar que els lleus retards progressin a un problema més gran. La identificació precoç dels nens a risc possible intervenir amb el més aviat possible, així doncs la *American Heart Association* i la *American Academy of Pediatrics* recomana en la monitorització sistemàtica del desenvolupament entorn dels 9 mesos de vida per a millorar la detecció precoç del possible retràs i oferir teràpia per a potenciar el desenvolupament en cas de ser necessari¹⁹⁵.

Tot i la freqüència i la severitat que poden arribar a tenir aquestes complicacions, els factors de risc i mecanismes pels quals les CC impacten en el desenvolupament cerebral són encara en gran part desconeguts. Els estudis existents fins al moment es basen en sèries petites; en conseqüència, la patogènesis dels diferents factors de risc prenatal i postnatal de dany neurològic existents i a les condicions que comporten una major vulnerabilitat per un desenvolupament deficient en aquests pacients no és coneguda encara. Per a aprofundir en el seu estudi es necessita un projecte dissenyat per a realitzar un seguiment a llarg termini, capaç d'agrupar una mostra més gran que les publicades fins al moment

i amb la qual es pogués dividir als pacients en subgrups de cardiopaties i també estudiar-los des d'un punt de vista multi-disciplinar.

La majoria dels estudis previs a la creació d'aquest projecte de tesis doctoral per avaluar les anomalies neurològiques dels nens amb CC es van centrar en factors relacionats amb la cirurgia reparadora del defecte, ja que històricament la deficiència en el desenvolupament posterior s'havia associat al procediment quirúrgic cardíac, a la circulació extracorpòria sovint necessària i a les complicacions post-operatòries que es podien presentar. Tanmateix, estudis més recents han demostrat la presència de dany cerebral en estudis prenatals realitzats amb ecografia i ressonància magnètica^{151 196} així com la presència de biometries cefàliques disminuïdes i vasodilatació cerebral intrauterina. A més, els factors angiogènics i el seu balanç intrauterí afecten tant la formació placentària com cardíaca fet que dona suport a la teoria de l'existència d'un o diversos mecanismes mitjançant els quals durant la vida intrauterina els nens afectats per una cardiopatia congènita presenten ja un desenvolupament neurològic deficient que els condicionarà al llarg de la seva vida¹²⁴.

Fins al moment, els estudis considerant factors de risc prenatals i postnatals coneguts no han sigut capaços d'explicar per complet l'associació entre CC i anomalies del neurodesenvolupament. La relació establerta entre la disregulació de factors angiogènics plasmàtics i les cardiopaties congènites⁹⁰ és una de les hipòtesis més recents en l'estudi del desenvolupament neurològic en CC. L'augment de la proporció de factors antiangiogènics com sFlt-1 respecte als angiogènics pot comportar un creixement fetal intrauterí restringit, l'aparició de preeclàmpsia i altres complicacions derivades de la inflamació endotelial¹⁶⁰ i s'incorpora per primera vegada en aquest estudi entre els factors clínics de risc en l'estudi del desenvolupament neuronal en CC.

Aquest projecte multicèntric i multidisciplinar anomenat *Estudi dels factors predictius d'anomalies del neurodesenvolupament en cardiopaties congènites* pretén aprofundir en el coneixement dels múltiples factors que impacten en el neurodesenvolupament durant l'etapa fetal i veure en què es diferencien del desenvolupament normal en aquells nens afectes de CC així com buscar variables de predicció prenatals de mal pronòstic neurològic. Així mateix i per tal d'establir una correlació, després del projecte es crea una cohort que no només ens ha servit per a la correlació entre les nostres proves prenatals i la valoració del seu desenvolupament, sinó que existirà per a posterior avaluacions durant l'edat escolar i adulta d'aquests pacients, incrementat el nostre coneixement sobre la vida amb CC i de la mateixa manera, millorant el consell prenatal que podrem oferir als pares.

HIPÒTESIS

HIPÒTESIS

HIPÒTESIS PRINCIPAL:

Les alteracions del neurodesenvolupament observades en els nens amb CC poden tenir el seu origen en l'etapa prenatal.

HIPÒTESIS SECUNDÀRIES:

1. Els fetus afectes de CC tenen canvis estructurals cerebrals comparat amb fetus sans, aquests són diferents en funció del tipus de cardiopatia i es poden demostrar mitjançant RM en el tercer trimestre de gestació.
2. Hi ha una alteració de la funció placentària en les gestacions amb fetus afectes de CC que podria explicar en part els resultats observats tant a nivell perinatal com de neurodesenvolupament posterior.
3. El tipus de cardiopatia té un pes especial en el pronòstic neurològic i es poden observar diferències entre elles en els resultats dels estudis de neurodesenvolupament.

OBJECTIUS

OBJECTIUS

OBJECTIU PRINCIPAL:

Establir la presència de factors de risc prenats per el dèficit en el neurodesenvolupament mitjançant tècniques d'imatge, marcadors bioquímics i variables biofísiques en fetus amb diferents tipus de CC.

OBJECTIUS SECUNDARIS:

1. Avaluar la neuroestructura en CC mitjançant RM prenatal i comparar-la entre tipus de CC i amb fetus sans.
2. Avaluar la relació entre la disfunció placentària (Doppler feto-placentària i factors angiogènics en sang materna i sang de cordó) amb el desenvolupament neurològic postnatal.
3. Avaluar el desenvolupament en nens amb CC en conjunt i segons el tipus de CC mitjançant l'avaluació neuro-conductual als 24 mesos de vida amb el test de Bayley-III.

MÈTODES

MÈTODES

Els mètodes utilitzats per a l'elaboració dels tres estudis que formen aquesta tesi doctoral s'expliquen en un mateix apartat ja que el disseny entre ells és compartit.

1. DISSENY I PARTICIPANTS A L'ESTUDI

1.1 Disseny de l'estudi:

Es tracta d'un estudi prospectiu observacional de casos i controls.

Per tal d'aconseguir un volum de mostra suficient per descriure els factors de risc prenatal de dany neurològic en CC i ser capaços de classificar la mostra en grups segons del tipus de cardiopatia, l'estudi dissenyat és multicèntric, amb la participació de quatre centres de l'Estat Espanyol:

- Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona
- BCNatal (Maternitat i Sant Joan de Déu) Barcelona
- Hospital La Paz de Madrid.

Les pacients de l'estudi són gestants en seguiment als centres participants, tant del grup cas com del control.

Les pacients del grup cas són gestants de fetus afectats per cardiopaties moderades o severes i que per tant requereixen cirurgia postnatal. Van ser incloses a l'estudi després del diagnòstic de cardiopatia fetal i a partir de la setmana 20 de gestació, des de 2013 fins al juliol de 2018. Les

gestants de l'estudi han estat avaluades de manera multidisciplinar fins al moment del part i posteriorment s'ha continuat amb el seguiment de l'infant fins als dos anys de vida.

1.1.1 Criteris d'inclusió:

- Edat superior als 18 anys
- Ser capaç d'entendre el consentiment informat
- Gestació única
- Trobar-se entre les 20 i les 38 setmanes de gestació

1.1.2 Criteris d'exclusió:

- Anomalies extra-cardíaques associades
- Presència d'anomalies cromosòmiques diagnosticades
- Arrítmia fetal
- Condicions maternes que poguessin alterar la hemodinàmica fetal com la diabetis, les malalties de la tiroides o l'anèmia fetal

1.1.3 Cronologia del seguiment

El seguiment de les pacients incloses en l'estudi es separa en quatre fases: prenatal, part, periquirúrgica i postnatal. Les proves realitzades en cada fase i el moment en el que es van realitzar es detalla a la taula següent.

FASE PRENATAL	
Diagnòstic de cardiopatia (a partir de les 20 setmanes de gestació)	Inclusió a l'estudi Ecografia obstètrica i Doppler Mostra de sang dels pares
De les 20 a les 40 setmanes	Controls obstètrics cada 4 setmanes. Ecografia obstètrica Doppler. Mesures biomètriques maternes.
28 a 32 setmanes	Ecocardiografia funcional
35 a 37 setmanes	RM cerebral fetal
PART	
	Mostra de sang de cordó
FASE PERIOPERATÒRIA	
Pre-quirúrgic	Electro-encefalograma Ecocardiografia funcional Mostra de sang perifèrica Oximetria
Cirurgia	Oximetria
Post-quirúrgic	Electro-encefalograma Ecocardiografia funcional Mostra de sang perifèrica Ressonància magnètica cerebral
FASE POST-OPERATÒRIA	
12 mesos de vida	Electro-encefalograma Ecocardiografia funcional <i>Ages and Stages Questionnaire</i>
24 mesos de vida	Electro-encefalograma Ecocardiografia funcional Test de Bayley III

Figura 24: Cronologia del seguiment de les pacients incloses a l'estudi.

En el moment de la inclusió, juntament amb la firma del consentiment informat i l'anamnesi inicial, es va prendre una mostra de sang perifèrica materna i paterna. Al mateix moment del reclutament es recollien les dades demogràfiques i els antecedents mèdics i obstètrics de la pacient, així com els resultats de les proves realitzades en l'embaràs durant les setmanes prèvies a la inclusió.

A les visites mensuals es va realitzar una ecografia transabdominal amb mesura de biometries fetals Doppler abdominal fetal i matern així com el seguiment de la patologia fetal de manera multidisciplinar entre obstetres i cardiòlegs fetals. Les dades corresponents a l'ecografia obstètrica com les mesures cefàliques i les de Doppler es van convertir a z scores per a l'anàlisi posterior^{197 198}.

Entre la setmana 28 i 32 de gestació es va portar a terme una ecocardiografia funcional (*FCUS* o *Functional Cardiac Ultrasound*) i entorn de la setmana 35-37, una ressonància magnètica (RM) centrada en l'estudi cerebral fetal.

Al part, es van recollir de nou una mostra de sang materna i una de sang de cordó umbilical. El tipus de naixement, les dades biomètriques de pes i circumferència cefàlica així com les possibles complicacions perinatals o la necessitat d'intubació o drogues de suport després del naixement eren registrades a la base de dades. Durant l'estada a la UCI neonatal, es va realitzar una valoració ecocardiogràfica amb adquisició de mesures funcionals així com una nova extracció de sang i un electroencefalograma (EEG) continu durant 2 hores. La oximetria cerebral es va mantenir des de les 12 hores abans de la cirurgia fins 48 hores després. En alguns casos es va realitzar una RM cerebral postquirúrgica.

El seguiment dels nens inclosos a l'estudi es portava a terme als 12 i 24 mesos de vida a través d'una mostra sanguínia, EEG i ecocardiografia funcional. Als 12 mesos de vida es realitzava a més el *test Ages and*

Stages Questionnaire, de manera presencial, telefònica o via email, on els pares responien el qüestionari sobre el desenvolupament del seu fill en diverses àrees com la motora o el llenguatge i que ja hem explicat anteriorment. A la visita de 24 mesos, una psicòloga del nostre equip i una altra a l'hospital La Paz, ambdues formades en l'àmbit d'investigació, efectuaven el test de Bayley-III als nens inclosos a l'estudi. Així mateix es proposava a les famílies la realització d'una nova RM cerebral.

Per altra banda, els pacients control reclutats es seguien a la consulta de l'hospital amb la mateixa freqüència i la realització també d'ecografia abdominal per a la mesura de les biometries fetals i estudi Doppler. Igualment, se'ls realitzava una ecocardiografia fetal a la setmana 28-32 de gestació i una RM fetal entorn de la setmana 35-37. Les mostres de sang materna i fetal eren extretes en els mateixos moments que en els pacients del grup de cardiopaties.

1.2 Càlcul de la mostra

Per al disseny de la cohort de cardiopaties es van considerar la possibilitat de reclutament dels centres implicats, en els quals es diagnostiquen o deriven de centres associats unes 60 cardiopaties anuals i la voluntat de tenir un volum suficient de pacients per a poder estudiar i comparar les diferents cardiopaties de manera individual classificant-les segons el seu diagnòstic.

En conjunt, els centres participants esperaven aproximadament 25.000 parts cada any i més de 150 diagnòstics anuals de fetus amb cardiopaties congènites. Inicialment es va plantejar un reclutament de 3 anys de durada, considerant un 10% de casos d'interrupcions de l'embaràs i les pèrdues de seguiment, que permetria el reclutament de 60 TGV, 30 casos de Tetralogia de Fallot, 30 pacients del grup de cardiopaties esquerres,

tant HCE com coartacions i estenosis aòrtiques, i 30 d'altres cardiopaties moderades-severes com les CIV, CAV o l'atrèsia tricúspide. Posteriorment es va haver de prolongar a 5 anys sobretot per la falta de pacients als grup de cardiopaties esquerres. El reclutament va iniciar l'any 2013 i va acabar el juliol de 2018 amb un total de 251 casos i 262 controls reclutats.

1.3 Classificació de les pacients incloses a l'estudi

Les dades obtingudes es van comparar entre nens sans i afectes de CC així com entre grups de cardiopatia. Per a la classificació dels subgrups es va decidir classificar els tipus de cardiopatia segons els sis diagnòstics més freqüents del tipus moderat-sever: Transposició de Grans Vasos (TGV), Tetralogia de Fallot, Hipoplasia de Cavitats Esquerres (HCE) sense considerar obstrucció aòrtica, Defecte septal, Obstrucció aòrtica estudiada separatament i un últim grup de cardiopaties diverses.

Vam optar per analitzar els resultats també segons una segona classificació funcional basada en l'anatomia de la malformació cardíaca, que ha estat utilitzada prèviament en estudis del nostre grup d'investigació^{120 89}.

La **primera classificació** utilitzada es basa en el diagnòstic cardiològic i consta dels següents 6 grups:

Transposició de Grans Vasos:

- TGV simple
- TGV corregida
- TGV amb estenosi pulmonar (EP)
- Doble sortida del ventricle dret (VDDS) amb vasos en TGV

Tetralogia de Fallot:

- T. De Fallot clàssiques

- Fallot amb atrèsia pulmonar (AP)
- Fallot amb estenosis pulmonar (EP)
- Truncus arteriós
- VDDS amb vasos tipus Fallot

Hipoplàsia de cavitats esquerres:

- Hipoplàsia de cavitats esquerres
- Atrèsia mitral (AM)
- Síndrome de Shone
- VDDS amb hipoplàsia esquerra

Obstrucció aòrtica:

- Hipoplàsia d'arc aòrtic
- Estenosis aòrtiques (EA)
- Coartació d'aorta

Defectes septals:

- Canal Atrio-Ventricular (CAV)
- Defectes del septe interventricular (CIV)

Altres:

- Anomalia d'Ebstein
- EP
- AP
- Atrèsia Tricúspide (AT)
- Isomerisme cardíac dret

La **segona classificació** es basa en agrupar cardiopaties segons similituds morfològiques en tres grups: cardiopaties de les vàlvules cardíques o valvulars, cardiopaties dels tractes de sortida o conotruncals i cardiopaties obstructives aòrtiques (OA). Es resumeixen en la taula següent:

Valvulars	Conotruncals	OA
Defectes septals	TGV	Estenosis Aòrtica
Anomalia d'Ebstein	T. de Fallot	Coartació d'aorta
Atrèsia tricúspide	Doble sortida ventricle dret	Atrèsia Mitral
Atrèsia pulmonar	Truncus arteriós	Hipoplàsia cavitats esquerres
Estenosis pulmonar		
Isomerisme cardíac		
TGV corregida		

Figura 25: Segona classificació en tres tipus de cardiopaties.

2. PROCEDIMENTS I INTERVENCIONS

2.1 Ecografia obstètrica

L'edat gestacional dels pacients de l'estudi va ser calculada de la mateixa manera que es realitza en els protocols hospitalaris amb la mesura de la longitud craneo-caudal del fetus¹⁹⁹. A la primera visita es realitzava una ecografia morfològica completa per descartar anomalies extra cardíques, a més a més de adquirir les mesures biomètriques i Doppler de les que parlarem a continuació.

En el disseny de l'estudi es va decidir registrar les mesures biomètriques més habituals realitzades a la ecografia obstètrica transabdominal com són: el diàmetre biparietal (DBP), la circumferència cefàlica (HC), la circumferència abdominal (AC) i la llargada del fèmur (FL). El pes fetal era calculat d'acord amb el mètode Hadlock²⁰⁰ i el percentil de pes obtingut a través de corbes de referència locals²⁰¹. Les mesures Doppler es realitzaven en absència de moviments fetals i en apnea voluntària de la gestant. Es prenen amb la opció de mesura automàtica a partir de tres o quatre ones consecutives amb un angle d'isoniació el més proper

possible a zero. L'índex de pulsatilitat (IP) de l'artèria umbilical (AU) es mesurava va en una nansa lliure de cordó; l'IP de l'artèria cerebral mitja (ACM) es prenia en un tall transvers del crani fetal a nivell del seu origen al polígon de Willis²⁰². L'índex cerebro-placentari (ICP) es calculava dividint l'IP de la ACM per l'IP de la AU²⁰³. La valoració de l'IP de les arteries uterines maternes es prenia al quadrant inferior i a cada costat de l'abdomen matern, en el punt on s'identificava l'encreuament amb l'arteria ilíaca externa. El IP mig es calculava a través de la mitjana de les dues artèries²⁰⁴.

L'exploració ecogràfica cardíaca anatòmica fetal es feia d'acord amb les guies de la Societat Internacional d'Ecografia Obstètrica i Ginecològica (*ISUOG Guidelines*)²⁰⁵. De manera resumida, s'examinaven i recollien el situs i posició de l'àpex cardíac, la morfologia ventricular i atrial, la valoració de les connexions auriculo-ventriculars i ventriculo-arterials, la mida i relació dels tractes de sortida i amb l'ajuda del Doppler color i pulsàtil, la valoració dels arcs aòrtic i ductal, de la integritat dels septes interauricular i interventricular i del flux a través de les vàlvules semilunars i atrioventriculars (AV). El diagnòstic de CC es corroborava en una ecografia cardíaca post-natal o en l'autòpsia en cas de mort fetal o neonatal.

L'exploració ecogràfica cardíaca funcional es realitzava des de diferents plans de l'espai i incloïa les mesures detallades a continuació²⁰⁶:

- En un tall quatre càmeres a nivell apical es mesuren l'índex cardio-toràcic, l'àrea dels cardíacs, els diàmetres valvulars i els diàmetres longitudinals i transversos ventriculars.
- En el mateix tall apical 4 càmeres i utilitzant el Doppler pulsat es mesuraven els pics d'entrada de sang als ventricles precoç (E) i tardà (A) als dos ventricles i la seva relació (E/A) així com la presència d'insuficiència d'alguna de les vàlvules AV.

- Seguint al mateix pla i en el mode M l'excursió de les l'anell valvular tricuspídi (TAPSE) i mitral (MAPSE).
- En un tall de 5 càmeres es mesurava el diàmetre de la vàlvula aòrtica així com el pic sistòlic de velocitat afegint el Doppler pulsat.
- També en tall 5 càmeres i Doppler pulsàtil es mesurava l'índex de funció miocàrdica (IFM), a partir del càlcul del temps d'ejecció (TE), el temps de contracció isovolumètrica i el temps de relaxació isovolumètrica (TRIV).
- Es mesuraven també el diàmetre de la vàlvula pulmonar així com el pic de velocitat sistòlic i el temps d'ejecció.
- En un tall de vasos de sortida i tràquea es mesuraven el pic de velocitat a ductus arteriós i a istme aòrtic.
- Finalment, mitjançant Doppler tissular es mesuraven els pics E', A' i S' a miocardi.

2.2 Ressonància magnètica

Entre les setmanes 35 i 37 d'embaràs es realitzava una RM cerebral fetal en un escàner 1,5 Tesla, seguint les guies de la *American College of Radiology* per a la utilització de proves d'imatge durant l'embaràs i lactància²⁰⁷. Les imatges, principalment en una seqüència T2 (HASTE) s'adquirien en els tres plans de l'espai: sagital, coronal i axial incloent tot el cervell i en talls de 3.5mm de gruix, tal i com es descriu en estudis anteriors²⁰⁸. També en aquest moment s'adquirien imatges d'espectroscòpia (MRS) del lòbul cerebral frontal així com adquisicions en 2D dels tres plans de l'espai per a la reconstrucció volumètrica posterior. Es realitzava finalment una adquisició anatòmica de control per assegurar que la posició del cap fetal no havia canviat significativament. En el cas d'haver-hi un canvis, es repetien les imatges.

Per a l'estudi de l'anatomia cerebral en CC a través de RM, es va preveure l'addició retrospectiva d'imatges de RM cerebrals obtingudes en un estudi previ del nostre grup en pacients portadores de fetus amb CC i també de pacients control amb fetus sans, que complien els mateixos criteris d'inclusió i exclusió, realitzades entre les setmanes 35 i 37 de gestació⁸⁹. Les imatges corresponents a les inclusions retrospectives van ser mesurades per mi mateixa amb el mateix mètode utilitzat per a l'estudi prospectiu i cec al diagnòstic del pacient.

Les imatges de RM eren revisades per un neuroradiòleg expert amb l'objectiu de descartar la presència d'anomalies anatòmiques com calcificacions, lesions per hipòxia o isquèmiques. Posteriorment, les imatges en dues dimensions eren processades en format DICOM i mesurades utilitzant el programa semiautomàtic Analyze (Analyze 9.0 software (Biomedical Imaging Resource; Mayo Clinic, Kansas City, KS) per un sol examinador expert, cec al diagnòstic.

Les mesures de les biometries i cissures cerebrals sobre les imatges de RM es feien adaptant una metodologia prèvia descrita per Egaña et^{209 210}. És d'especial importància al aplicar aquesta tècnica la orientació a l'espai de les imatges (dreta i esquerra sobretot), així com traçar una línia mitja a l'espai inter-hemisfèric per poder delinear de manera més exacta cada cissura, com es pot veure en les imatges a continuació.

Les mesures es van realitzar per un sol observador cec al diagnòstic.

Les mesures en dues dimensions adquirides a través de les imatges de RM eren les mateixes que s'havien adquirit en estudis anteriors del nostre equip investigador²¹¹:

En els talls axials:

- Diàmetre biparietal (DBP)

- Diàmetre fronto-occipital (DFO)
- Mida dels ventricles laterals
- Profunditat de la cissura de Silvio
- Mida de la ínsula
- Profunditat del solc parieto-occipital

En un tall coronal:

- Profunditat del solc cingulat
- Profunditat del solc calcarí

Les mesures es prenen bilateralment, prenent com a referencia l'estómac fetal, visible a les imatges de RM. Els valors es corregien per DBP i per tant es troben expressats als resultats en forma de ratis.

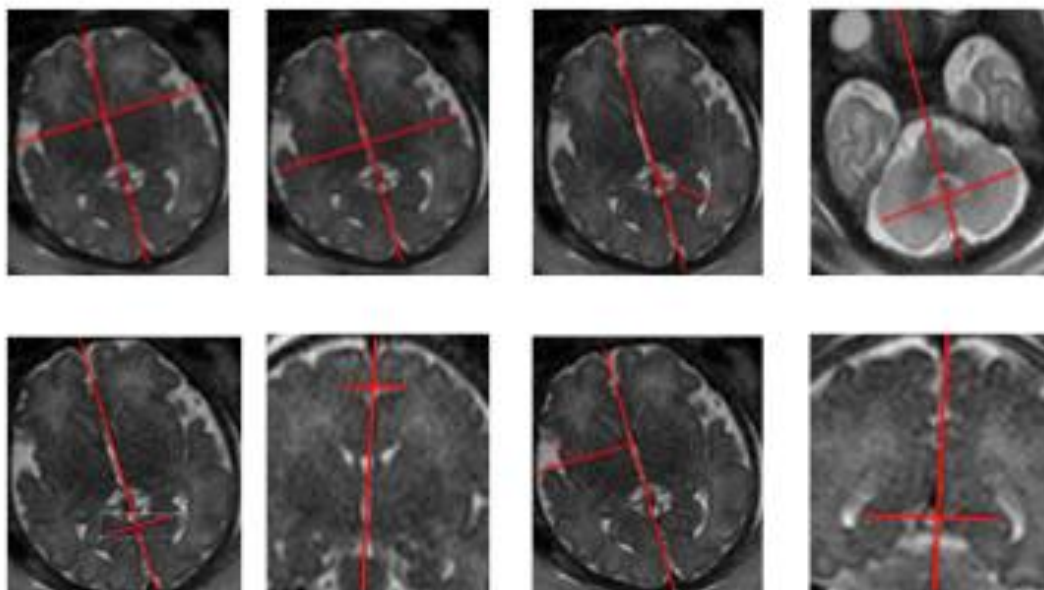


Figura 26: imatges dels talls de RM amb mesures exemple tal com es prenen amb el programa Analyze. DBP, DE, atri, cerebel, solc parietooccipital, solc cingulat, ínsula i fissura de Silvio i solc calcarí.

Les RM postnatales es realitzaven en un escàner Siemens Magnetom Trio 3.0 Tesla (Erlangen, Alemanya) adquirint seqüències T1 i T2 i FLAIR per a anàlisis anatòmic i qualitatiu. Es registrava la presència de mielinització, el

desenvolupament cortical, les lesions isquèmiques o hemorràgiques i el volum de matèria gris i blanca. Així mateix es prenen dades sobre anàlisi metabòlic cerebral per a ser comparades amb estudis previs²¹².

2.3 Biomarcadors plasmàtics

En el moment de la inclusió a l'estudi es realitzava una extracció de sang materna, així com una altra en el moment del part. Aquestes dues determinacions són les utilitzades per a l'estudi dels nivells plasmàtics materns de factors relacionats amb la funció placentària.

Pel que fa a les mostres fetals, s'extreien de sang de cordó després del part, i de sang de l'infant en el període prequirúrgic i immediatament després de la cirurgia. Un cop obtingudes, les mostres en processaven en tots els casos abans d'una hora de l'extracció, sent separat el plasma mitjançant centrifugació a 1400 g durant 10 minuts. Posteriorment es guardaven en fred a 4°.

Les proteïnes que es van determinar en sang materna van ser el factor angiogènic de creixement placentari (PIGF) i els factors antiangiogènics plasmàtics soluble *fms-like tyrosine kinase* (sFlt-1) i *endoglina soluble* (sEng). Pel que fa als marcadors determinats a sang de cordó, a part de PIGF i sFlt-1, van ser marcadors de dany cardíac com la Troponina I, implicada en la contracció muscular cardíaca i utilitzada com a marcador d'isquèmia cardíaca; el pèptid natriurètic cerebral NT-proBNP (*N-Terminal pro-brain natriuretic peptide*) un polipèptid secretat per les cèl·lules dels ventricles cardíacs davant l'elongament excessiu de les fibres i per tant útil en el diagnòstic d'insuficiència cardíaca congestiva o el fallo ventricular; la endotelina 1, vinculada en el procés d'hipertrofica i vasoconstricció arterial, i h-FABP (*heart-type fatty acid-binding protein*), una proteïna citoplasmàtica que és alliberada pels miocits cardíacs després d'un dany isquèmic.

També es van determinar en sang de cordó els marcadors de dany cerebral S-100 i les enolases específiques neuronals (neuron-specific enolase ENE), enzims propis de les neurones en cervells madurs.

Tots els marcadors plasmàtics es van determinar amb kits comercials per a ELISA seguint les instruccions del fabricant. Els factors angiogènics PlGF, sFlt-1 i sEng es van obtenir amb el kit de R&D Systems (R&D Systems Europe Ltd, Abington, UK); els marcadors de funció i lesió cardíaca van ser determinats amb diferents preparacions: AbFRONTIER (Young In Frontier Co. Ltd. Seoul, Korea) per Troponina I; BG (BlueGene biotech CO. Ltd, Shanghai, China) per NT-prBNP; R&D Systems (R&D Systems Europe Ltd, Abington, UK) i h-FABP de Hycult Biotech (Hycult Biotech, Uden, The Netherlands) per endotelina-1.

Els marcadors de dany neuronals (S100B i NSE) es van obtenir amb BG (BlueGene biotech CO. Ltd, Shanghai, China).

Per a l'estudi dels biomarcadors plasmàtics es va preveure la inclusió de manera retrospectiva de mostres de sang materna i de cordó procedents de pacients d'un estudi anterior elaborat per el nostre grup¹⁹². Les pacients incloses eren gestants de fetus portadors de CC complexes que complien els mateixos criteris d'inclusió i exclusió que les incloses de manera prospectiva.

Es van determinar en totes les mostres els nivells de PlGF, sFlt-1 i endoglina soluble. Una vegada obtinguts aquests valors (anomenats raw) i les seves mitjanes, es van ajustar per edat materna, pes, talla, tabaquisme i paritat materna així com per setmanes de gestació a l'extracció de la mostra o al part i s'expressen com a múltiples de la mitjana (MoMs).

2.4 Avaluació neonatal

2.4.1 Tècniques d'avaluació del neurodesenvolupament

El terme neurodesenvolupament fa referència a les esferes cognitiva, neurològica i sensorial i es defineix tradicionalment com una alteració del desenvolupament neuroconductual a aquell que presenti: un retràs cognitiu identificat, a través d'escales especialitzades, com una puntuació inferior a 2 desviacions estàndard de la mitja; paràlisi cerebral moderada o severa (amb una puntuació igual o superior a 2 a l'escala GMFCS *Gross Motor Function Classification System*); dèficit auditiu bilateral que requereixi amplificació o dèficit visual sever amb agudesa visual inferior a 20/200.

Els professionals que avaluen el desenvolupament neuroconductual durant els primers dos anys de vida utilitzen eines d'imatge com la ecografia o la RM així com eines clíniques d'avaluació de l'agudesa visual i auditiva així com tests per a la valoració cognitiva, motora i de llenguatge.

És en aquest últim espectre en el que ens hem centrat en aquesta tesis doctoral i per aquest motiu es tractarà amb més profunditat a continuació.

Test de Brazelton

En el nounat amb sospita de possibles alteracions del sistema nerviós central o perifèric degut a la seva història prèvia (com un part prematur o una cardiopatia) o per la troballa d'alguna anomalia en un examen rutinari han de ser examinats dirigidament per a la detecció precoç d'anomalies severes i tractables com l'epilèpsia. Aquest examen ha de constar d'un estudi general (pes, tensió, etc.), funció motora i dels parells cranials, reflexes, sentits i comportament.

Centrant-nos en l'estudi del comportament, en els nounats es porta a terme a partir de l'anomenat NBAS (*Neonatal Behavioural Assessment Scale*) o test de Brazelton, que inclou 27 test de resposta conductual i 20 estudis de reflexes que es basen en la facilitat per consolar el plor i l'habitució a estímuls repetitius²¹³.

L'avaluació dels nounats té certes limitacions en l'especificitat i habilitat per predir resultats a llarg termini. L'estudi té una utilitat limitada en els nens nascuts abans de les 28 setmanes d'embaràs així com aquells que han d'estar sedats o que reben suport ventilatori. Tot i així, pot ser útil per determinar la mida d'una lesió cerebral o per millorar la predicció pronòstica a llarg termini davant la persistència d'una disfunció conductual al llarg del temps.

Ages and Stages Questionnaire (ASQ)

L'escala ASQ (actualment en la seva tercera edició), és una de les eines més conegudes i populars per a la valoració del desenvolupament infantil. Ha estat traduïda a més de 10 idiomes i actualment s'utilitza com a eina tant clínica com de recerca. Es seu objectiu és la identificació dels nens amb risc de presentar retràs del desenvolupament en cinc dimensions diferents: comunicació, motilitat gruixuda, motilitat fina, resolució de problemes i habilitats socials. La seva aplicació es fa a través de diversos qüestionaris que es poden utilitzar des dels 2 als 60 mesos de vida. Una de les característiques que l'ha fet més popular és la possibilitat de que l'omplin els mateixos pares o cuidadors de la criatura, fet que augmenta la capacitat de recollida de dades.²¹⁴ La seva sensibilitat i especificitat depenen de l'edat a la que s'apliquin, la població diana i l'anomalia que vulguem detectar, però de manera general es troben entorn del 75-80% amb un baix percentatge de falsos negatius, entorn al 10%, convertint al test en una bona eina per descartar a aquells nens que no presentaran problemes de desenvolupament en el futur²¹⁵.

2.4.2 Test de Bayley

El test de Bayley III²¹⁶ és un conjunt multidisciplinari d'eines que avaluen el desenvolupament en diferents àmbits com el cognitiu, el motor i el llenguatge i que està dissenyat per ser aplicat en infants des dels 12 fins als 42 mesos. Va ser publicat l'any 1969 per la psicòloga Nancy Bayley i actualment es troba en la seva tercera revisió. L'escala del llenguatge es divideix en dues parts: la comunicació expressiva (l'habilitat per comunicar) i receptiva (capacitat d'escoltar, entendre i contestar); l'escala motora avalua la mobilitat fina i grollera i l'escala cognitiva inclou processament de la informació, rapidesa de pensament, capacitat de solucionar problemes, capacitat de joc i conceptes numèrics.

Les escales de Bayley són actualment una de les eines més utilitzades per valorar de manera integrada el desenvolupament de nens en etapa preescolar tant en clínica com en recerca. El seu objectiu principal és detectar a aquells nens amb un retràs del neurodesenvolupament que es puguin beneficiar d'una intervenció precoç i en l'àmbit de la recerca s'utilitza també per valorar el nivell de desenvolupament neuronal ens nens pertanyents a grups de risc com la prematuritat, l'exposició a tòxics o amb anomalies congènites²¹⁷.

El test ha de ser dirigit per un expert que hagi rebut una formació específica per a aplicar-lo i a partir de la seva puntuació s'obtenen uns valors *raw* o purs que posteriorment s'estandarditzen (*Standard scores* o *composite scores*) i a partir d'aquí es poden convertir i ordenar per rangs (*Rank scores*). La puntuació dels tests va entre 40 i 160 punts, amb una mitjana de 100 punts i una desviació estàndard de 15 punts. Les puntuacions per sota de 1 o 2 desviacions estàndard per sota la mitjana es consideren com a retràs lleu; entre 2 i 3 DE reflecteixen retràs moderat i per sota de 3 DE es considera greu²¹⁸. De manera general, els valors per sota de 85 a les anomenades *composite scales*, són indicadors de retard.

Test de Bayley II o *Mental Development Index*

Abans del 2006, la versió del test de Bayley estandarditzada per a l'estudi dels infant d'alt risc era la segona. Enlloc del nom d'escala cognitiva, la valoració de la percepció sensorial, el coneixement, la memòria i la solució de problemes així com del llenguatge inicial (de manera conjunta, no com a escala separa com podem trobar en la tercera versió), va rebre el nom de Mental Development Index (MDI) i que hem mencionat anteriorment. Tot que la manera de puntuar és la mateixa, alguns estudis remarquen que no són sobreposables ja que sembla que les puntuacions utilitzant la tercera versió podrien ser més elevades que amb la segona i que caldria corregir-les en cas de voler combinar estudis que han utilitzat les dues escales²¹⁷.

Als dos anys de vida es va realitzar el test de Bayley-III als pacients del grup cas per part d'un neuro-psicòleg prèviament format per a la seva aplicació. Tots ells que havien sigut operats a causa de la seva cardiopatia congènita. El test consisteix en diversos jocs on s'avaluen àrees diferents del desenvolupament durant uns 45 a 60 minuts i que donen un resultat anomenat DQ o quocient de desenvolupament.

Per a la obtenció del DQ, com hem explicat anteriorment, les puntuacions obtingudes segons la resposta o comportament de l'infant es transformen a escales i a puntuacions compostes i s'ajusten per l'edat que tingui el en el moment de la prova. Els resultats es comparen amb les puntuacions normatives, que van de 40 a 160 punts, amb una mitjana de 100 i una desviació estàndard (DE) de 15 punts. Es considerarà un retràs de desenvolupament lleu a aquell nen que puntuï per sota d'una DE, es a dir 85 punts o menys, i retràs greu aquell que puntuï per sota de 2 DE.

La versió més recent és la tercera i és la que vam aplicar als nostres pacients. Inclou tres subtests: l'escala cognitiva que avalua l'atenció del nen a objectes familiars i no familiars i el joc figurat; la de llenguatge per a l'estudi de la seva capacitat de comprensió i expressió i la motora, que puntua la motricitat fina i gruixuda.

El test es portava a terme en una sala de l'Hospital de reclutament per part de la neuro-psicòloga del centre. Per a una major facilitat dels pacients, es van aprofitar les cites mèdiques ja programades per a fer el test de Bayley.

2.5 Pacients del grup control

Durant el mateix període de temps es van reclutar pacients de baix risc per a formar part del grup control de l'estudi. El reclutament es realitzava a la ecografia rutinària de segon trimestre, entorn de la setmana 20 d'embaràs, a l'Hospital de la Vall d'Hebrón. Després de firmar el consentiment informat es realitzava la primera extracció sanguínia materna i igual que en els casos, es recollia una mostra de sang de cordó després del part. Pel que fa al seguiment de l'embaràs, es van programar visites cada 4 setmanes a les consultes d'obstetrícia de l'hospital, on es realitzaven mesures biomètriques fetals i Doppler d'arteria umbilical, cerebral mitja i arteries uterines maternes. Entre les setmanes 28 i 32 es realitzava la ecografia cardíaca funcional i finalment entre les setmanes 35 i 37, la RM cerebral fetal. Les dades obtingudes maternes i fetals així com les possibles complicacions de l'embaràs i les dades referents al part es registraven a la mateixa base digital de la que parlarem a continuació sota un número de codificació, igual que en els pacients cas.

3. APROVACIÓ DEL COMITÈ D'ÈTICA

L'aprovació del comitè d'ètica per portar a terme l'estudi va ser obtinguda per part de cada centre participant. L'Hospital de la Vall d'Hebrón va ser nomenat centre coordinador de l'estudi. El comitè ètic

del centre va aprovar el protocol de recerca el dia 13 de febrer de 2014 (PR (AMI) 317/2012). Totes les participants van llegir, entendre i firmar un consentiment informat abans de ser incloses a l'estudi.

4. ANÀLISIS DE LES DADES

4.1 Emmagatzematge de dades

Es va dissenyar específicament per a l'estudi una base de dades digital a través del Departament de Bioinformàtica i Farmacologia Clínica de l'Hospital Vall d'Hebrón en el qual, cada vegada que es reclutava una pacient a qualsevol dels centres participants, rebia un número exclusiu per a l'estudi. Dins la pàgina corresponent al seu número s'hi registraven, en diferents pàgines secundàries, els resultats de les múltiples proves i controls de manera cronològica. Així mateix en el moment del part s'hi van introduir les dades del part i es creava també un número de pacient per al nounat vinculat a la seva mare. Igualment, es podia accedir dins l'arxiu el nounat per introduir dades sobre el part, la evolució, la cirurgia i el control posterior.

Una vegada les candidates a l'estudi eren identificades i informades als diferents centres col·laboradors, procedien a firmar el consentiment informat i se'ls hi assignava un número dins l'estudi. Les dades obtingudes a cada visita de seguiment com les mesures antropomètriques o les obtingudes per ecografia obstètrica o ressonància magnètica fetal es registraven a la mateixa base de dades.

L'accés a aquesta estava restringit als investigadors de l'estudi sota el número identificador prèviament assignat. La relació entre el número

assignat i el pacient al que corresponia era accessible només per als coordinadors de l'estudi.

Per a l'anàlisi de les dades un cop acabat el reclutament vam comptar amb l'ajuda de la Unitat de Recerca en Bioinformàtica i la Unitat de Suport en la Investigació (USMI) de l'Hospital Vall d'Hebrón, que en alguns casos van realitzar l'exportació de les dades des del format online a format excel.

4.2 Anàlisi estadístic

Estudi 1: Avaluació de la neuroestructura cerebral en CC mitjançant RM

Després de comprovar la normalitat de la distribució de les mesures obtingudes per ressonància magnètica amb el test de Kolgorov-Smirnoff, es van comparar casos i controls així mitjançant l'aplicació de T-Student. Es van considerar significatives les diferències amb un p valor $<0,05$. Per a comparacions múltiples es va utilitzar el test ANOVA (One-way Analysis of Variance). L'anàlisi estadístic es van realitzar utilitzant SPSS 2.12 (IBM Corp., Armonk, NY, USA SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Es va utilitzar el test post-hoc LSD per a la comparació entre grups. Es van realitzar les mateixes comparacions amb el test de Mann-Whitney obtenint els mateixos resultats.

Els valors de les estructures corticals mesurades per RM es van dividir per el diàmetre biparietal i s'expressen en ràtios. Els resultats es van ajustar per gènere, setmanes de gestació i percentil de pes al naixement.

El mateix estudi ANOVA es va utilitzar per comparar les característiques demogràfiques de la població. Vam utilitzar test Chi-Square es va fer servir per a la comparació de mitjanes en valors qualitatius.

Estudi 2: Avaluació de la funció placentària en CC.

Per a l'anàlisi dels biomarcadors sanguinis, els resultats es van convertir a MoMs (múltiples de la mitjana), ajustant els valors obtinguts per setmanes de gestació en el moment de la presa de la mostra, edat materna, raça, índex de massa corporal, tabaquisme, tipus de concepció i setmanes de gestació al part. Els resultats dels paràmetres Doppler i biomètrics fetals es van convertir en zscores utilitzant dades normatives de fetus sans publicades amb anterioritat^{219 204}.

Els anàlisis estadístics en aquest estudi es van realitzar utilitzant els programes SPSS 2.12 (IBM Corp., Armonk, NY, USA SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) i MatLab (2007b, The MathWorks Inc., Natick, USA). Es va assumir una significança estadística de 0.05 per acceptar en el plantejament d'hipòtesis

Prèvia comprovació de la distribució normal de la mostra amb la prova de Kolmogorov-Smirnov, es va procedir a l'estudi de diferències en les nivells dels diferents factors angiogènics en sang a través del test ANOVA: Posteriorment es va aplicar el test post-hoc LSD per a la comparació dels grups de cardiopaties entre sí. El test Chi-Square es va fer servir per a la comparació de mitjanes en valors qualitius. Es van realitzar les mateixes comparacions múltiples amb el test de Mann-Whitney obtenint els mateixos resultats.

Vam portar a terme un estudi de correlació de Pearson per a la comparació dels valors de factors angiogènics en sang materna amb la puntuació al test de Bayley, els valors ecogràfics Doppler expressats en zscores i els valors de les mesures cefàliques i corticals obtingudes per RM.

Estudi 3: Avaluació del desenvolupament en nens amb CC en conjunt i segons tipus de cardiopatia mitjançant l'aplicació del Test de Bayley als 24 mesos de vida.

Les puntuacions en el test de Bayley entre les cohorts de cardiopaties es van comparar a través de l'aplicació del test ANOVA utilitzant SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Prèviament s'havia comprovat la normalitat de la distribució dels resultats amb el test de Kolgorov-Smirnoff. Es va considerar significatiu el valor $p < 0,05$.

Per a l'estudi de la població amb puntuacions baixes depenent de les seves característiques poblacionals, es va fer servir el test Chi-Square per als valors qualitatius. Per major seguretat es va aplicar el test de Mann-Whitney, obtenint els mateixos resultats.

RESULTATS

RESULTATS

ESTUDI 1: AVALUACIÓ DE LA NEUROESTRUCTURA CEREBRAL EN CC MITJANÇANT RM PRENATAL

1.1 Reclutament i classificació en grups

Es van reclutar un total de 281 gestants de manera prospectiva per participar en l'estudi. El grup cas estava format per 216 mares embarassades de fetus amb cardiopaties congènites moderades o severes, provinents dels quatre centres participants: 125 de l'Hospital de la Vall d'Hebrón (HVH), 35 de l'Hospital de La Paz (HULP), 9 de l'Hospital 12 de Octubre (H12O) i 79 procedents de l'Hospital Sant Joan de Déu.

Paral·lelament, es van reclutar per al grup control 65 pacients gestants de fetus sans des l'Hospital Vall d'Hebrón i BCNatal.

Sis participants van ser excloses durant el transcurs de l'estudi: un òbit fetal intrauterí a la setmana 28 secundari a un desprendiment de placenta en una gestació d'un fetus portador d'una Tetralogia de Fallot, dos fetus afectats per Síndrome de DiGeorge (els dos amb cardiopaties tipus Fallot) i dos per Síndrome de Rubinstein-Taby (un amb transposició de grans vasos l'altre amb hipoplàsia d'arc aòrtic). Hi va haver també una pèrdua de seguiment per mudança a una altra Comunitat Autònoma.

Postnatalment, es van diagnosticar 6 casos de malalties genètiques concomitants no detectades anteriorment per negació materna a realitzar estudi genètic i que per tant van ser exclosos en un segon temps: dos pacients amb Síndrome de DiGeorge, un dels quals afecte d'una Tetralogia de Fallot i l'altre amb una hipoplàsia de l'arc aòrtic; un

síndrome de Kabuki en cas d'hipoplàsia de cavitats esquerres; un diagnòstic de Síndrome de KGB en un pacient amb un defecte del septe ventricular; una mutació del gen WDPCP diagnosticada en l'estudi de l'exoma en un pacient amb Fallot i finalment una duplictat 15q11 en cas de finestra aorto-pulmonar.

Cinc pacients van ser exclosos de l'estudi per no requerir cirurgia postnatal.

Del grup control, dues pacients van ser excloses: per diagnòstic de fetus CIR i per un defecte del septe ventricular no diagnosticat, respectivament.

De les pacients reclutades de manera prospectiva i que complien els criteris d'inclusió, dues van tenir un part prematur abans de la setmana 35, moment en el qual es començaven a realitzar les ressonàncies magnètiques i per tant, no van poder ser estudiades. En 36 ocasions, les pacients dels diferents centres participants van denegar la realització de la RM per motius com claustrofòbia, mala tolerància al decúbit o no desig de portar-la a terme. El grup més afectat per aquestes pèrdues va ser el control, amb 18 pacients que van declinar l'estudi d'imatge per RM. En el grup dels casos, 18 pacients van denegar l'estudi.

Un total de 226 RM fetals es van realitzar entre el període de 2015 a 2018 en el que es va realitzar l'estudi i eren vàlides per a l'anàlisi metodològic d'anatomia descrit prèviament. En aquesta cohort es van estudiar també les complicacions placentàries, la mortalitat perinatal i el Doppler materno-fetal. S'il·lustra en l'esquema següent (Figura 27a):

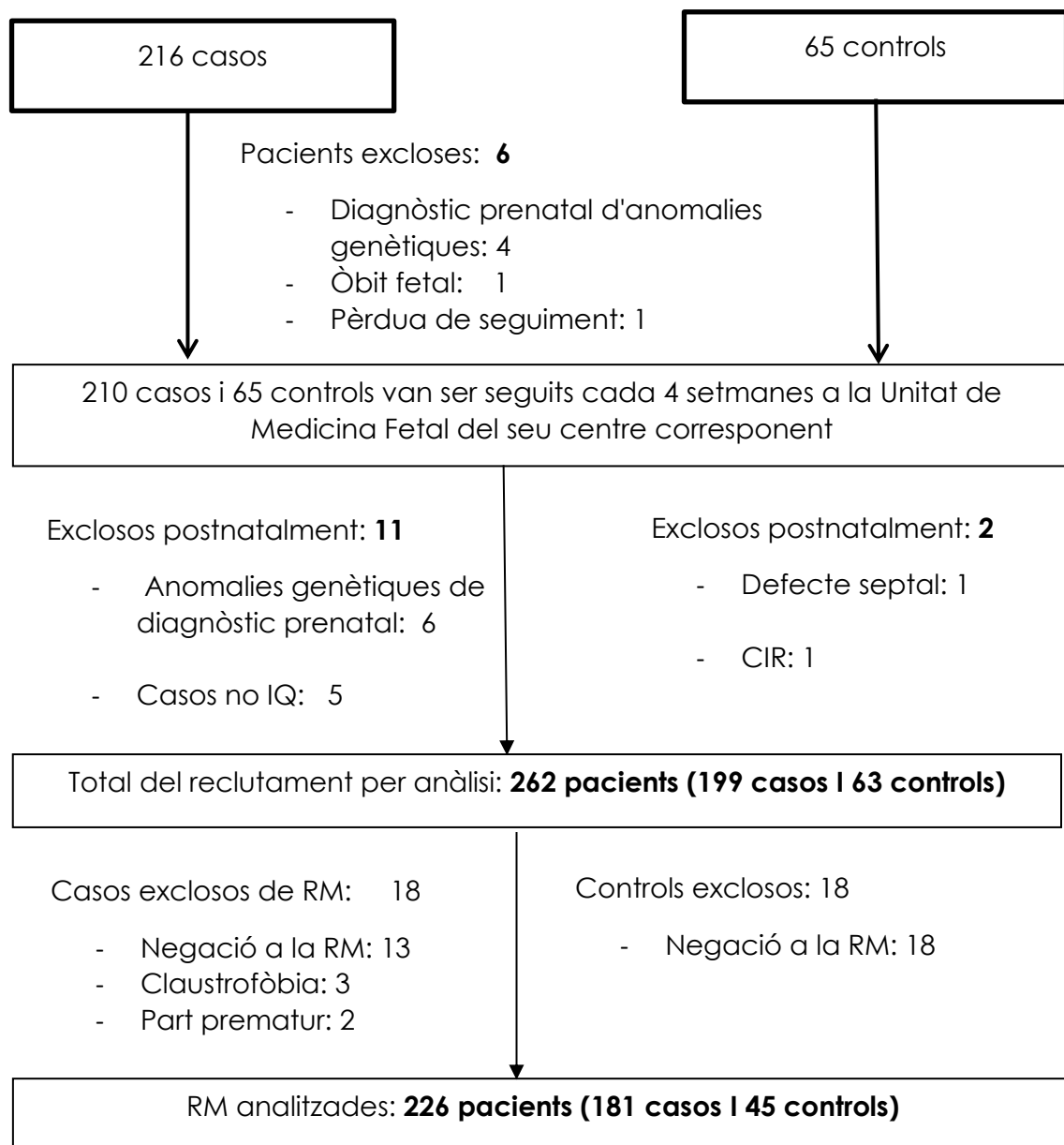


Figura 27a: Diagrama del reclutament.

1.1.1 Classificació segons tipus de cardiopatia

Per a l'anàlisi dels resultats, els pacients amb cardiopaties congènites van ser dividits en cinc grups, com s'ha exposat anteriorment (Taula 1): Transposició de grans vasos (TGV n=59), Tetralogia de Fallot (Fallot n=43), Hipoplasia de cavitats esquerres (HCE n=14) excloent les obstruccions de l'aorta, obstruccions aòrtiques (OA n=31), defecte septal (DS n=17) i altres cardiopaties que no formen part dels grups anteriors (Altres n=17).

TGV (n=59)	TETRALOGIA DE FALLOT (n=43)
56 TGV simple	31 Fallot clàssic
1 TGV corregida	3 Fallot amb AP
1 TGV amb EP	2 Fallot amb EP
1 VDDS amb vasos en TGV	6 Truncus arteriós
	1 VDDS amb vasos tipus Fallot
HCE n=14	OA n=31
8 HCE	4 Hipoplàsia d'arc aòrtic
3 Atrèsia mitral	7 Estenosis aòrtiques
2 Síndrome de Shone	20 Coartació d'aorta
1 VDDS amb HCE	
DEFECTES SEPTALS n=17	ALTRES n=17
6 CAV	3 Anomalia d'Ebstein
11 CIV	2 EP
	3 AP
	8 AT
	1 isomerisme cardíac dret

Taula 1: Classificació de la mostra de cardiopaties fetals del nostre estudi segons el tipus de cardiopatia.

1.1.2 Classificació segons grups de cardiopaties

Es va optar per separar els casos en una segona classificació, utilitzada prèviament per a l'anàlisi de resultats de factors bioquímics en l'estudi plasmàtic matern en CC⁹⁰. Aquesta classificació agrupa a tots els pacients inclosos en 3 categories segons l'anatomia del defecte cardíac: a nivell de les vàlvules cardíques (valvulars), dels troncs arterials principals (conotruncals) o que condicionen una obstrucció del tracte de sortida cardíac esquerre (OTSE). Podem veure els pacients de l'estudi distribuïts en els tres grups esmentats a la taula següent (Taula 2):

Valvulars (n=35)	Conotruncals n=101	OTSE n=45
11 CIV	57 TGV	7 EA
6 CAV	36 T. De Fallot	20 Coartació d'aorta
3 Anomalia Ebstein	2 VDDS	4 Hipoplasia d'arc
8 AT	6 Truncus arteriós	14 HCE
3 AP		
2 EP		
1 TGV corregida		
1 isomerisme		

Taula 2: Classificació de la mostra de cardiopaties fetals del nostre estudi segons grups estructurals de cardiopatia congènita.

1.1.3 Anomalies estructurals cerebrals detectades en RM prenatal

Es van descriure un total de 15 anomalies cerebrals fetals en les imatges de RM: un cas d'hemorràgia intraparenquimatosa, 6 casos de ventriculomegàlia unilateral, 1 cas de ventriculomegàlia bilateral, 1 cas on es descriu un augment dels espais subaracnoideus, 2 fetus amb quists germinolítics unilaterals i un amb un quist connatal de la substància blanca, 1 cas de displàsia del canal semicircular, 1 turricefàlia i un últim

cas amb un cos callós (CC) per sota del límit de la normalitat acompanyat de ventriculomegalia. Tots els casos d'anomalia van ser detectats en fetus cardíopates, en cap control es van detectar alteracions.

El resum de les anomalies de RM juntament amb el diagnòstic cardiològic es troba en la següent taula (Taula 3):

Casos	Tipus d'anomalia	Cardiopatia congènita
1	Hemorràgia parènquima	Defecte septal (CIV)
6	Ventriculomegalia unilateral	4 TGV 1 CIV 1 HCE (Sd. Shone)
1	Ventriculomegalia bilateral	TGV
1	Augment espais subaracnoideus	HCE
2	Quist germinolític	T. de Fallot Hipoplàsia arc aòrtic
1	Quist connatal s. Blanca	T. de Fallot
1	Displàsia canal semicircular	Canal AV
1	Turricefàlia	T. de Fallot
1	Cos callós curt i ventriculomegalia	Truncus arteriós

Taula 3: Anomalies descrites a les RM fetals en cardiopaties.

Conjuntament amb l'equip de medicina fetal i radiodiagnòstic es va considerar no excloure a aquestes pacients de l'estudi ja que les anomalies presentades es van considerar lleus i sense potencial per afectar als resultats de les mesures que es volien obtenir.

1.1.4 Complicacions de l'embaràs en cardiopatia congènita

Entre la cohort que va accedir a realitzar-se RM fetal (n=181) es van quantificar un total de 36 complicacions maternes relacionades amb la funció placentària en el grup de casos i dues en el grup control.

Un total de 16 fetus van presentar amb un retràs de creixement intrauterí (CIR), aquells amb un pes fetal inferior al percentil 3 a les setmanes de gestació corresponents o un percentil entre 3 i 10 sumat a una alteració Doppler. Cinc pacients van tenir una preeclàmpsia greu en el transcurs de l'embaràs i quatre d'aquestes van presentar a més a més complicacions relacionades amb la patologia placentària com un despreniment de placenta prèviament normoinsera (DPPNI), un cas de fetus petit per l'edat gestacional (PEG), una pacient amb un tromboembolisme pulmonar (TEP) i la última amb un edema agut de pulmó (EAP). Un dels fetus del grup cas va ser òbit fetal a la setmana 28 per un DPPNI. Es va registrar un cas d'una pacient amb un DPPNI en el context d'una ruptura prematura de membranes preterme (RPM) així com un cas de TEP aïllat. En 10 casos es van produir parts prematures, abans de les 37 setmanes de gestació (Taula 4).

El percentatge de complicacions placentàries en aquest subgrup de CC va ser del 18,6% (34 complicacions al grup control d'un total de 182 fetus amb CC, incloent per al càlcul l'òbit fetal a les 28w).

El grup de les **TGV** va tenir el major número de complicacions entre totes les cardiopaties congènites. Va ser significativament superior a les ocorregudes al grup d'obstruccions del tracte de sortida esquerra (TGV 19 vs. OA 1 $p<0.001$) i al grup d'Altres cardiopaties (TGV 19 vs. Altres 0 $p=0,001$). De la mateixa manera va passar amb el grup de **Tetralogies de Fallot**, el segon en número total de complicacions, significativament superiors a les dels grups OA i Altres (Fallot 9 vs. OTSE 1 $p=0.001$; Fallot 9 vs. Altres 0 $p=0.011$)

Cardiopatia	Complicacions	Tipus
TGV (n=60)	19	8 part prematur 6 CIR 1 RPM/DPPNI 1 TEP 2 PE greu + 1 òbit DPPNI
Fallot (n=43)	9	7 CIR 1 PE greu 1 part prematur
HCE (n=14)	3	1 PE greu 1 CIR 1 part prematur
OA (n=31)	1	1 PE greu
CIV (n=17)	2	CIR
Altres (n=17)	0	-

Taula 4: Nombre i tipus de complicacions placentàries segons el tipus de CC.

En tercer lloc, el grup de **hipoplàsies de cavitats esquerres** va presentar 3 complicacions en total, que va resultar significativament superior a les que es van trobar al grup OA (HCE 3 vs. OA 1 $p=0.040$), però no va arribar a la significança amb el grup Altres CC (HCE 3 vs. Altres 0 $p=0.076$).

El grup amb menys complicacions cardiològiques va ser l'anomenat Altres, que agrupa principalment cardiopaties valvulars, sense cap complicació, seguit del grup d'obstruccions aòrtiques (OA).

1.1.5 Resultats de mortalitat neonatal

Cardiopatia	Cirurgia	Moment mort	Causa mort
T. Fallot	No	Prenatal	Desprediment placentari
HCE	Banding arteria pulmonar i CIA*	Post-operatori segona cirurgia	
HCE	Norwood	24h després de primera IQ	
HCE	Banding arteria pulmonar	Preoperatori segona cirurgia	
HCE (ventricle dret de doble entrada)	Glenn	Postoperatori primera cirurgia	Hemorràgia subaracnoidea
T. de Fallot	No IQ	Pre-quirúrgica	ECN*
HCE (atrèsia mitral)	No IQ	Pre-quirúrgica	
HCE (DSVD amb HCE i atrèsia pulmonar)	Fístula i correcció drenatge venós anòmal	Postoperatori primera cirurgia	Parada cardiorespiratòria

Taula 5: Mortalitat perinatal. *CIA: comunicació inter-auricular; *ECN: enterocolitis necrotitzant.

En la mateixa cohort de pacients d'aquest subestudi, es van registrar 7 morts postnatsals per causa de complicacions de la cardiopatia congènita. De les set morts postnatsals, dues van ser prequirúrgiques i cinc en el postoperatori, suposant una mortalitat en la nostra població del 3,84%, al final del primer any de vida, similar a la reportada a la literatura prèviament⁹⁰. Cap dels pacients que van ser èxits tenia anomalies genètiques associades i majoritàriament presentaven una hipoplàsia de cavitats esquerres. Desafortunadament no se'ls hi va realitzar test de Bayley-III ja que van morir abans dels dos anys de vida. A la taula anterior es detallen els casos de mort perinatal a la nostra cohort (Taula 5).

1.1.6 Estudi Doppler de la cohort de cardiopaties congènites

Les dades del subestudi Doppler maternofetal en cardiopaties es presenten a continuació. La cohort utilitzada és una part de la total, la mateixa presentada en l'estudi de RM. Es van valorar en dues ocasions, al segon i tercer trimestre de gestació, els índex de pulsatilitat (IP) de les artèries umbilical (AUmb), cerebral mitja (ACM) i uterines (AUt) de les pacients del grup cas. Els resultats es van normalitzar a zscores utilitzant calculadores especialitzades²¹⁹. No es van poder recollir les dades de totes les pacients incloses en el grup cas de l'estudi RM (n=181).

Mesura Doppler (zcores)	Casos (n=92)
IP AUmb 2nT	0.204
IP ACM 2nT	0.205
IP AUt 2nT	-0.112
IP AU 3rT	0.458
IP ACM 3rT	0.307
IP AUt 3rT	1.512

Taula 6: Mitjana del Doppler en zscores en la cohort de cardiopaties.

S'observa un increment de la pulsatilitat de les artèries uterines al tercer trimestre, amb un IP de 1.512 zscores.

1.1.7 Diferències demogràfiques

Es van estudiar les característiques demogràfiques i antropològiques bàsiques dels dos grups de pacients gestants. Es van registrar els paràmetres edat, índex de massa corporal (IMC), consum de tabac, paritat, antecedents mèdics (malalties de base que requerissin de l'administració continuada de medicació o que condicionessin l'evolució de l'embaràs) i antecedents obstètrics adversos. També es va tenir en compte l'índex de pulsatilitat (IP) de l'artèria umbilical (AUmb) al tercer trimestre i l'IP mig de les artèries uterines (AUt) convertits en zscores, així com complicacions de l'embaràs estudiat de tipus placentari (fetus amb CIR, PEG, desprendiment placentari prematur, esdeveniments trombòtics i preeclàmpsia).

Es van trobar diferències significatives en el nombre de **complicacions placentàries** en l'embaràs en fetus portadors de CC (19,3% en CC versus 0% en els controls, $p < 0,001$) com ja ha estat publicat anteriorment en un estudi del nostre grup¹⁵⁸. No es van trobar diferències entre els dos grups en la resta de característiques estudiades (taula 7).

Característiques maternes	Casos (n=181)	Controls (n=45)	Valor p
Edat	32.72	32.47	0.774
IMC	24.3	23.57	0.329
Fumadora	7.7% (14)	8.8% (4)	0.423
Nul lípara	51.9%(94)	53.3% (24)	0.084
Antecedents mèdics	15.4%(28)	13.3% (6)	0.066
Antecedent obstètrics	4.9% (9)	11.1% (5)	0.134
IP AUmb 3rT zscore	0.297	0.374	0.819
IP AUt 3rT zscore	0.216	-0.318	0.089
Complicacions embaràs	19.3% (35)	0%* (0)	<0.001

Taula 7: Característiques maternes de les gestants. * Resultats de la mostra de pacients aptes per l'estudi de RM.

Pel que fa als resultats perinatals en els dos grups de pacients (taula 8), es van observar diferències en les **setmanes de gestació al part** (39,05 en CC vs. 39,78 en els controls, $p=0,001$), **percentil de pes al naixement** (45,37 vs. 59,6, $p=0,012$), **tipus de part** (34,8% de cesàries en el grup casos vs. 15,5% en els controls, $p=0,043$) i nounats amb un **APGAR < 7 al primer minut** de vida (7,7% vs. 6,6%, $p=0,005$). No es van trobar diferències en el **gènere** dels nounats (49,1% de nenes en el grup CC vs. 48,8% en els controls, $p=0,967$) ni en el **pH arterial de cordó** umbilical amb una mitjana de 7,25 en ambdós grups. El valor del **percentil del perímetre cefàlic (PC)**, va resultar inferior en el grup cas, sense arribar a la significança estadística (55,17 vs. 73,5, $p=0,068$).

Resultats perinatals	Casos (n=181)	Controls (n=45)	Valor p
Setmanes al part	39.05	39.78	0.001
Percentil de pes	45.37	59.6	0.012
PC percentil	55.17	73.5	0.068
Sexe femení	49.1% (89)	48.8% (22)	0.967
Naixement per cesària	34.8% (63)	15.5%(7)	0.043
APGAR 1' <7	7.7% (14)	6.6% (3)	0.005
pH arterial cordó	7.2	7.25	0.980

Taula 8: Resultats perinatals. Es mostra el p valor de la diferència.

A continuació es detallen les característiques maternes segons els sis tipus de cardiopatia estudiats així com un cop separats en tres grups funcionals:

Tipus de cardiopaties:

Característiques maternes	TGV n=59	Fallot n=43	HCE n=14	OA n=31	CIV n=17	Altres n=17	P valor
Edat	33.46	32.41	32.88	32.07	32.45	32.27	0.951
IMC	24.01	25.52	26.15	22.46	24.3	22.82	*0.145
Fumadora	8.2%	0.0%	23.5%	6.4%	11.7%	11.7%	0.436
Nul lípara	38.8%	64.7%	58.8%	64.3%	52.9%	41.1%	0.247
Antecedents mèdics	12.2%	18.6%	28.5%	9.6%	18.2%	13.3%	0.891
Antecedent obstètrics	7.3%	6.9%	0.0%	7.1%	5.8%	0.0%	0.437
IP AUmb 3rT zscore	0.379	0.185	0.52	-0.18	-0.415	1.261	0.460
IP AUf 3rT zscore	0.012	0.588	0.14	-0.03	0.148	-0.11	0.752
Complicacions embaràs	30.5%	20.9%	21.4%	3.2%	23.5%	0.0%	<0.001

Taula 9: Característiques maternes per tipus de cardiopaties. Es mostra el p valor de la significança entre grups per als valors quantitatius i la raó de verosimilitut per als qualitius. *Es van realitzar proves post-hoc per a l'estudi de les diferències entre grups.

No es van trobar diferències significatives en l'estudi separat dels tipus de CC comparats amb controls pel que fa a **edat** i a **IMC** maternes. Comparant les CC entre sí, no es van veure diferències significatives en l'edat materna però sí en IMC, on els grups OA i Altres van resultar tenir menor IMC que Fallot i HCE (OA 22,46 vs. Fallot 25,56 p=0,028; OA 22,46 vs. HCE 26,15 p=0,031; Altres 22,82 vs. Fallot 25,56 p=0,048; Altres 22,82 vs. HCE 26,15 p=0,047). No es van veure diferències significatives entre grups en l'estudi del consum de **tabac**, dels **antecedents maternes** i **obstètrics** ni de la **paritat**. Pel que fa a les **complicacions de l'embaràs**, el grup TGV

va demostrar tenir significativament més complicacions que el grup control (TGV 30,5% vs. controls 0,0% $p<0,001$) (Taula 9).

Grups funcionals:

Característiques maternes	Valvular (n=35)	Conotruncal (n=101)	OTSE (n=45)	Controls (n=45)	P valor
Edat	32.28	33.05	32.47	32.47	0.823
IMC	23.96	24.00	23.07	23.57	0.735
Fumadora	11.4%	3.9%	8.9%	8.8%	0.014
Nul·lípara	48.3%	50.6%	55.5%	53.3%	0.799
Antecedents mèdics	17.2%	14.8%	13.6%	13.3%	0.975
Antecedent obstètrics	3.4%	5.9%	4.4%	11.1%	0.437
IP AUmb 3rT zscore	0.789	0.267	-0.047	0.374	0.098
IP AUt 3rT zscore	0.215	0.191	0.283	-0.318	0.959
Complicacions embaràs	11.4%	26.7%	8.8%	0%*	<0.001

Taula10: Característiques maternes per grups de cardiopaties.

Es van observar diferències significatives entre el grup de cardiopaties conotruncals i els controls en relació al consum de **tabac** (3,9% vs. % 8,8% $p=0,014$) així com entre els grups de cardiopatia conotruncals i OTSE, sent superior la proporció de fumadores en aquest segon grup (3,8% vs 8,9% $p=0,014$). Pel que fa a les **complicacions de l'embaràs**, es van observar diferències significatives entre els embarassos del grup de cardiopaties conotruncals en relació al grup control (26,7% vs. 0,0% $p<0,001$). No hi van haver altres diferències significatives en l'estudi de complicacions de l'embaràs entre grups de cardiopaties (Taula 10).

Els resultats perinatals en cada classificació de CC utilitzada, es detallen en les taules següents (taula 11 i taula 12):

Resultats perinatals	TGV n=59	Fallot n=43	HCE n=14	OA n=31	CIV n=17	Altres n=17	P valor
Setmanes al part	38.89	39.1	39.21	39.21	39	38.67	0.08
Percentil de pes	45.44	40.77	43.43	65.53	39.65	40.27	0.018
PC percentil	58.91	53.56	42.57	61.71	47.6	63.75	0.600
Sexe femení	39.5%	51.7%	50%	61.2%	83.3%	29.4%	0.360
Naixement per cesària	32.5%	46.5%	23.1%	36.4%	35.2%	20%	0.164
APGAR 1' <7	1.6%	9.3%	22.2%	10%	0.0%	29.4%	0.385
pH arterial cordó	7.24	7.25	7.24	7.23	7.27	7.3	0.970

Taula 11: Resultats perinatals per tipus de cardiopaties i controls. Es mostra el p valor de la significança entre grups per als valors quantitatius i la raó de verosimilitut per als qualitatius. Es van realitzar proves post-hoc per a l'estudi de les diferències entre grups.

Es van observar diferències en les **setmanes al part** entre el grup de TGV i els controls (38,38 vs. 39,78, $p=0,002$) així com entre el grup de Fallot i els controls (39,1 vs 39,78 $p=0,04$) un cop estudiats de manera aïllada. No es van trobar diferències en l'estudi entre grups de CC en aquest aspecte.

Pel que fa al **percentil de pes**, tots els grups excepte OA i HCE van demostrar ser significativament més petits al néixer que els controls (TGV 45,44 vs. 59,6 $p=0,042$; Fallot 40,77 vs. 59,6 $p=0,010$; HCE 43,43 vs. 59,6 $p=0,099$; OA 65,53 vs 59,6 $p=0,499$; CIV 39,65 vs, 59,6 $p=0,030$; Altres 40,27 vs. 59,6 $p=0,044$). És més, tots els grups de cardiopatia van tenir diferències significatives en el pes al néixer comparats amb el grup OA (TGV 45,44 vs 65,53 $p=0,021$; Fallot 40,77 vs. 65,53 $p=0,006$; HCE 43,43 vs 65,53 $p=0,047$; CIV 39,65 vs. 65,53 $p=0,015$; Altres 40,27 vs 65,53 $p=0,021$). No es van observar altres diferències entre grups.

En el valor del **pH arterial de cordó**, no es van trobar diferències aïllades entre grups de CC entre ells ni amb el grup control. Tampoc per el **gènere** dels nounats ni el en valor de l'**APGAR** al primer minut de vida.

Resultats perinatals	Valvular (n=35)	Conotruncal (n=101)	OA (n=45)	Controls (n=45)	P valor
Setmanes al part	38.8	39.0 ²	39.26	39.78	0.008
Percentil de pes	41.49	42.71	57.59	59.6	0.011
PC percentil	61.8	51.54	59.43	73.5	0.316
Sexe femení	60%	42.5%	58.1%	48.7%	0.510
Naixement per cesària	40%	36.6%	27.3%	14.6%	0.319
APGAR 1' <7	0%	6%	15.5%	7.3%	0.372
pH arterial cordó	7.13	7.19	7.16	7.22%	0.222

Taula 12: Resultats perinatals entre casos separats per grups de cardiopaties i controls.

Es mostra el p valor del conjunt, es van fer posteriorment proves post-hoc.

Es van observar diferències significatives entre les **setmanes al part** del grup de cardiopaties valvulars de manera aïllada amb els controls (38,8 vs 39,78 p=0,018) així com del grup de CC conotruncals amb els controls (39, 02 vs. 39,78 p=0,001). No es van observar diferències entre els grups de CC. Pel que fa al **percentil de pes al néixer**, el grup de cardiopaties valvulars va mostrar un pes significativament inferior comparat amb els controls (41,49 vs. 59,6 p=0,013) així com el grup de cardiopaties conotruncals (42,71 vs. 59,6 p=0,006). Comparats amb els altres grups de CC, les cardiopaties valvulars tenien un percentil de pes al néixer significativament inferior (valvulars 41,49 vs. Conotruncal 42,71 p=0,025; 41,49 vs. OA 57,59 p=0,037). No es van obtenir diferències significatives entre els grups de CC comparats entre ells ni de manera aïllada amb els controls en l'estudi del gènere del nounat, el tipus de part, el valor de l'APGAR al primer minut ni en el pH arterial de cordó.

1.1.8 Correlació del Doppler amb les dades perinatals i de RM

	IP AUmb 2nT		IP ACM 2nT		IP AUt 2nT	
	r	p	r	p	r	p
DBP (per RM)	-0.336	0.005	-0.070	0.578	0.217	0.086
Ci_D	-0.005	0.965	-0.120	0.418	-0.135	0.290
Ci_E	-0.100	0.415	0.054	0.668	-0.116	0.364
PO_D	0.013	0.916	-0.095	0.457	-0.103	0.421
PO_E	0.152	0.221	-0.020	0.878	-0.104	0.419
Pes (percentil)	0.063	0.535	0.177	0.091	0.063	0.564
PC (percentil)	-0.019	0.862	0.009	0.939	0.060	0.607

Taula 13: Correlació de mesures per RM i resultats postnats amb el Doppler de 2n trimestre.

	IP AUmb 3rT		IP ACM 3rT		IP AUt 3rT	
	r	p	r	p	r	p
DBP (per RM)	-0.239	0.015	0.017	0.863	0.062	0.581
Ci_D	0.142	0.164	-0.199	0.053	-0.096	0.399
Ci_E	0.101	0.319	-0.033	0.749	-0.215	0.057
PO_D	-0.079	0.437	0.023	0.825	0.002	0.983
PO_E	-0.025	0.806	0.075	0.466	-0.030	0.789
Pes (percentil)	-0.111	0.162	0.174	0.035	-0.108	0.312
PC (percentil)	-0.061	0.499	0.093	0.334	-0.037	0.768

Taula 14: Correlació de mesures per RM i resultats postnats amb el Doppler de 2n trimestre.

S'observa una correlació inversa entre l'IP de l'artèria umbilical i el DBP mesurat per RM en 2n i tercer trimestre de gestació. En el tercer trimestre, l'IP de l'ACM es correlaciona directament amb el percentil de pes del nounat. (Taules 13 i 14).

1.2 Resultats de l'anàlisi de les mesures anatòmiques cerebrals a través de RM

1.2.1 Comparació dels resultats de RM de cardiopaties amb controls sans.

En tots els casos es va mesurar el diàmetre biparietal (DBP) i diàmetre encefàlic (DE). Prèvia a la mesura dels solcs s'orientava la imatge per reconèixer la lateralitat segons la posició dels òrgans corporals (estómac i punta cardíaca) i es procedia a la determinació bilateral (dreta: D i esquerra: E) de les següents estructures: hemisferis (H), ínsula (Ins), cissura de Silvio (SF, *Silvian fissure*), solc parieto-occipital (PO), solc calcarí (Ca) i solc cingulat (Ci).

Les mitjanes dels resultats de les mesures cefàliques realitzades en el grup de CC (n=181) i en el grup control (n=45) així com el valor p de la seva comparació es troben a la taula següent. Es van considerar significatives aquelles diferències amb $p < 0,05$. Els valors de les mesures es van corregir per DBP i s'expressen per tant en ràtios. La comparació de mitjanes es va fer ajustant el resultat per gènere fetal, setmanes de gestació en el moment de la ressonància magnètica i percentil de pes al néixer (Taula 15).

MESURES	CASOS (N=181)	CONTROLS (N=45)	VALOR DE P
DBP	91.57	94.79	<0.001
DE	0.944	0.962	<0.001
HD	0.473	0.478	0.395
HE	0.472	0.483	<0.001
INS D	0.304	0.307	0.422
INS E	0.305	0.305	0.890
SF D	0.145	0.140	0.118
SF E	0.148	0.145	0.264
PO D	0.137	0.146	0.036
PO E	0.135	0.145	0.012
CA D	0.165	0.165	0.993
CA E	0.160	0.158	0.458
CI D	0.085	0.094	0.002
CI E	0.085	0.093	0.007

Taula 15: Diferències en les mesures cefàliques obtingudes per RM en cardiopaties i controls.

Es van trobar diferències significatives en diverses mesures cefàliques en els fetus amb CC comparant-los amb controls sans, sent en tots els casos inferiors les mesures en cardiopatia que en controls. En les mesures realitzades que no van arribar a la significança estadística també vam trobar valors inferiors en fetus amb CC a excepció de la cissura de Silvio, que és més petita en els controls.

El DBP dels nens amb CC va resultar significativament inferior al dels controls (91.57 versus 94.79. $p < 0.001$). De la mateixa manera, el diàmetre encefàlic pres des de la mateixa posició que el DBP però incloent només el teixit cerebral era més petit en els cardíopates (0.944 vs 0.962. $p < 0.001$). De manera aïllada, l'hemisferi esquerre tenia mesures significativament més petites en CC (0.472 vs 0.483. $p < 0.001$) però les diferències no van ser significatives en l'hemisferi dret. En les mesures dels solcs cerebrals es va observar que el solc PO era significativament més petit de manera

bilateral en la nostra mostra de fetus amb CC comparats amb els controls (POD 0.137 vs 0.146. $p=0.029$; POE 0.135 vs 0.145. $p=0.01$) així com també el solc cingulat (Ci D 0.085 vs 0.094. $p=0.002$; Ci E 0.085 vs 0.093. $p=0.007$).

No es van trobar diferències significatives en les mesures de la ínsula, cissura de Silvio i solc calcadí.

1.2.2 Comparació de resultats de RM entre tipus de CC i controls sans. Classificació segons tipus de cardiopaties.

Les mitjanes dels valors de cada mesura realitzada en els diferents talls de RM fetal segons el tipus de cardiopatia fetal s'expressen en la següent taula en forma de ràtios (taula 16).

Podem observar que els valors més petits per a cada mesura, ressaltats en negreta, es distribueixen principalment entre dos grups que corresponen a les lesions esquerres, HCE i OA, entre elles el diàmetre biparietal i el diàmetre encefàlic. La cissura de Silvio, igual que passava en l'anàlisi anterior, és més petita al grup control que en els diferents grups de cardiopatia a excepció del grup CIV, on és lleugerament inferior als controls.

Mesures	TGV n=59	Fallot n=43	HCE n=14	OA n=31	CIV n=17	Altres n=17	Controls n=45
DBP	90.56	91.90	90.02	93.29	90.72	93.17	94.79
DE	0.950	0.947	0.951	0.928	0.948	0.932	0.962
HD	0.481	0.472	0.476	0.463	0.473	0.465	0.478
HE	0.475	0.474	0.473	0.465	0.474	0.467	0.483
Ins D	0.304	0.308	0.292	0.305	0.311	0.181	0.307
Ins E	0.307	0.308	0.300	0.302	0.307	0.300	0.305
SF D	0.148	0.146	0.144	0.140	0.139	0.151	0.140
SF E	0.148	0.149	0.149	0.147	0.138	0.152	0.145
PO D	0.136	0.138	0.133	0.133	0.139	0.144	0.146
PO E	0.135	0.136	0.128	0.134	0.136	0.143	0.145
Ca D	0.170	0.161	0.172	0.150	0.170	0.170	0.165
Ca E	0.162	0.158	0.167	0.149	0.167	0.167	0.158
Ci D	0.083	0.087	0.085	0.082	0.090	0.090	0.094
Ci E	0.086	0.087	0.084	0.079	0.082	0.093	0.093

Taula 16: Mitjana de les mesures cefàliques realitzades en RM fetals expressades en ràtios segons tipus de cardiopatia. Es ressalten els valors més petits per a cada mesura.

En la següent taula es detallen els valors de la significança de les diferències entre les mesures cefàliques de RM entre els diferents tipus de CC utilitzats en la primera classificació descrita amb les mesures dels controls (Taula 17).

La mesura del DBP va resultar ser significativament inferior en totes les cardiopaties a excepció del grup OA, on malgrat tenir un valor inferior no va arribar a la significança estadística. Pel que fa al diàmetre encefàlic, també en tots els casos de cardiopatia tenia una mida inferior estadísticament significativa a excepció del grup d'HCE.

En la mesura aïllada de l'hemisferi dret no es van observar diferències però en l'esquerre (HD) els fetus afectats per CC tenien una mida significativament inferior, independentment del tipus de cardiopatia.

Valor p	TGV vs controls	Fallot vs controls	HCE vs controls	OA vs controls	CIV vs controls	Altres vs controls
DBP	<0.001	0.001	<0.001	0.123	<0.001	0.155
DE	0.013	0.004	0.137	<0.001	0.041	<0.001
HD	0.691	0.424	0.883	0.078	0.621	0.185
HE	0.012	0.009	0.035	<0.001	0.043	<0.001
Ins D	0.514	0.861	0.069	0.793	0.601	0.055
Ins E	0.444	0.334	0.350	0.536	0.578	0.272
SF D	0.078	0.186	0.539	0.971	0.907	0.068
SF E	0.389	0.381	0.496	0.563	0.229	0.228
PO D	0.059	0.138	0.115	0.039	0.352	0.827
PO E	0.030	0.076	0.021	0.038	0.171	0.715
Ca D	0.347	0.545	0.397	0.024	0.458	0.519
Ca E	0.406	0.920	0.199	0.165	0.171	0.187
Ci D	0.001	0.055	0.056	0.002	0.374	0.468
Ci E	0.036	0.114	0.086	<0.001	0.022	0.898

Taula 17: Diferències entre les mesures cefàliques en cada tipus de cardiopatia.

No es van observar diferències significatives en les mesures de la ínsula (Ins) ni la cissura de Silvio (SF) comparant les CC separades per grups amb el grup control. Les mesures en la SF en cardiopatia eren totes més grans que al grup control.

Pel que fa al solc parietooccipital (PO), al costat dret es va arribar a la significança estadística en el grup de OA i al costat esquerre, a més a més, en els grups de TGV i HCE. Per a tots els grups i en ambdós costats les mesures eren inferiors en CC, sense arribar a la significança.

Per al calcarí (Ca), les mesures en Fallot i HCE eren inferiors a les obtingudes en fetus controls, tot i que només en OA van ser bilateralment significatives. En les mesures del solc cingulat (Ci), tot i ser inferiors als controls en tots els casos, només els grups de TGV, OA i CIV.

1.2.3 Comparació dels resultats de RM entre tipus de CC

Es van comparar també les mesures obtingudes entre els diferents tipus de CC estudiats obtenint els següents resultats:

La mesura més petita de **DBP** va ser la del grup de HCE, sent significativament inferior que les dels grups OA i Altres CC.

En la mesura del **diàmetre encefàlic**, el grup OA va resultar tenir mesures significativament inferiors a TGV, HCE i al grup de Tetralogies de Fallot. Així mateix, mesurant els **hemisferis cerebrals** separatament, el grup OA va resultar tenir mides significativament inferiors de manera bilateral comparat amb TGV i també respecte al grup Fallot en el costat esquerre.

No es van trobar diferències en els resultats de la mesura de la **ínsula**.

En l'estudi de la **cissura de Silvio**, on hem observat que els controls tenen mesures inferiors als casos, el grup CIV tenia mesures significativament inferiors al grup d' Altres CC únicament al costat esquerre.

No es van observar diferències significatives en les mesures del solc **parieto-occipital** entre els grups de cardiopaties estudiats.

Pel que fa a el solc calcarí, en ambdós hemisferis les mesures del grup OA van resultar significativament inferiors a la resta de grups a excepció del grup de Fallot.

MESURES RM	TGV N=59	FALLOT N=43	HCE N=14	OA N=31	CIV N=17	ALTRES N=17
DBP	90.56	91.90	90.02	93.29	90.72	93.17
P VALOR				0.016		0.033
DE	0.950	0.947	0.951	0.928	0.948	0.932
P VALOR	<0.001	0.002	0.005		<0.001	
HD	0.481	0.472	0.476	0.463	0.473	0.465
P VALOR	0.032					
HE	0.475	0.474	0.473	0.465	0.474	0.467
P VALOR	0.006	0.018				
INS D	0.304	0.308	0.292	0.305	0.311	0.181
INS E	0.307	0.308	0.300	0.302	0.307	0.300
SF D	0.148	0.146	0.144	0.140	0.139	0.151
SF E	0.148	0.149	0.149	0.147	0.138	0.152
P VALOR						0.046
PO D	0.136	0.138	0.133	0.133	0.139	0.144
PO E	0.135	0.136	0.128	0.134	0.136	0.143
CA D	0.170	0.161	0.172	0.150	0.170	0.170
P VALOR	0.002		0.015		0.015	0.019
CA E	0.162	0.158	0.167	0.149	0.167	0.167
P VALOR	0.031		0.027		0.019	0.022
CI D	0.083	0.087	0.085	0.082	0.090	0.090
CI E	0.086	0.087	0.084	0.079	0.082	0.093
P VALOR		0.041				0.004

Taula 18: Diferències entre les mesures de les cissures cerebrals per RM segons tipus de cardiopatia congènita.

Finalment, les mesures del solc **cingulat** del grup OA van resultar significativament inferiors que als grups Fallot i d'Altres CC al costat esquerre. No es van veure diferències a l'hemisferi dret(Taula 18).

1.2.4 Comparació de resultats de RM entre tipus de CC amb controls sans. Classificació segons grups de cardiopaties.

Mesures	Valvular (n=35)	Conotruncal (n=101)	OTSE (n=45)	Controls (n=45)
DBP	92.46	91.24	92.14	94.79
DE	0.941	0.949	0.936	0.962
HD	0.469	0.477	0.467	0.478
HE	0.472	0.475	0.468	0.483
Ins D	0.301	0.305	0.301	0.307
Ins E	0.303	0.307	0.301	0.305
SF D	0.145	0.147	0.142	0.140
SF E	0.146	0.150	0.148	0.145
PO D	0.141	0.136	0.133	0.146
PO E	0.139	0.135	0.132	0.145
Ca D	0.171	0.166	0.157	0.165
Ca E	0.168	0.160	0.156	0.158
CI D	0.088	0.085	0.083	0.094
CI E	0.087	0.086	0.081	0.093

Taula 19: Biometries cefàliques segons grups de cardiopatia. Es ressalten els valors més petits per a cada mesura.

Es van comparar els resultats de les mesures cefàliques obtingudes a partir de la RM fetal agrupant les cardiopaties en tres grups segons l'anatomia de malformació cardíaca.

Aquesta classificació pretenia agrupar les CC augmentant la mostra de cada grup per poder estudiar amb major potència si el desenvolupament de les estructures cerebrals estava relacionat amb l'anatomia de la malformació. La mitjana de les mesures obtingudes per cada grup es pot observar a la taula anterior (Taula 19).

De manera similar al que hem observat en la classificació anterior, la majoria dels valors més petits per a les mesures cefàliques en troba en el grup que engloba les malformacions del cor esquerre. En aquest cas

però, la mesura cefàlica més petita correspon al grup de cardiopaties conotruncals, ja que la suma de TGV i Fallot té una mitjana inferior a la de l'agrupació de HCE amb OTSE. En la primera classificació, els controls tenien una mesura inferior en la cissura de Silvio i el grup de cardiopaties CIV seguien el mateix patró. En aquest cas podem veure que la distribució de la profunditat de la cissura de Silvio queda menys clara entre grups, sent en un costat la mida inferior al grup valvular i a l'altra al grup OTSE. La mida de la ínsula també sembla ser inferior al grup OTSE, gairebé sense diferències amb el grup de CC valvulars.

<i>Valor P</i>	<i>Valvular vs. controls</i>	<i>Conotruncal vs. controls</i>	<i>OTSE vs. controls</i>
<i>DBP</i>	0.013	<0.001	0.003
<i>DE</i>	<0.001	0.004	<0.001
<i>HD</i>	0.239	0.903	0.151
<i>HE</i>	0.001	0.005	<0.001
<i>Ins D</i>	0.282	0.764	0.275
<i>Ins E</i>	0.744	0.394	0.360
<i>SF D</i>	0.258	0.056	0.689
<i>SF E</i>	0.854	0.177	0.412
<i>PO D</i>	0.387	0.039	0.020
<i>PO E</i>	0.228	0.018	0.008
<i>Ca D</i>	0.268	0.814	0.161
<i>Ca E</i>	0.069	0.537	0.724
<i>CI D</i>	0.134	0.003	0.001
<i>Ci E</i>	0.120	0.034	0.001

Taula 20: Diferències entre les mesures cefàliques en cada grup de cardiopatia.

En l'estudi de les diferències entre les mesures cefàliques entre els grups de cardiopatia i els controls, es van veure diferències significatives que es ressalten a la taula anterior (Taula 20). Tots els grups van demostrar diferències significatives en referència a la mida del DBP comparats amb

els controls (Valvular 92.46 vs. Control 94.79 $p=0.013$; Conotruncal 91.24 vs. Control 94.79 $p<0.001$; OTSE 92.14 vs. Control 94.79 $p=0.003$).

El mateix va passar en l'estudi per grups de cardiopaties del diàmetre encefàlic comparant-lo amb el dels controls (Valvular 0.941 vs. Controls 0.962 $p<0.001$; conotruncals 0.949 vs. 0.962 $p=0.004$ i OTSE 0.936 vs. 0.962 $p<0.001$).

De manera similar al que ens havia passat en l'anterior classificació per tipus de cardiopaties, no es van veure diferències en l'estudi comparatiu de les mesures de l'hemisferi dret, però sí en l'hemisferi esquerre de cada grup (Valvulars 0.472 vs. Controls 0.483 $p=0.001$; Conotruncals 0.475 vs. 0.483 $p=0.005$; OTSE 0.468 vs. 0.483 $p<0.001$).

No es van veure diferències significatives en l'estudi de la mesura de la ínsula ni de la cissura de Silvio dividint les cardiopaties en tres grups ni tampoc en la profunditat de el solc calcari.

Els grups Conotruncal i OA van presentar de manera aïllada mesures inferiors en la profunditat del solc parieto-occipital comparats amb els controls de manera bilateral (Costat dret: Conotruncal 0.136 vs. Control 0.146 $p=0.039$; OTSE 0.133 vs. 0.146 $p=0.020$. Esquerra: Conotruncal 0.135 vs. Control 0.145 $p=0.018$; OTSE 0.133 vs. 0.146 $p=0.008$).

El mateix es va observar en l'estudi de la profunditat del solc cingulat, on va resultar significativament menor als grups conotruncal i OTSE comparats de manera separada amb el grup control i de manera bilateral (Costat dret: Conotruncal 0.085 vs. Control 0.094 $p=0.003$; OTSE 0.034 vs. 0.094 $p=0.001$. Esquerra: Conotruncal 0.086 vs. Control 0.093 $p=0.018$; OTSE 0.081 vs. 0.093 $p=0.001$).

1.2.5 Comparació dels resultats de RM entre tipus de CC

Valor P	Valvuar vs. conotruncal	Valvular vs. OTSE	Conotruncal vs. OTSE
DBP	0.140	0.738	0.249
DE	0.104	0.303	0.003
HD	0.219	0.841	0.123
HE	0.293	0.254	0.013
Ins D	0.332	0.953	0.321
Ins E	0.244	0.595	0.052
SF D	0.646	0.444	0.142
SF E	0.302	0.557	0.692
PO D	0.361	0.183	0.505
PO E	0.415	0.198	0.473
Ca D	0.287	0.015	0.058
Ca E	0.125	0.033	0.304
CI D	0.306	0.119	0.403
CI E	0.863	0.126	0.085

Taula 21: Valor p de les diferències entre mesures cefàliques obtingudes per RM comparades entre grups de cardiopaties.

Finalment i seguint l'estructura d'anàlisi utilitzada en la primera classificació per tipus de cardiopaties, vam comparar els tres grups de cardiopaties utilitzats entre ells per a cada mesura realitzada en la RM fetal. Els resultats de l'anàlisi en forma del p valor de la diferència es troben a la taula anterior (Taula 21).

Es van trobar diferències significatives en dues estructures: el diàmetre encefàlic i la profunditat de el solc calcarí. La mesura del DE va resultar significativament menor en les cardiopaties del grup OTSE comparades amb les conotruncals (Conotruncal 0.949 vs. OTSE 0.936 p=0.003). De manera similar, la mesura de l'hemisferi cerebral esquerre era

significativament menor també al grup OTSE respecte al de CC conotruncals (Conotruncal 0.475 vs. OTSE 0.478 $p=0.013$)

De manera bilateral, el solc calcarí va resultar significativament menys profund en les CC del grup OTSE comparades amb les valvulars, que tenien la major profunditat dels tres grups (Ca D Valvular 0.171 vs. OTSE 0.157 $p=0.015$; Esquerra 0.168 vs. 0.156 $p=0.033$).

No es van observar altres diferències significatives entre els grups de cardiopaties estudiats.

ESTUDI 2: AVALUACIÓ DE LA FUNCIÓ PLACENTÀRIA EN CARDIOPATIA CONGÈNIT

2.1 Resultats del reclutament

Com hem explicat en els resultats del reclutament de l'estudi de RM fetal en tercer trimestre en CC disposàvem, un cop extrets aquells que no complien els criteris d'inclusió, d'una cohort de 181 casos amb CC i 45 controls per a l'estudi de les mostres de sang materna i de cordó umbilical (Figura 27a). El subestudi del Doppler maternofetal es va fer en aquesta cohort. D'aquests, en 33 pacients del grup cas i 32 dels controls no es podia disposar de la sang materna a la inclusió o de la sang materna recollida en el part.

Es va decidir en aquest moment i per augmentar la potència dels resultats obtinguts, incloure de manera retrospectiva mostres de sang seleccionades amb els mateixos criteris d'inclusió i exclusió obtingudes anteriorment de gestants portadores de fetus amb CC moderades-severes i també en gestants sanes per al grup control, que s'havien recollit per un estudi previ del nostre grup de recerca publicat a *l'European Heart Journal* amb l'objectiu d'estudiar els marcadors angiogènics en sang materna i fetal en cardiopaties congènites⁹⁰. Es van incloure de manera prospectiva un total de 125 controls i 31 casos. La mostra final constava de 179 casos i 138 controls (Figura 27b).

L'estudi dels resultats es presenta utilitzant dues classificacions diferents per a les cardiopaties: en sis grups de malformacions i en tres grups funcionals, com s'ha fet anteriorment en l'estudi de ressonància magnètica.

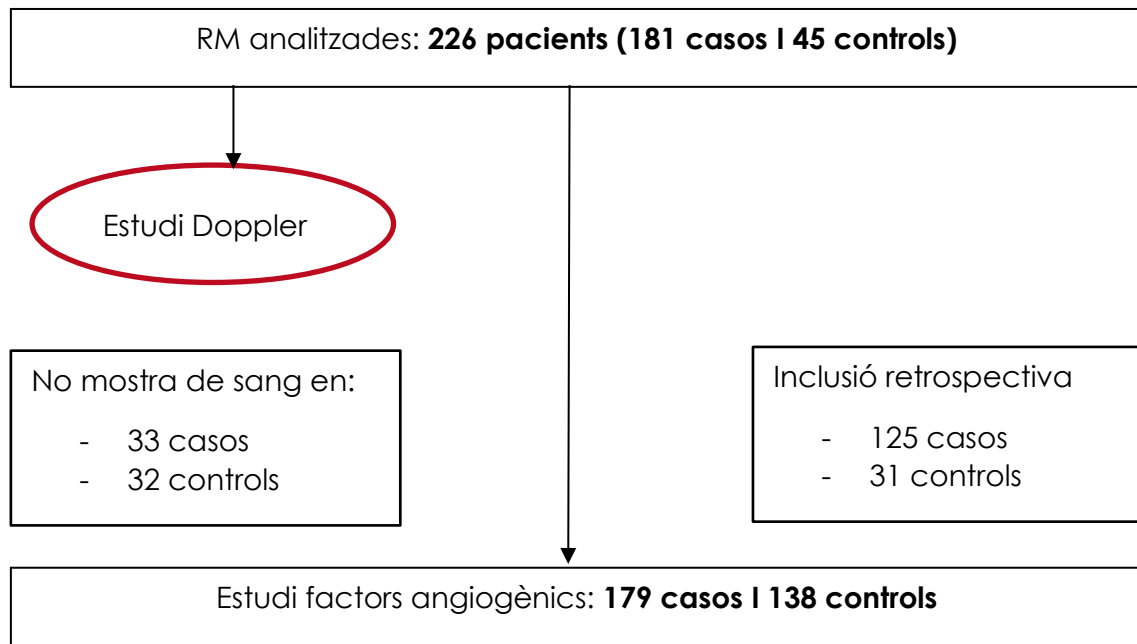


Figura 27b: Diagrama de reclutament.

2.1.1 Diferències demogràfiques entre grups

Cas – Control

Característiques maternes	Casos (n=179)	Controls (n=138)	Valor p
Edat	32.48	32.74	0.546
Pes (kg)	64.61	64.18	0.676
Fumadora	11%(19)	16.3%(22)	0.050
Nul ípara	49.2%(88)	46.4% (64)	0.546
Concepció per TRA	6.2%(11)	2.9%(4)	0.062

Taula 22: Diferències en característiques maternes entre casos i controls en l'estudi de les mostres de sang materna i de cordó.

No es van veure diferències significatives entre els dos grups pel que fa a edat materna, pes matern, paritat o concepció per tècniques de reproducció assistida (TRA). El percentatge de fumadores era

lleugerament superior al grup control sense arribar a la significança estadística (11% als casos vs. 16.3% als controls, $p=0.050$) (Taula 22).

Resultats perinatals	Casos (n=179)	Controls (n=138)	Valor p
Setmanes al part	38.75	39.93	0.312
Percentil de pes	44.60	54.74	0.004
PC percentil	52.02	72.19	0.006
Sexe femení	52.5% (94)	69.5% (96)	0.512

Taula 23: Diferències en els resultats perinatals.

No es van trobar diferències entre el grup cas i el control en les setmanes de gestació al naixement ni el gènere del nounat. El percentil del pes era inferior en el grup de CC (44.6 en CC vs. 54.74 en controls, $p=0.004$) així com va ser inferior el percentil del PC en els casos comparat amb els controls (PC percentil 52.02 en CC comparat amb percentil 72.19, $p=0.006$) (Taula 23).

Tipus de cardiopaties

Característiques maternes	TGV n=56	Fallot n=36	HCE n=35	OA n=14	CIV n=22	Altres n=16	Controls (n=138)	P valor
Edat	33.53	32.31	31.26	33.85	32.05	30.74	32.74	0.034
Pes (kg)	65.65	65.02	64.19	67.36	59.08	65.91	64.18	0.146
Fumadora	8.1%	7.1%	20.6%*	0.0%*	16.3%	12.9%	16.3%	0.024
Nul típara	44.1%	62.5%	58.8%	37.0%	53.5%	22.6%	46.4%	0.251
Concepció per FIV	4.6%	12.5%	4.4%	0.0%	4.8%	6.5%	3.3%	0.169

Taula 24: Diferències en característiques maternes entre tipus de cardiopaties.

*Diferències entre grups.

En la comparació de l'edat materna entre grups, les mares del grup de TGV eren significativament més grans que les de les HCE i les del grup

d'altres cardiopaties (TGV vs. HCE $p=0.008$; TGV vs. altres $p=0.014$). Les del grup d'obstruccions aòrtiques també tenien més edat en comparació amb aquests grups (OA vs. HCE $p=0.042$; OA vs. Altres $p=0.034$). En el grup d'hipoplàsies de cavitats esquerres es va trobar un augment significatiu de fumadores (20.6%) comparades amb el grup OA ($p=0.024$) (Taula 24).

Resultats perinatals		TGV n=56	Fallot n=36	HCE n=35	OA n=14	CIV n=22	Altres n=16	Controls (n=138)	P valor
Setmanes al part		38.77	38.81	38.78	39.06	38.87	37.54	39.93	0.349
Percentil de pes		45.98	36.50	45.44	63.20	42.23	45.82	54.74	0.181
PC percentil		52.63	46.88	49.14	85.33*	61.27	45.13	72.19	0.184
Sexe femení		50%	50%	57.1%	71.4%	72.7%	18.7%	69.5%	0.402

Taula 25: Diferències en els resultats perinatals entre tipus de cardiopaties.

No es van veure diferències en les setmanes al part, el percentil de pes o de perímetre cefàlic ni en el gènere del nounat entre els sis grups de cardiopaties comparats entre sí ni amb els controls (Taula 25).

Grups funcionals de cardiopaties:

Característiques maternes	Valvular (n=37)	Conotruncal (n=93)	OTSE (n=49)	Controls (n=138)	P valor
Edat	31,7	33,05	31,98	32,74	0,131
Pes (kg)	62,11	65,41	65,08	64,18	0,239
Fumadora	15,3%	7,7%	14,6%	16,3%	0,105
Nul·lípara	40,3%	51,4%	52,1%	46,4%	0,345
Concepció per FIV	5,6%	7,8%	3,2%	3,3%	0,308

Taula 26: Diferències en els resultats perinatals entre grups de cardiopaties.

Resultats perinatals	Valvular (n=37)	Conotruncal (n=93)	OTSE (n=49)	Controls (n=138)	P valor
Setmanes al part	38,34	38,78	38,87	39,93	0,394
Percentil de pes	44,16	42,19	50,88	54,74	0,312
PC percentil	56,95	50,61	53,48	72,19	0,636
Sexe femení	51,4%	49,4%	61,2%	69,5%	0,651

Taula 27: Diferències en els resultats perinatals entre grups de cardiopaties.

En l'estudi de les característiques demogràfiques perinatals segons tres subtipus de cardiopaties, no es van veure diferències ni en les dades maternes (Taula 26) ni en els resultats perinatals (Taula 27).

2.2 Estudi de marcadors bioquímics en sang materna

2.2.1 Estudi dels marcadors bioquímics en sang materna segons casos i controls

Els resultats dels factors angiogènics van ser obtinguts en sang materna en el moment de la inclusió a l'estudi i una segona vegada en el moment del part de manera que de cada pacient es van obtenir dues mostres. Posteriorment van ser corregits per edat materna, raça, índex de massa corporal, tabaquisme, tipus de concepció i setmanes de gestació al part expressant els resultats en forma de múltiples de la mitjana (MoMs). Els resultats s'expressen amb la mostra (n) corresponent a les dues mesures per participant que es van realitzar per cada factor angiogènic.

La mitjana de les setmanes de gestació a la obtenció de la mostra va ser de 28 setmanes per les mostres a la inclusió i de 39 setmanes per les del part.

PLGF

Es van obtenir diferències significatives entre casos i controls en la mesura en sang materna de *placental growth factor* (PLGF) comparant els valors obtinguts en sang materna procedent de mares del grup control i del grup cas. Els valors de PLGF s'expressen en MoMs calculats a partir de la nostra mostra. Es disposava de dues mostres per cada pacient introduïda a l'estudi: una obtinguda a la inclusió i una altra en el moment del part.

Les mares portadores de fetus afectats per cardiopaties congènites tenien un valor significativament inferior de PLGF en sang (0.929 MoMs de PLGF en casos vs. 1.00 MoMs en controls, $p < 0,001$) (Figura 28a).

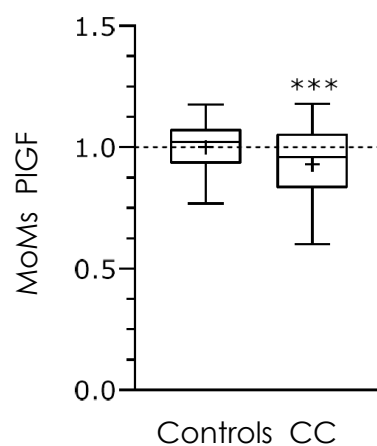


Figura 28a: Valors en MoMs de PLGF a la mostra de casos i controls. N casos= 275 N controls=322 *** $p < 0.001$.

sFlt-1

El nivell de sFlt-1 en la nostra mostra era significativament més baix en les CC comparat amb el grup control (0.984 MoMs en CC vs. 1.00 MoMs en controls, $p = 0.044$) (Figura 28b).

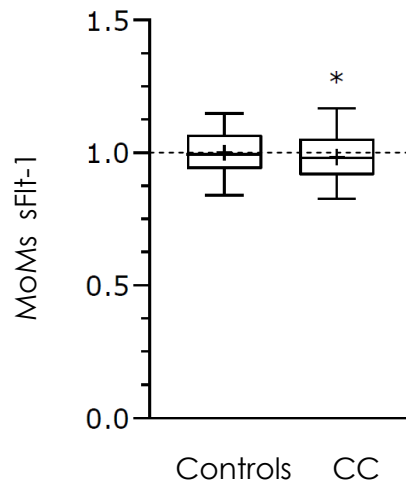


Figura 28b: Valors en MoMs de sFlt-1 a la mostra de casos i controls. N casos=275 N controls=322 * $p < 0.05$.

Ràtio sFlt-1/PLGF

El valor del ràtio de factors angiogènics sFlt-1/PLGF va resultar significativament superior en sang materna al grup de cardiopatia congènita comparat amb els controls (controls 1.023 MoMs vs casos 1.244, $p = 0.008$). Els resultats es poden veure a la figura següent (Figura 28c):

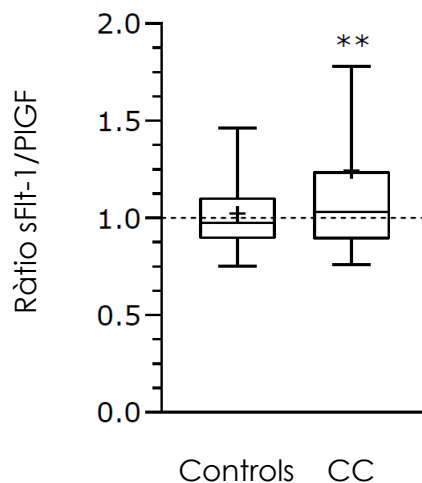


Figura 28c: Valors de ràtio sFlt-1/PLGF a la mostra de casos i controls. N casos= 275 N controls=322 ** $p < 0.01$

Endoglina

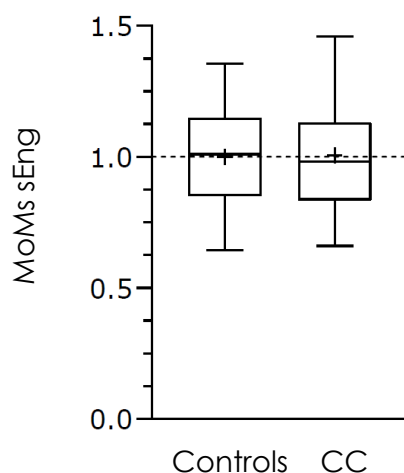


Figura 28d: Valors en MoMs de sEng a la mostra materna de casos i controls. No es van veure diferències entre els dos grups. N casos= 275 N controls=322

En la mesura dels nivells d'endoglina soluble (sEng) en sang materna, no es van observar diferències entre casos i controls (1.001 MoMs en el grup control vs. 1.006 el grup cas, $p=0.467$)(Figura 28d).

2.2.2 Estudi dels marcadors bioquímics en sang materna segons el diagnòstic de cardiopatia.

PLGF

Es van estudiar de manera separada els valors de PLGF segons cada tipus de cardiopatia en la mateixa classificació creada per l'anàlisi dels resultats de ressonància magnètica, obtenint els resultats que es mostren en la figura següent (Taula 29). Es van obtenir dues mostres per cada pacient, a la inclusió i al part. El nombre de registres en cada grup (n) és el següent: TGV n=96; Fallot n=46; HCE n=90; OA n=24; CIV n=36; Altres n=30.

En tots els grups de CC es van veure significativament més baixos els nivells de PLGF comparats amb el grup control excepte en OA, on no es van trobar diferències significatives. Comparant les CC entre sí, no hi van haver diferències excepte per les dones portadores de fetus amb Fallot, que presentaven nivells més baixos que el grup de TGV.

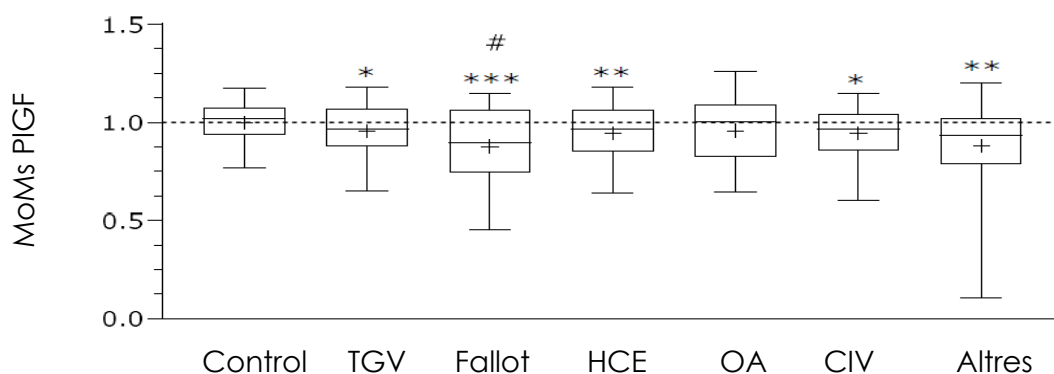


Figura 29a: Valors en MoMs de PLGF a la mostra en cada tipus de cardiopatia. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. # Diferències entre grups de cardiopaties.

El grup OA), tot i presentar un valor inferior, no va ser estadísticament significatiu (0.958 MoMs vs. 1.00 MoMs al grup control. $p = 0.316$). El grup TGV presentava una mitjana de 0.955 MoMs de PLGF en sang materna (0.955 vs. Controls 1.00, $p = 0.031$), el grup Fallot tenia la mitjana més baixa de tots els grups (0.877 MoMs vs. 1.00. $p < 0.001$); en el grup HCE es va trobar una mitjana de 0.944 MoMs, igual que en el grup de CIV. Els dos van ser significativament inferiors que al grup control (0.944 MoMs en HCE vs. 1.00. $p = 0.007$; 0.944 MoMs al grup CIV vs. 1.00. $p = 0.038$). Finalment el grup d'altres cardiopaties va presentar un valor de MoMs de PLGF de 0.879, el segon més baix de la cohort (0.879 vs. 1.00, $p = 0.004$).

Els nivells de PLGF al grup Fallot eren significativament inferiors que en TGV (TGV 0.955 MoMs vs. Fallot 0.877 MoMs, $p = 0.039$)

sFlt-1

Comparant els grups de cardiopaties de manera separada amb els controls, només el grup de TGV va presentar diferències significatives, sent els MoMs de sang materna en aquest grup significativament inferiors als controls

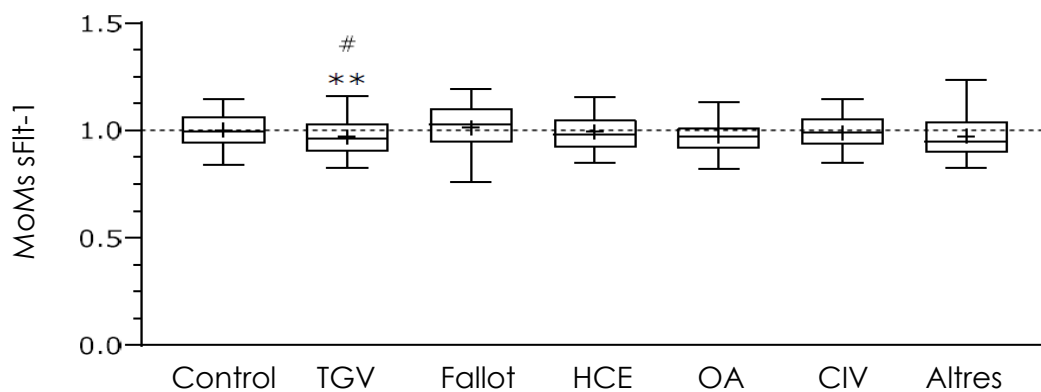


Figura 29b: Valors de sFlt-1 en MoMs a la mostra en cada tipus de cardiopatia. ** $p < 0.01$.
Diferències entre grups de cardiopaties.

El grup de cardiopaties tipus TGV va mostrar uns nivells en sang materna de sFlt-1 significativament inferiors als controls (0.667 MoMs de sFlt-1 a TGV vs. 0.699 MoMs al grup control, $p = 0.007$). El grup Fallot presenvata uns nivells significativament superiors a les TGV, (TGV 0.667 MoMs vs. Fallot 1.023 MoMs, $p = 0.023$) (Figura 29b).

Ràtio sFlt-1/PIGF

Només el grup Fallot va mostrar de manera independent valors de ràtio significativament superiors al grup control (1.235 MoMs al grup Fallot vs. 1.023 al grup control $p < 0.001$).

El grup Fallot va presentar el nivell de ràtio més alt i TGV el més baix.

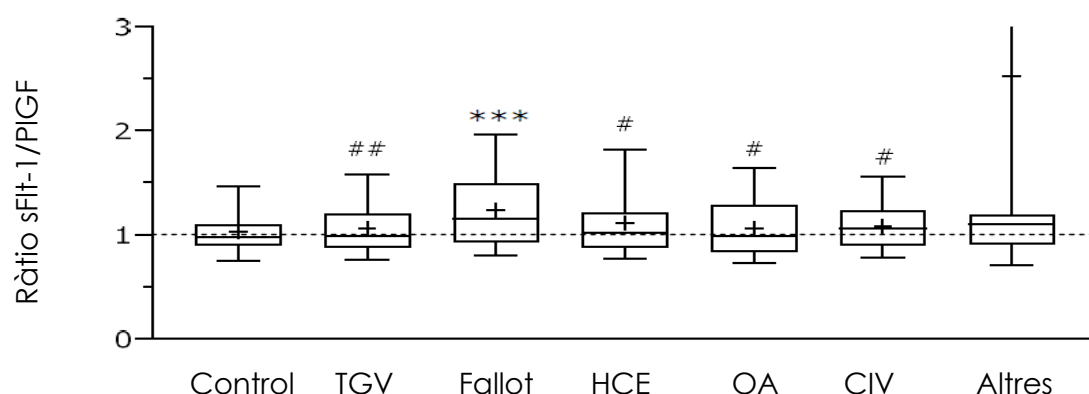


Figura 29c: Valor del ràtio sFlt-1/PLGF a la mostra materna en cada tipus de cardiopatia.

*** $p < 0.001$. # Diferències entre grups de cardiopaties.

Comparant les cardiopaties entre sí, el ràtio de factors angiogènics en el grup Fallot va ser significativament superior a tots els altres grups: TGV (1.235 MoMs al grup Fallot vs. 1.061 MoMs en TGV, $p=0.022$); HCE (1.235 MoMs al grup Fallot vs. 1.113 a HCE, $p=0.038$), OA (1.235 MoMs al grup Fallot vs. 1.062 a OA, $p=0.044$) i CIV (1.235 MoMs al grup Fallot vs. 1.080 a CIV, $p=0.025$).

Els valors del ràtio en cada grup i les diferències obtingudes es mostren en la figura anterior (Figura 29c).

Endoglina soluble

No es van observar diferències entre els nivells d'endoglina en sang materna entre les mares dels grups de cardiopaties estudiades de manera independent i comparades amb el grup de controls sans (Figura 29d).

Pel que fa a les cardiopaties comparades entre sí, el grup de Fallot va presentar uns nivells significativament superior d'endoglina en sang materna comparats amb el grup d'altres cardiopaties (1,060 MoMs al

grup Fallot vs. 0,938 MoMs al grup Altres, $p=0,047$). No es van observar altres diferències entre grups de CC.

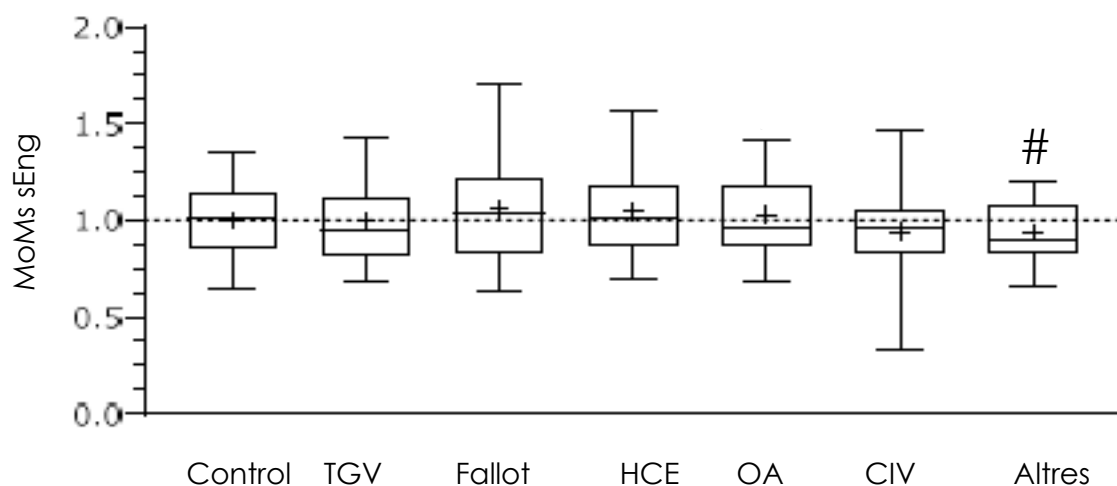


Figura 29d: Valors de sEng a la mostra materna en controls i en cada tipus de cardiopatia de manera aïllada.

2.2.3 Estudi dels marcadors bioquímics en sang materna segons la classificació funcional de les cardiopaties.

PLGF

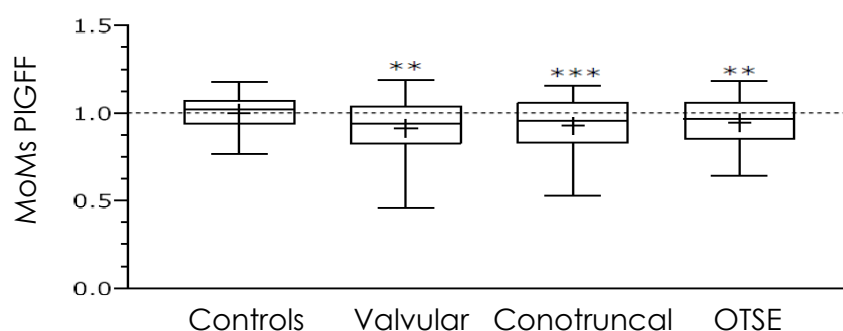


Figura 30a: Valors en MoMs de PIGF en sang materna en el grup control i en els tres grups de cardiopaties funcionals. ** $p<0.01$, * $p<0.001$.**

Els resultats de l'estudi bioquímic dels marcadors angiogènics en sang de cordó segons la classificació funcional de les cardiopaties en tres tipus va mostrar que nivells significativament inferiors de PIGF en els tres subgrups de cardiopaties comparats amb el grup control (Valvular 0,913 MoMs vs. Controls 1,00 MoMs, $p=0,001$; Conotruncal 0,926 MoMs vs Controls $p<0,001$; LVOTO 0,944 MoMs vs. Controls $p=0,007$), essent el grup de cardiopaties valvulars el que tenia un valor més baix circulant de PIGF. Les diferències no van ser significatives entre grups de cardiopaties. Els resultats es mostren a la figura 30a. Per cada pacient es van analitzar dues mostres, una de la inclusió i la altra del part, essent la mida de cada grup: valvular $n=275$; conotruncal $n=69$; OTSE $n=161$.

sFlt-1

Els grups de cardiopaties conotruncals van presentar nivells significativament inferiors de sFlt-1 comparats amb els controls (1,00 MoMs vs. 0,979 MoMs, $p=0,039$). No es van trobar diferències entre grups de cardiopaties. Els resultats es mostren figura 30b.

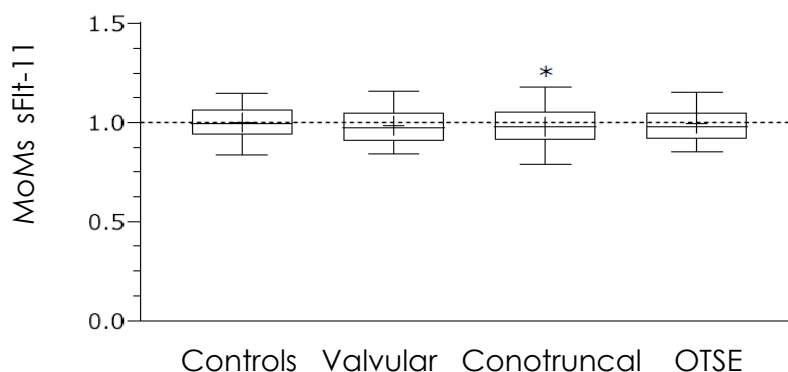


Figura 30b: Valors en MoMs de sFlt-1 en sang materna en el grup control i en els tres grups de cardiopaties funcionals. * $p<0.05$.

Ràtio sFlt-1/PlGF

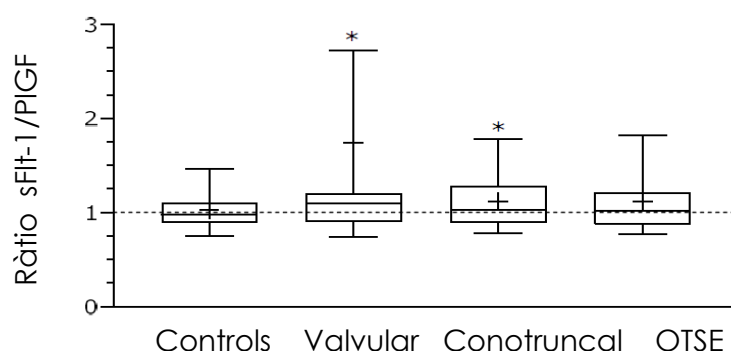


Figura 30c: Valors del ràtio sFlt-1/PlGF en sang materna en el grup control i en els tres grups de cardiopaties funcionals. * $p < 0.05$.

Els grups de cardiopaties valvulars va mostrar un ràtio sFlt-1/PlGF més elevat que el grup control (1,023 MoMs vs 1,738 MoMs, $p=0,045$). El grup de les conotruncals van presentar nivells significativament més elevats en la determinació del ràtio sFlt-1/PlGF comparats amb els controls (1,023 MoMs vs, 1,121 MoMs, $p=0,022$).

No es van trobar diferències entre grups de cardiopaties (Figura 30c).

Endoglina soluble

Els grups de cardiopaties valvulars va mostrar uns nivells d'endoglina inferiors una vegada comparats amb el grup control (1,001 MoMs vs 0,973 MoMs, $p=0,035$). Les cardiopaties de tipus OTSE van obtenir un nivell d'endoglina soluble significativament més alt que les valvulars (0.937 MoMs vs. 1.044, $p=0.021$) (Figura 30d).

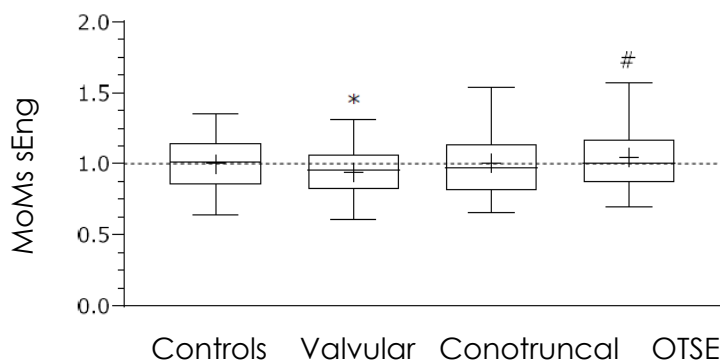


Figura 30d: Valors en MoMs de sEng sang materna en el grup control i en els tres grups de cardiopaties funcionals. * $p < 0.05$. # Diferències entre grups de cardiopaties.

2.3 Estudi dels marcadors bioquímics en sang de cordó

Així com es va fer amb la sang materna recollida durant l'embaràs i en el transcurs del part, es van mesurar els nivells de diferents factors relacionats amb l'angiogènesi en una mostra de sang de cordó umbilical extreta en els primers minuts després del part. Els valors s'expressen en picograms per mil·lilitre (pg/mL) i nanograms per mil·lilitre (ng/mL), ja que tot i haver-se recollit en setmanes de gestació lleugerament diferents, s'unifiquen com a un mateix moment: el part.

Al grup de cardiopaties obstructives del tracte de sortida esquerre només hi va correspondre una mostra, de manera que s'anul·la per a l'estudi. Les mostres aptes per la valoració són diferents en cada marcador i s'expressen separatament (nombre mostres).

2.3.1 Estudi dels marcadors bioquímics en sang de cordó segons casos i controls

PLGF

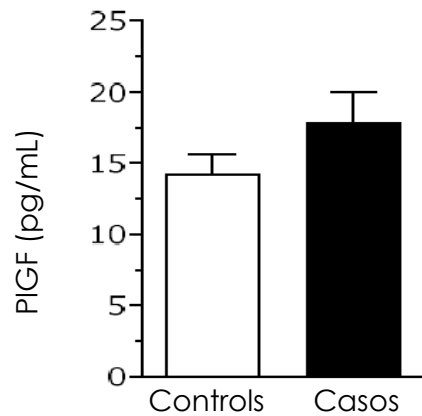


Figura 31a: Valors en pg/mL de PLGF en sang de cordó en casos i controls. * $p < 0.05$.

No es van trobar diferències en el nivell de PLGF en les mostres de sang de cordó dels pacients amb CC comparats amb els recent nascuts sans (PLGF casos 17,84 pg/mL vs. Controls 12,5 pg/mL, $p = 0,237$) (Figura 31a).

sFlt-1

Pel que fa al factor antiangiogènic sFlt-1, la mitjana del valor en sang de cordó umbilical que es va detectar en els nadons amb cardiopaties congènites va ser significativament superior al dels nens sans (Casos 447,4 pg/mL vs. Controls 264,1 pg/mL $p = 0,047$) (Figura 32a).

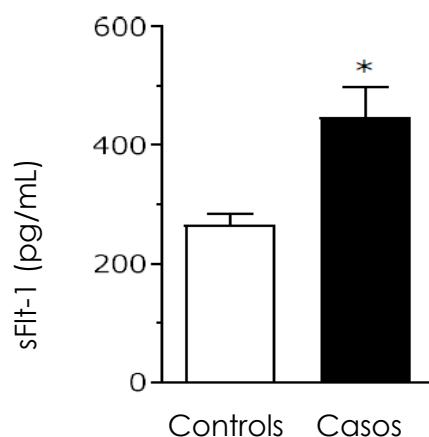


Figura 31b: Valors en pg/mL de sFlt-1 en sang de cordó en casos i controls.

Ràtio sFlt-1/PLGF

En l'estudi del ràtio de factors angiogènics (sFlt-1/PLGF), es va observar tal i com s'esperava una tendència a un valor superior en CC comparats amb controls sans, tot i que la diferència no va ser estadísticament significativa (Casos 50.38 vs. Controls 29.95 $p=0.0503$). Els valors es mostren a la taula següent (Figura 31c).

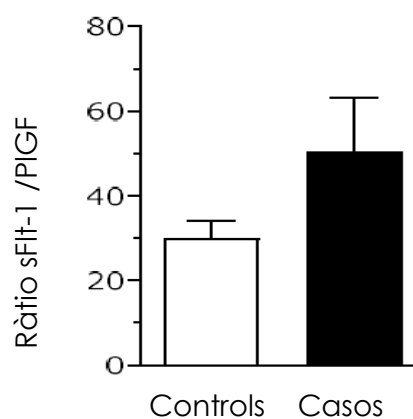


Figura 31c: Valors del ràtio sFlt-1/ PLGF en sang de cordó en casos i controls.

Endoglina soluble

Pel que fa als nivells d'endoglina (sEng) en sang de cordó, els nivells en sang materna de les gestants portadors de fetus amb cardiopaties congènites, expressats en nanograms per mil·lilitre (ng/mL), van ser significativament superior als casos comparats amb els controls (8.300 pg/mL en CC vs. 5.699 als controls, $p=0.043$). Els valors es mostren a la taula següent (Figura 31d).

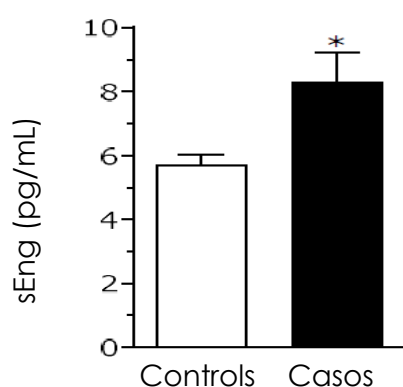


Figura 31d: Valors en ng/mL de sEng en sang de cordó en casos i controls. * $p<0.05$

2.3.2 Estudi dels marcadors bioquímics en sang de cordó segons tipus de cardiopaties

PLGF

El grup d'altres CC tenia el valor més alt, seguit de grup transposicions de grans vasos. Els resultats de les determinacions es poden veure a la figura anterior(Figura 32a).

En les comparacions entre grups de cardiopaties i controls no es van observar diferències significatives en el nivell de PLGF ni tampoc en l'estudi comparant les cardiopaties entre elles.

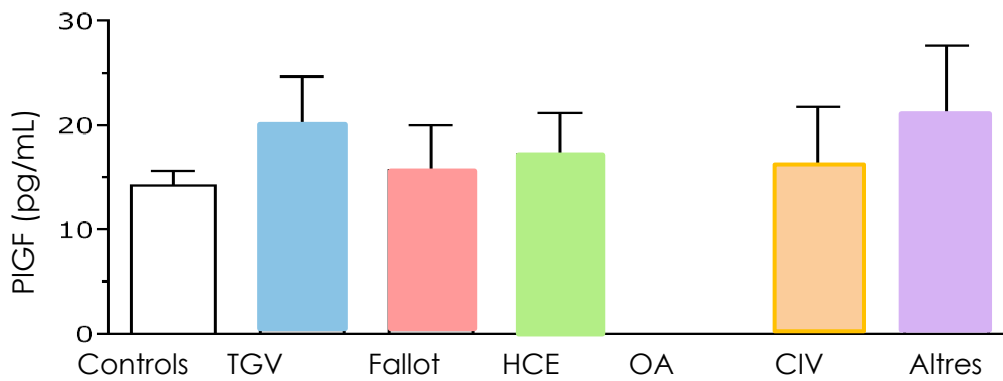


Figura 32a: Valors en pg/mL de PLGF en sang de cordó en cada tipus de cardiopatia i en controls.

sFlt-1

El valor de sFlt-1 més alt entre les cardiopaties va ser el de el grup Fallot mentre que el més baix corresponia al grup de les CIV (Figura 32b).

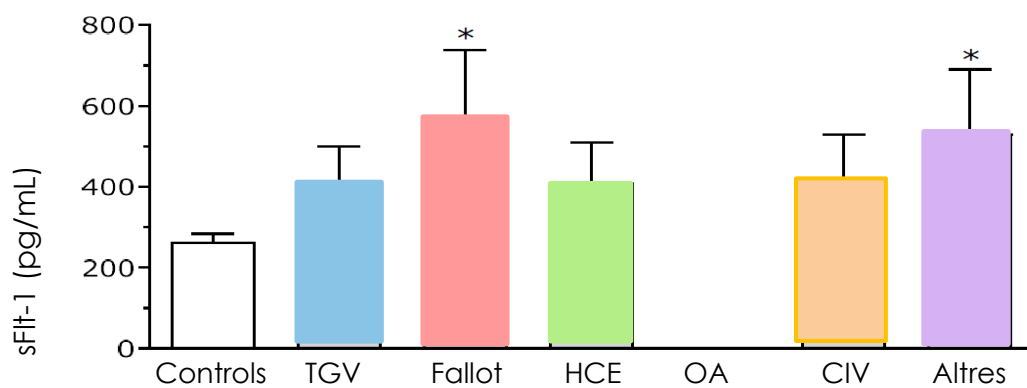


Figura 32b: Valors en pg/mL de sFlt-1 en sang de cordó en cada tipus de cardiopatia i en controls. * $p < 0.05$.

Únicament el grup Fallot aïllat de la resta de CC tenia un valor de sFlt-1 en sang de cordó significativament superior als controls (Fallot 571,7 pg/mL vs. Controls 264,7 pg/mL $p=0,038$). No es van observar diferències significatives en els nivells de sFlt-1 entre els grups de cardiopaties congènites.

Ràtio sFlt-1/PLGF

El valor més alt del ràtio es va trobar en el grup de Transposicions de grans vasos, seguit del de Tetralogies de Fallot. El valor més baix el va tenir el grup d'Hipoplàxies de cavitats esquerres. Les diferències no van ser significatives comparant CC amb controls ni tampoc entre grups de cardiopaties. Els resultats de les nivells de ràtio en cada grup es poden veure a la taula següent (Figura 32b):

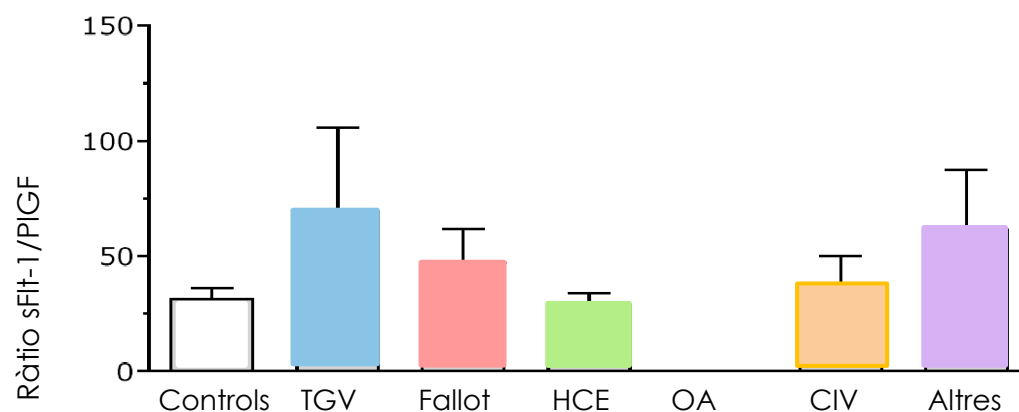


Figura 32c: Valors del ràtio sFlt-1/PLGF en sang de cordó en cada tipus de cardiopatia i en controls.

Endoglina soluble

En l'estudi per tipus de cardiopaties, no es van veure diferències amb controls ni entre grups de cardiopaties. El valor més alt d'endoglina

corresponia al grup Fallot i el més baix entre les CC al grup de CIV. Els valors es poden veure a figura 32d:

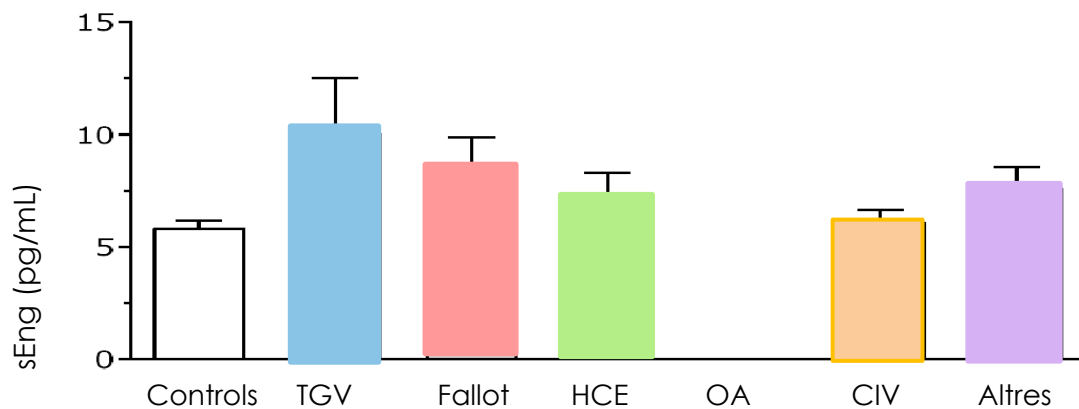


Figura 32d: Valors en ng/mL de sEng en sang de cordó en cada tipus de cardiopatia i en controls.

2.3.3 Estudi dels marcadors bioquímics en sang de cordó segons la classificació funcional de les cardiopaties

PIGF

No es van observar diferències en els nivells de PIGF entre els grups de cardiopaties creats comparats amb els controls ni tampoc entre ells (Figura 33a).

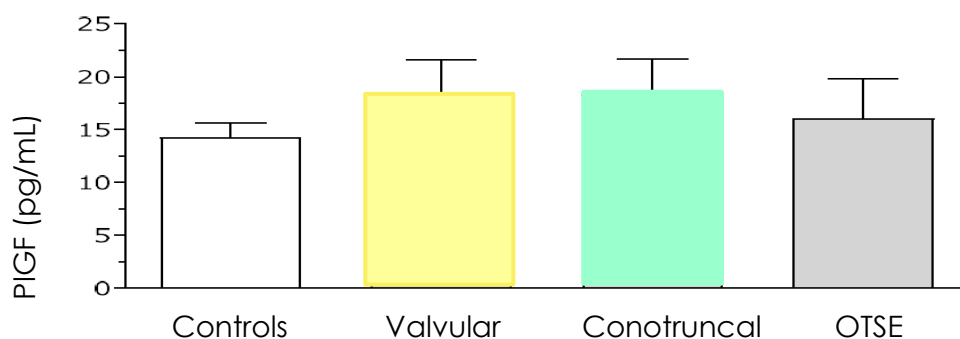


Figura 33a: Valors en pg/mL de sFlt-1 en sang materna en el grup control i en els tres grups de cardiopaties funcionals.

sFlt-1

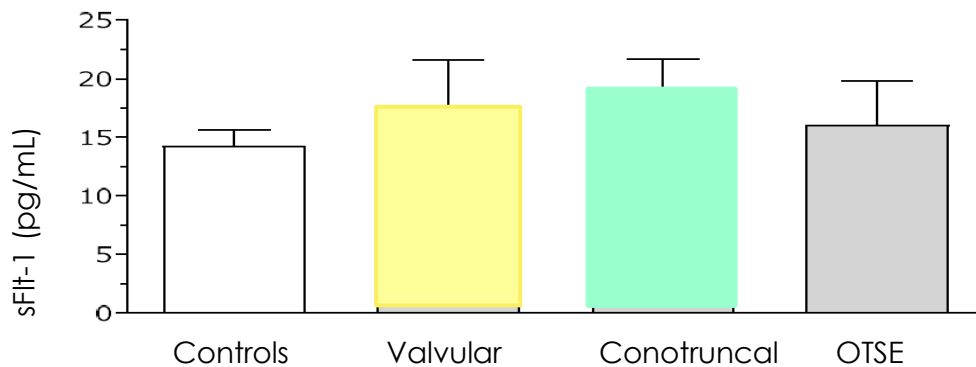


Figura 33b valors en pg/mL de sFlt-1 en sang materna en el grup control i en els tres grups de cardiopaties funcionals.

No es van trobar diferències significatives en els nivells de sFlt-1 en sang de cordó entre els grups de cardiopaties creats comparats amb els controls ni tampoc entre ells (Figura 33b).

Ràtio sFlt-1 / PIGF

No es van trobar diferències significatives en el valor del ràtio sFlt-1/PIGF en sang de cordó entre els grups de cardiopaties comparats amb els controls separatament ni tampoc comparant-los entre ells (Figura 33c).

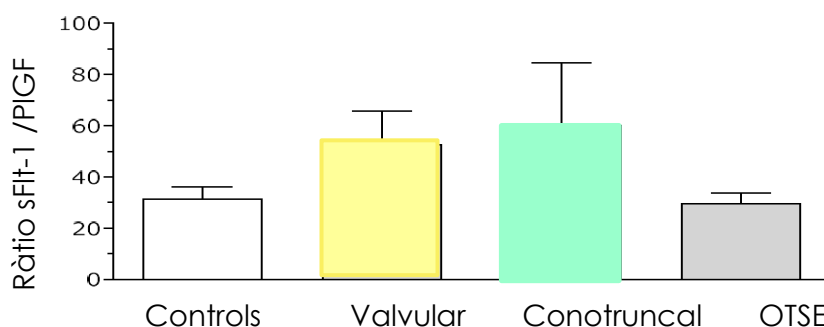


Figura 33c: valors del ràtio sFlt-1/PIGF en sang materna en el grup control i en els tres grups de cardiopaties funcionals.

Endoglina soluble

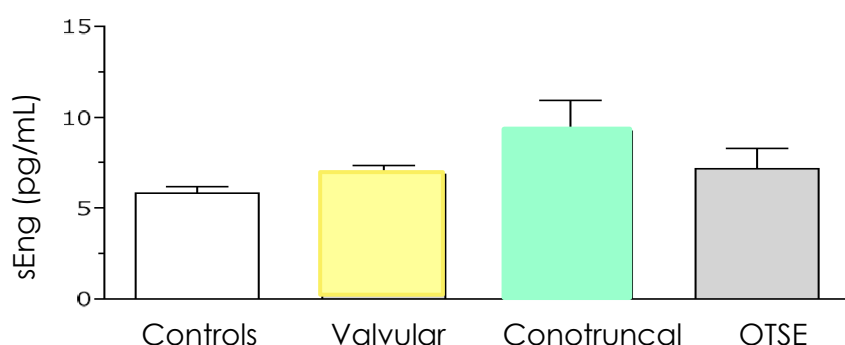


Figura 33d: valors en ng/mL de sEng en sang materna en el grup control i en els tres grups de cardiopaties funcionals.

No es van observar diferències significatives en els nivells d'endoglina soluble en sang de cordó entre les mostres dels grups de cardiopaties comparats separatament amb els controls ni tampoc comparant-los entre ells (Figura 33d).

2.4 Relació dels factors angiogènics amb les dades obtingudes.

Per últim, vam estudiar la relació dels nivells de factors angiogènics PLGF i sFlt-1 així com del ràtio d'aquests factors en sang materna tant amb les dades obtingudes a nivell prenatal i les dades demogràfiques recollides.

2.4.1 Relació entre les dades postnatsals i els factors angiogènics en sang materna.

El nivell de factors angiogènics es va comparar amb la mostra obtinguda tant a la inclusió a l'estudi com al part en valors raw. Per a les correlacions es va utilitzar el coeficient de correlació de Pearson (Taula 27).

Dades perinatales	PLGF (pg/mL)		sFlt-1 (pg/mL)		Ràtio sFlt-1/PLGF	
	r	p	r	p	r	p
SG al part	-0,032	0,679	-0,047	0,542	-0,063	0,417
Pes	0,033	0,671	-0,189	0,014	-0,238	0,002
Percentil pes	0,022	0,776	-0,117	0,131	-0,161	0,037
Perímetre cefàlic	0,086	0,366	-0,211	0,025	-0,304	0,001
PC percentil	0,016	0,864	-0,209	0,027	-0,274	0,003

Taula 28a: Correlació del nivell de factors angiogènics a la inclusió amb l'estudi amb els resultats perinatales. : Coeficient de correlació de Pearson (r) i p valor de la significança (p).

Dades perinatales	PLGF (pg/mL)		sFlt-1 (pg/mL)		Ràtio sFlt-1/PLGF	
	r	p	r	p	r	p
SG al part	0,061	0,522	0,024	0,801	-0,045	0,630
Pes	-0,021	0,823	-0,077	0,423	-0,148	0,122
Percentil pes	-0,101	0,290	-0,043	0,650	-0,104	0,276
Perímetre cefàlic	0,121	0,287	-0,040	0,724	-0,201	0,076
PC percentil	0,096	0,397	-0,078	0,490	-0,207	0,066

Taula 28b: Correlació del nivell de factors angiogènics al part amb l'estudi amb els resultats perinatales. : Coeficient de correlació de Pearson (r) i p valor de la significança (p).

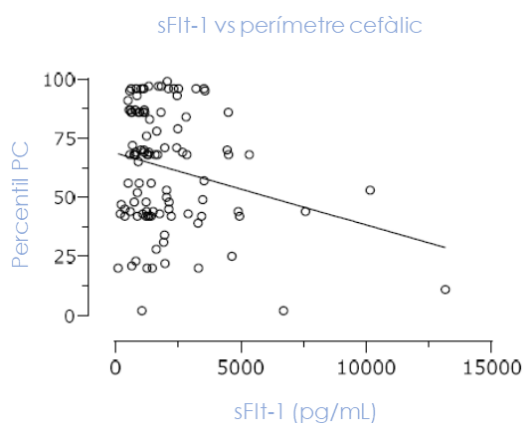


Figura 34: correlació inversa entre el nivell de sFlt-1 a la inclusió a l'estudi i el percentil del perímetre cefàlic al naixement.

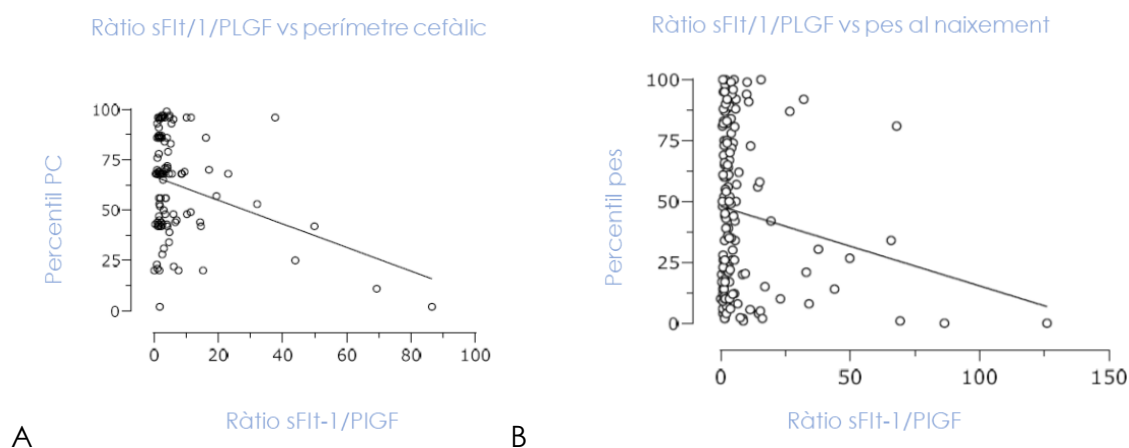


Figura 35: Correlació inversa entre el nivell del ràtio de factors angiogènics a la inclusió a l'estudi i el percentil del perímetre cefàlic(A) i del pes al naixement (B).

Vam observar una correlació indirecta entre el valor de sFlt-1 i en les mostres de sang materna en el moment de la inclusió amb el percentil de perímetre cefàlic al naixement (figura 29). A major quantitat de sFlt-1 en sang materna es va observar una mida cefàlica inferiors dels nascuts amb CC. Aquests resultats es van confirmar en la mostra obtinguda al part (Taula 28).

El mateix va succeir amb el ràtio de factors angiogènics mesurat en la mostra recollida a la inclusió a l'estudi (figura 30A). El valor del ràtio era també va resultar inversament proporcional al percentil de pes al naixement (figura 35).

	PLGF (pg/mL)	sFlt-1 (pg/mL)	Ràtio sFlt-1/PIGF
Complicacions (n=33)	491	1320	2,44
No complicacions (n= 193)	469	1309	2,07
p valor	0,305	0,975	0,882

Taula 29a: Diferències en el nivell de factors angiogènics en sang materna en el moment de la inclusió a l'estudi.

	PLGF (pg/mL)	sFlt-1 (pg/mL)	Ràtio sFlt-1/PLGF
Complicacions (n=33)	143	5440	30,96
No complicacions (n= 193)	109,5	5422	36,93
p valor	0,118	0,655	0,305

Taula 29b: Diferències en el nivell de factors angiogènics en sang materna obtinguda en el moment del part.

Per estudiar les diferències en el nivell de factors angiogènics en sang materna segons la presència de complicacions de tipus placentari en les pacients gestants d'un nen amb CC es van comparar el nivell de PLGF, sFlt-1 i de ràtio sFlt-1/PLGF entre les pacients que havien presentat complicacions amb el test de Mann-Whitney. La cohort de pacients correspon a l'estudi de RM cerebral fetal, excloent en aquest cas l'òbit fetal a les 28 setmanes. No es van observar diferències significatives entre els dos grups (Taula 29a). Tampoc es van trobar diferències comparant els valors en pg/mL obtinguts en les mostres extretes al moment del part entre les pacients que havien presentat complicacions obstètriques i les que no (Taula 29b).

2.4.2 Relació entre les mesures realitzades a través de l'ecografia Doppler prenatal i els factors angiogènics en sang materna.

Vam comparar també el valor de l'índex de pulsatilitat de les artèries umbilical, cerebral mitja (ACM) i uterines, convertits en zscores, amb la puntuació en l'escala de Bayley-III. No es van trobar relacions significatives. Les mostres maternes obtingudes a la inclusió a l'estudi es van comparar amb els valors Doppler obtinguts entre el segon trimestre de gestació (Taula 30a) mentre que les mostres extretes en el moment del part es van comparar amb els valors del Doppler del tercer trimestre (Taula 30b).

Ecografia Doppler	PLGF (pg/mL)		sFlt-1		Ràtio sFlt-1/PLGF	
	r	p	r	p	r	p
IP Aumb (zscore)	0,075	0,45	0,003	0,971	0,062	0,437
IP ACM (zscore)	0,005	0,955	-0,061	0,554	-0,014	0,859
IP AUt (zscore)	0,123	0,247	0,009	0,932	-0,003	0,973

Taula 30a: Relació entre el Doppler realitzat al segon trimestre d'embaràs i el nivell de factors angiogènics en sang materna al moment de la inclusió. (r) coeficient de correlació de Pearson i (p) valor de la relació.

Ecografia Doppler	PLGF (pg/mL)		sFlt-1 (pg/mL)		Ràtio sFlt-1/PLGF	
	r	p	r	p	r	p
IP Aumb (zscore)	0,187	0,058	0,107	0,263	0,095	0,317
IP ACM (zscore)	0,04	0,687	-0,005	0,956	-0,028	0,776
IP AUt (zscore)	-0,177	0,136	-0,034	0,772	0,205	0,083

Taula 30b: Relació entre el Doppler realitzat al tercer trimestre d'embaràs i el nivell de factors angiogènics en sang materna al part. (r) coeficient de correlació de Pearson i (p) valor de la relació.

2.4.3 Relació entre les biometries cerebrals obtingudes per RM i els factors angiogènics en sang materna.

Vam estudiar la correlació de les mesures cerebrals obtingudes en els fetus amb CC a través de RM i el nivell de PLGF i del ràtio de factors placentaris en sang materna utilitzant el coeficient de correlació de Pearson.

Mesures RM	PLGF (pg/mL) a la inclusió		Ràtio sFlt-1/PIGF a la inclusió	
	r	p	r	p
DBP	-0,102	0,273	0,051	0,581
FOD	-0,013	0,883	0,017	0,855
F posterior	0,110	0,315	0,011	0,921
Cerebel	-0,001	0,996	0,083	0,381
DE	-0,009	0,918	0,051	0,587
HD	-0,889	0,344	-0,008	0,930
ID	0,100	0,287	0,048	0,603
SF D	-0,037	0,693	-0,065	0,485
PO D	0,140	0,138	0,146	0,122
Ca D	0,181	0,053	-0,031	0,741
CiD	-0,037	0,702	-0,122	0,204
HE	-0,054	0,561	0,014	0,874
IE	0,046	0,624	-0,251	0,007
SF E	0,146	0,117	-0,098	0,293
PO E	0,043	0,647	0,028	0,768
Ca E	0,246	0,009	-0,073	0,446
Ci E	0,135	0,161	-0,025	0,792
CC	0,032	0,748	-0,018	0,851
VH	0,028	0,771	0,261	0,006

Taula 31a: Correlació del nivell de factors angiogènics a la inclusió amb les biometries cefàliques mesurades per RM.

Mesures RM	PLGF (pg/mL) al part		sFlt-1 (pg/mL)		Ràtio sFlt-1/PIGF	
	r	p	r	p	r	P
PC	-0,131	0,161	0,107	0,251	0,072	0,442
PC percentil	-0,133	0,156	0,010	0,909	-0,035	0,706

Taula 31b: correlació del nivell de factors angiogènics al part amb les biometries cefàliques mesurades per RM.

En les mostres obtingudes a la inclusió a l'estudi es va observar una correlació positiva entre el nivell de PIGF i la profunditat de el solc calcarí

esquerra i una relació inversa entre la mida de la ínsula i el ràtio de factors placentaris (Taula 31a).

A les mostres extretes al part no es van trobar correlacions entre els factors angiogènics i les biometries cerebrals dels fetus amb CC (Taula 31b).

2.4.4 Relació entre les dades postnatales i els factors angiogènics en sang de cordó.

Dades perinatales	PLGF (pg/mL)		sFlt-1 (pg/mL)		Ràtio sFlt-1/PLGF	
	r	p	r	p	r	p
Pes	-0.285	0.010	-0.302	<0.001	-0.037	0.677
Percentil pes	-0.120	0.173	-0.170	0.052	-0.075	0.396
Perímetre cefàlic	-0.152	0.154	-0.125	0.234	-0.055	0.607
PC percentil	-0.124	0.245	-0.188	0.073	-0.077	0.472

Taula 32: Correlació del nivell de factors angiogènics en sang de cordó amb els resultats perinatales. (r) coeficient de correlació de Pearson (r) i p valor de la significança.

No es va trobar relació entre els valors de PLGF en sang de cordó i les mesures del pes i el perímetre cefàlic fetals.

Els nivells de sFlt-1 es correlacionaven de manera inversa amb el pes al naixement ($p < 0.001$) i es confirmava aquesta tendència, sense arribar a ser significativa, en el valor del percentil de pes, més alt com més baix el nivell de sFlt-1 ($p = 0.052$). També es va observar una tendència inversa no significativa entre el valor de sFlt-1 en sang de cordó i el percentil del perímetre cefàlic del nounat. No es van trobar correlacions entre aquestes dades postnatales i el valor del ràtio de factors angiogènics en sang de cordó (Taula 32).

ESTUDI 3: AVALUACIÓ DEL DESENVOLUPAMENT EN NENS AMB CC EN CONJUNT I SEGONS TIPUS DE CARDIOPATIA MITJANÇANT L'APLICACIÓ DEL TEST DE BAYLEY ALS 24 MESOS DE VIDA

3.1 Reclutament i classificació en grups

Per a l'estudi dels resultats del test de Bayley-III en CC es va utilitzar la mateixa cohort prospectiva que complia els criteris d'inclusió i exclusió a l'estudi presentada en els resultats de reclutament en l'avaluació del desenvolupament cerebral en CC a través de RM al tercer trimestre de gestació (Figura 27). En aquest estudi es va utilitzar una única cohort de 181 casos amb CC, els resultats dels quals es van comparar amb les mitjanes poblacionals publicades pels autors del test²¹⁶.

Malauradament, a un total de 105 no se'ls va poder oferir la realització del test per no disposar d'un neuro-psicòleg format per a portar-lo a terme en el centre participant o en altres casos per la negació dels pares a la prova així com per impossibilitat d'acudir a la cita. Es va disposar finalment dels resultats de 76 test de Bayley en nens amb cardiopaties congènites severes realitzats entorn dels dos anys de vida per a l'anàlisi posterior.

3.2 Dades demogràfiques

Així com amb la mostra de pacients de l'estudi de ressonància magnètica, es van analitzar les característiques maternes de les gestants els fills de les quals es va fer l'estudi de Bayley-III als dos anys de vida. Les seves dades d'edat, IMC, consum de tabac, història obstètrica, antecedents mèdics, índex de pulsatilitat de l'artèria umbilical al 3r trimestre, IP mig de les artèries uterines al tercer trimestre o complicacions de tipus placentari ocorregudes durant la gestació van ser registrades en

el moment de la inclusió i estudiades segons les dues classificacions de pacients utilitzades fins al moment. Els resultats es poden veure en les taules següents segons tipus de cardiopaties (taula 31) i en tres grups funcionals (taula 33).

Característiques maternes	TGV (n=32)	Fallot (n=18)	HCE (n=5)	OA (n=6)	CIV (n=11)	Altres (n=4)	P valor*
Edat	34,19	31,22	34,6	35,83	34,64	33,25	0,329
IMC	23,63	25,5	21,58	22,05	24,94	21,92	0,409
Fumadora	6,3%	0,0%	60%	0,0%	18,2%	0,0%	0,012
Nul·lípara	34,4%	55,6%	20%	50%	27,3%	0,0%	0,161
IP AUt 3rT zscore	0,506	0,215	0,380	0,115	-0,154	1,25	0,385
IP AUt 3rT zscore	-0,017	0,532	0,560	-0,165	0,182	-0,358	0,554
A. mèdics	12,5%	16,7%	20%	0,0%	18,2%	25%	0,764
A. obstètrics	0,0%	11,1%	0,0%	16,7%	9,1%	0,0%	0,246
Complicacions	31,3%	11,1%	20%	0,0%	9,1%	0,0%	0,126

Taula 33: Característiques maternes de les gestants de l'estudi de Bayley segons tipus de CC. * p valor entre grups

No es van observar diferències entre en edat materna al part ni en IMC entre els grups de cardiopaties així com en paritat ni en antecedents mèdics o obstètrics. Va ser significativa la presència de pacients fumadores en el grup de HCE respecte als grups Fallot i OA.

El grup de TGV amb un 31,3% de complicacions va ser el que més en va presentar, seguit de HCE amb un 20%. Les diferències entre grups no van ser significatives.

C. maternes	Valvular (n=16)	Conotruncal (n=50)	OA (n=10)	P valor*
Edat	34,75	33,12	34,6	0,468
IMC	24,24	24,27	21,85	0,301
Fumadora	18,8% (3)	4,0% (2)	20% (2)	0,107
Nul lípara	25% (4)	42% (21)	30% (3)	0,408
IP AUmb 3rT z score	0,679	0,355	-0,219	0,193
IP AUt 3rT z score	-0,008	0,238	-0,190	0,454
A. mèdics	81,3% (13)	86% (43)	90% (9)	0,816
A. obstètrics	6,3% (1)	4,0% (2)	10% (1)	0,754
Complicacions	12,5% (2)	24% (12)	0,0% (0)	0,066

Taula 34: Característiques maternes de les gestants de l'estudi de Bayley segons tipus de CC. * p valor entre grups

Classificant els nens amb cardiopaties en tres grups funcionals, no es van observar diferències en els paràmetres materns estudiats. El grup de CC amb més complicacions placentàries durant l'embaràs va ser el grup conotruncal, que agrupa TGV i Fallot entre altres CC.

Es van registrar també els resultats perinatals de tots els pacients participants a l'estudi, que més tard es van analitzar comparant aquells a qui se'ls va realitzar el test de Bayley. L'anàlisi de les diferències en setmanes al part, percentil de pes, percentil del PC, gènere, tipus de part, APGAR i pH de cordó es troba resumit en les taules següents segons tipus de cardiopatia (Taula 35) o grup de cardiopatia (Taula 36).

Resultats perinatals	TGV (n=32)	Fallot (n=18)	HCE (n=5)	OA (n=6)	CIV (n=11)	Altres (n=4)	P valor*
Setmanes al part	38,28	38,64	38,28	39,8	39,15	38,36	0,391
Percentil de pes	39,63	34,35	31	52,67	44,56	55,67	0,754
PC percentil	64,95	57,25	38,50	69,2	48,63	64,5	0,413
Sexe femení	34,4%	44,4%	80%	83,3%	80%	33,3%	0,229
Naixement per cesària	25%	56,3%	20%	0,0%	22,2%	0,0%	0,147
APGAR 1' <7	16,7%	12,5%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,361
pH arterial cordó	7,22	7,27	7,26	7,26	7,26	7,22	0,724

Taula 35: Resultats perinatals de les gestants de l'estudi de Bayley segons tipus de CC. * p valor entre grups

No es van trobar diferències entre grups de CC en setmanes part ni percentil de pes al néixer. Tampoc en el gènere del recent nascut ni en el tipus de part, tot i que el grup Fallot tenia un nombre més elevat de cesàries que la resta. La puntuació APGAR al primer minut no va diferir significativament entre grups ni tampoc el valor del pH arterial de cordó.

Resultats perinatals	Valvular (n=16)	Conotruncal (n=50)	OA (n=10)	P valor*
Setmanes al part	38,77	38,41	39,4	0,238
Percentil de pes	49,46	37,04	43	0,462
PC percentil	74,38*	53,43*	62,5	0,044
Sexe femení	69% (11)	38% (19)	80% (8)	0,009
Naixement per cesària	13% (2)	36% (18)	20% (2)	0,187
APGAR 1' <7	13% (2)	16% (8)	0,0% (0)	0,320
pH arterial cordó	7,26	7,24	7,26	0,851

Taula 36: Resultats perinatals de l'estudi de Bayley segons tipus de CC. *p valor entre grups

En la segona classificació valorada, no es van veure diferències significatives en les setmanes al part, el percentil de pes al naixement, el percentatge de cesàries, la puntuació APGAR ni el pH arterial de cordó. El percentil del perímetre cefàlic va resultar significativament superior al grup de cardiopaties valvulars respecte al grup conotruncal (74,38 al grup valvular vs. 53,43 al conotruncal, $p=0,014$). El gènere femení va ser significativament superior al grup OA que al grup de cardiopaties conotruncals (80% vs. 38% $p=0,009$).

3.3 Anàlisi dels resultats del test de Bayley

Entorn dels 24 mesos de vida es van realitzar test de Bayley-III als nens de la cohort de CC. Es va optar per analitzar els resultats en base a la puntuació en l'escala composta, que agrupa diferents elements secundaris de cada àmbit avaluat.

Valoració Bayley III	Puntuació mínima	Puntuació màxima	Mitjana	Desviació estàndard
Cognitiu	60	146	108,11	21,76
Llenguatge	59	144	97,27	17,81
Motriu	55	154	104,54	23,6
Social	14	154	103,56	20,73
Adaptatiu	66	127	95,34	15,68
Mitjana	61	163	102,2	15,22

Taula 37: Valors de l'anàlisi de la puntuació en els diferents àmbits en l'escala de Bayley

La valoració mitjana en cada escala del test per al total de la cohort va ser 108,11 per l'esfera cognitiva, 97,27 per la de llenguatge, 104,54 per l'escala motora 103,56 per la social emocional, i 95,34 per l'adaptativa al

medi. La puntuació mitja per la valoració total de l'escala de Bayley va ser de 102,20 punts. (Taula 37).

3.3.1 Classificació segons tipus de cardiopaties

Es van separar els resultats de la mostra en els sis tipus de cardiopatia, utilitzats també per a l'estudi dels factors bioquímics en sang i de RM. Globalment, la puntuació més baixa va correspondre al grup HCE (90,06 punts).

Van puntuar de mitjana per sota de 100 punts (considerada la mitjana poblacional del resultat del test) els grups Fallot, HCE i CIV. Les puntuacions més baixes es van obtenir en llenguatge i adaptació social.

La millor puntuació global la va obtenir el grup OA, significativament superior a la resta de grups de CC (OA 117,55 vs. TGV 103,44 $p=0,032$; 117,55 vs. Fallot 98,97 $p=0,009$; 117,55 vs. HCE 90,06 $p=0,03$; OA vs. CIV 99,77 $p=0,021$).

Comparant als grups de cardiopaties entre sí, no es van observar diferències significatives entre les puntuacions en l'escala cognitiva, on la puntuació més baixa va ser per el grup HCE i la més alta per al grup OA, però sí en la valoració del llenguatge: el grup OA va puntuar significativament més en llenguatge que la resta de grups a excepció del grup Altres (OA 122,67 punts vs. TGV 110,32 $p=0,017$; 122,67 vs. Fallot 103,82 $p=0,005$; 122,67 vs. HCE 98 $p=0,003$; 122,67 vs. 105,04 $p=0,013$). La pitjor puntuació en llenguatge la va obtenir el grup d'hipoplàsies de cavitats esquerres, sense ser estadísticament significativa.

En l'àmbit de motricitat, el grup OA va tornar a ser el de major puntuació, significativament per sobre de la dels altres grups (OA 133,83 vs. TGV 105,59 $p=0,006$; 133,83 vs. Fallot 99 $p=0,002$; 133,83 vs. HCE 97,8 $p=0,010$; 133,83 vs. CIV 98,9 $p=0,004$; 133,83 vs. Altres 97,75 $p=0,015$).

La pitjor puntuació en motricitat la va obtenir el grup d'Altres CC, molt similar a la del grup HCE. Aquesta diferència no va resultar significativa.

La puntuació més baixa en l'escala social emocional va ser la del grup HCE, significativament inferior a la de tots els grups, on OA va obtenir la puntuació més alta. (HCE 78,8 punts vs. TGV 103,3 $p=0,013$; 78,8 vs. Fallot 106,25 $p=0,009$; 78,8 vs. OA 112,33 $p=0,007$; 78,8 vs. CIV 101,22 $p=0,047$; 78,8 vs. Altres 117,5 $p=0,005$). No es van trobar diferències en la puntuació obtinguda en la valoració de l'adaptació al medi. Els resultats de cada grup de cardiopaties es mostren a la taula següent (Taula 38).

Bayley-III	Cognitiu compost	Llenguatge compost	Motricitat compost	Social compost	Adaptatiu compost	Mitjana
TGV (n=32)	110,32	98,16	105,6	103,33	98,11	103,44
Fallot (n=18)	103,82	93,12	99	106,25	91,45	98,97
HCE (n=5)	98	85,4	97,8	78,8°	96,3	90,06
OA (n=6)	122,67*	116,67	133,83**	112,33	100,80	117,56
CIV (n=11)	105,4	94,3	98,9	101,22	91,29	99,77
Altres (n=4)	105	101	97,75	117,5	92,33	103,71

Taula 38: Mitjana dels valors composts en cada categoria de l'escala Bayley-III segons el tipus de cardiopatia congènita. * El grup OA va puntuar significativament més en llenguatge que la resta de cardiopaties excepte Altres. **OA puntua significativament per sobre de tots els altres grups en motricitat. °El grup HCE va puntuar significativament menys en l'escala d'adaptació social que la resta de grups de CC.

3.3.2 Classificació segons grups funcionals de cardiopaties

Es van analitzar els resultats del test de Bayley classificant la mostra en els tres grups de CC utilitzats també prèviament.

El grup que amb una puntuació global més baixa va ser el valvular, amb poca diferència respecte als altres, que no va resultar significativa. Cap dels grups va puntuar per sota de la mitjana de 100 punts.

Bayley-III	Cognitiu compost	Llenguatge compost	Motricitat compost	Social compost	Adaptatiu compost	Mitjana
Valvular (n=16)	104,93	95,87	99,33	106,14	91,6	100,93
Conotruncal (n=50)	108,16	96,41	103,39	104,35	95,59	101,95
OTSE (n=10)	112,6	103,6	118,2	96,3	99,13	105,41

Taula 39: Mitjana dels valors composts en cada categoria de l'escala Bayley-III segons grups de cardiopatia.

No es van trobar diferències significatives en les puntuacions dels diferents àmbits estudiats entre els grups funcionals de cardiopaties.

Les puntuacions més baixes es van obtenir en llenguatge i adaptació social. Tant en la valoració cognitiva, de llenguatge, motricitat i adaptativa, el grup de cardiopaties valvulars va obtenir la puntuació més baixa. En l'àmbit de valoració motora, la pitjor puntuació va correspondre al grup OTSE (Taula 39).

3.4 Estudi de puntuacions baixes en el test de Bayley

Per a aprofundir en el coneixement dels factors associats amb el desenvolupament neuronal, es van dividir els pacients estudiats amb el test de Bayley-III entre aquells que havien puntuat per sobre i per sota de la mitjana, respectivament. Es va observar de manera significativa que en aquells que tenien una puntuació per sota de la mitjana les mares eren més joves (31,33 anys vs. 34,39 anys, $p=0,020$), eren el primer fill de la dona en un percentatge més alt de casos (51,4% vs. 21,9%, $p=0,023$), les mares tenien antecedents mèdics rellevants com diabetis o hipotiroïdisme (91,4% vs. 7,5%, $p=0,013$) i havien puntuat en més casos per sota de 7 al test de APGAR del primer minut (88,5% vs. 12,1%, $p=0,001$) (Taula 40).

Característiques materno-fetals	Mitjana Bayley ≤ 100 (n=35)	Mitjana Bayley >100 (n=41)	P valor
Edat materna	31,33	34,39	0,020
IMC	24,78	23,88	0,162
Tabac	5,7% (2)	12,2% (5)	0,286
Nuliparitat	51,4% (18)	21,9% (9)	0,023
Antecedents materns	91,4% (32)	7,5% (3)	0,013
Complicacions gestació	22,8% (8)	21,9% (9)	0,589
IP Umb (zscore)	0,133	0,458	0,300
IP ACM (zscore)	0,116	0,481	0,361
IP AUt (zscore)	0,107	0,153	0,882
Setmanes part	38,07	38,98	0,063
Percentil pes	43,24	40,23	0,734
Sexe femení	34,2% (12)	64,4% (26)	0,111
Part per cesària	52,4% (19)	46%,3 (19)	0,564
APGAR 1'<7	88,5% (31)	12,1% (5)	0,001
Ph arterial	7,25	7,25	0,986
PC zscore	0,327	0,348	0,930

Taula 40: Comparació de les característiques materno-fetals dels pacients que van puntuar per sobre i per sota de 100 punts al test de Bayley-III.

De manera separada es va estudiar l'impacte del tipus de cardiopatia en el resultat de la puntuació del test de Bayley-III. En la taula següent (Taula 41) observem el percentatge de puntuacions per sobre o per sota de la mitjana de 100 punts que van obtenir els pacients reclutats en el nostre estudi segons a quin dels sis tipus estudiats corresponia. La mostra obtinguda no va ser suficient per establir diferències significatives en la distribució de la puntuació, tampoc en el grup OA, on el 83% dels components va puntuar per sobre de 100 punts (16,7 % mitjana <100 punts vs. 83,3% >100 punts, $p=0,593$).

Tipus CC	Mitjana <100	Mitjana >100
TGV (n=32)	43,8% (14)	56,2% (18)
Fallot (n=18)	55,6% (10)	44,4% (8)
HCE (n=5)	40% (2)	60% (3)
OA (n=6)	16,7% (1)	83,3% (5)
CIV (n=11)	45,4% (5)	54,5% (6)
Altres CC (n=4)	75% (3)	25% (1)

Taula 41: Percentatge de nens amb puntuació per sota de 100 punts o per sobre segons el tipus de cardiopatia congènita.

3.5 Estudi de correlacions

Considerant l'objectiu principal de la tesi doctoral, que és establir la presència d'alteracions neurològiques prenats mitjançant tècniques d'imatge i determinar la implicació de la funció placentària en el desenvolupament neurològic en nens amb diferents tipus de CC, vam estudiar les correlacions de les proves realitzades durant la gestació (ecografies, ressonància magnètica i analítiques maternes) amb els resultats de la puntuació de l'escala Bayley-III aplicat als dos anys de vida en els nens amb cardiopaties de la nostra cohort. Després de comprovar la normalitat de la distribució dels resultats, es van comparar els diferents

ítems inclosos en els estudis de ressonància i factors angiogènics juntament amb les característiques maternes i resultats perinatals de la cohort a qui es va realitzar el test de Bayley. A continuació es detallen els resultats de l'estudi de correlació de Pearson obtinguts. Per a les variables ordinals com la paritat, el consum de tabac o la ètnia es va utilitzar una comparació ANOVA entre mitjanes.

3.5.1 Característiques maternes i postnatales i desenvolupament neuroconductual

Vam portar a terme un estudi de correlacions entre els resultats obtinguts en el test de Bayley-III i les característiques poblacionals de la cohort. En les taules següents s'observa el p valor de la correlació amb els factors maternes (Taula 42) i perinatals (Taula 43):

Podem observar una relació positiva entre l'edat materna i les escales cognitiva ($p=0,044$), de llenguatge ($p=0,024$) i motora del test de Bayley ($p=0,015$), així com amb la puntuació global obtinguda ($p=0,007$): com més edat materna, millor puntuació van obtenir els nens estudiats a la cohort. El mateix va succeir amb la paritat: els nascuts en pacients sense fills previs van puntuar millor en les escales cognitiva (120 punts les nul·líparas vs. 103 punts les múltiples, $p=0,004$) i de llenguatge (105.02 punts les nul·líparas vs. 92.21 les múltiples, $p=0,006$) així com en la puntuació global del test (107.6 vs. 99.3, $p=0.045$). Els fills de mares sense antecedents de malalties concomitants van puntuar significativament millor en totes les àrees excepte a l'escala de socialització (Puntuació global 104.82 en fills de mares sense antecedents vs. 90.40 amb antecedents, $p=0.005$; Escala cognitiva 112.1 vs. 92.08, $p=0.006$; Escala llenguatge 99.26 vs. 83.33 $p=0.007$; Escala motora 106.97 vs. 89.42, $p=0.027$; Escala adaptativa 98,24 vs. 82 punts, $p=0,031$). Per últim, es va observar puntuació significativament millor en l'escala adaptativa del Bayley-III en

aquelles pacients sense antecedents obstètrics (98.27 punts vs. 81.75 punts en les pacients amb antecedents obstètrics, $p=0.028$) (Taula 40).

P valor R valor	Mitjana Bayley	Cognitive composite score	Language composite score	Motion composite score	Social composite score	Adaptative composite score
Edat materna	0,007 0,321	0,044 0,244	0,024 0,274	0,015 0,293	0,068 0,231	0,307 0,156
Pes matern	0,161 -0,183	0,107 -0,210	0,136 -0,196	0,200 -0,300	0,441 0,107	0,873 0,865
Talla materna	0,842 -0,027	0,530 -0,084	0,405 -0,112	0,782 -0,037	0,073 -0,248	0,182 0,213
Tabac	0,405	0,327	0,439	0,769	0,404	0,555
Paritat	0,045	0,004	0,006	0,832	0,329	0,328
Ètnia	0,092	0,087	0,096	0,639	0,474	0,079
Antecedents materns	0,005	0,006	0,007	0,023	0,539	0,031
Antecedents obstètrics	0,185	0,094	0,327	0,450	0,950	0,028

Taula 42: Correlació entre les característiques maternes i la puntuació del Bayley. La comparació en els qualitatives es va realitzar a través de comparació múltiple ANOVA i es mostra el p valor de la significança.

Les relacions entre els resultats perinatals i les puntuacions en l'escala de Bayley-III es detallen a la taula següent (Taula 43). Es va observar una correlació entre les setmanes del part i el resultat del test de Bayley. A més setmanes en el moment de néixer, millor puntuació obtinguda a les escales cognitiva ($p=0,012$) i de llenguatge ($p=0,001$) així com millor puntuació global al test ($p=0,015$). També va ser significativa la relació entre el test de APGAR al primer ($p=0,010$), cinquè ($p=0,016$) i als 10 minuts del naixement ($p=0,017$) amb la puntuació obtinguda a l'escala adaptativa.

P valor	Mitjana	Cognitive	Language	Motion	Social	Adaptative
R valor	Bayley	composite	composite	composite	composite	composite
		score	score	score	score	score
Setmanes part	0,015	0,012	0,001	0,006	0,597	0,162
	0,284	0,292	0,389	0,322	0,066	0,212
Percentil pes	0,424	0,157	0,112	0,305	0,235	0,432
	-0,095	-0,167	-0,189	-0,122	0,147	-0,120
PC percentil	0,678	0,712	0,830	0,319	0,172	0,742
	0,543	-0,047	0,028	0,126	0,182	0,742
APGAR 1	0,592	0,710	0,986	0,507	0,091	0,010
	0,067	-0,047	-0,002	0,083	0,220	-0,381
APGAR 5	0,892	0,932	0,843	0,925	0,268	0,016
	0,017	-0,011	-0,025	0,012	0,145	-0,357
APGAR 10	0,391	0,372	0,336	0,210	0,711	0,017
	-0,116	-0,120	-0,131	-0,168	0,052	-0,374
phA	0,777	0,800	0,912	0,885	0,346	0,703
	0,041	0,036	0,016	0,021	0,142	-0,068
phV	0,865	0,934	0,723	0,811	0,876	0,484
	-0,026	-0,013	-0,056	-0,037	-0,026	-0,122
Sexe femeníl	0,315	0,109	0,099	0,373	0,416	0,123
Tipus de part	0,734	0,893	0,872	0,478	0,754	0,633
Complicacions gestació	0,573	0,898	0,510	0,424	0,519	0,903

Taula 43: Correlació entre els resultats perinatals i la puntuació del Bayley. Es mostren els valors de significança p i de correlació r en els ítems quantitatius. La comparació en els quantitatius es va realitzar a través de comparació múltiple ANOVA i es mostra el p valor de la significança.

3.5.2 Ressonància Magnètica i desenvolupament neuroconductual.

Per a la valoració de l'impacte de la formació de les biometries cerebrals observades a través de RM prenatal sobre la puntuació obtinguda en el test de Bayley-III als 24 mesos de vida, es va estudiar la correlació entre les diferents mesures obtingudes i la puntuació en cada escala composta del test, així com en la puntuació mitjana. Els p valor de les correlacions es poden observar en la taula 44.

Cissures RM vs. Bayley	Cognitive composite score	Language composite score	Motion composite score	Social composite score	Adaptative composite score
DBP	0,765	0,945	0,107	0,015	0,543
	-0,052	0,012	0,273	0,415	0,134
DE	0,734	0,803	0,904	0,637	0,688
	0,059	-0,044	0,021	-0,084	-0,089
HD	0,382	0,337	0,621	0,907	0,983
	-0,150	-0,167	0,085	0,021	-0,005
HE	0,968	0,419	0,488	0,633	0,526
	-0,007	-0,141	-0,119	-0,085	-0,139
Ins D	0,196	0,598	0,904	0,350	0,223
	0,221	0,092	0,021	-0,165	-0,264
Ins E	0,535	0,323	0,668	0,062	0,815
	-0,107	-0,172	-0,076	-0,324	-0,052
SF D	0,292	0,414	0,041	0,294	0,347
	0,181	0,143	0,343	0,185	0,206
SF E	0,561	0,417	0,181	0,180	0,817
	0,100	0,142	0,228	0,236	-0,051
PO D	0,359	0,495	0,813	0,446	0,749
	0,160	0,121	-0,042	-0,137	-0,072
PO E	0,621	0,264	0,623	0,519	0,494
	0,087	0,197	0,086	-0,116	0,154
Ca D	0,651	0,701	0,633	0,874	0,329
	-0,078	-0,067	-0,082	-0,028	-0,213
Ca E	0,802	0,891	0,440	0,423	0,947
	0,044	-0,024	-0,135	0,144	-0,015
CI D	0,688	0,403	0,217	0,695	0,898
	0,069	0,146	0,211	-0,700	0,028
Ci E	0,346	0,121	0,197	0,536	0,062
	0,162	0,267	0,220	-0,110	0,395

Taula 44: Correlació de les biometries cerebrals per RM i la puntuació obtinguda a l'escala de Bayley-III als 24 mesos de vida. p valor de la significança i valor r de la relació.

Es va observar una correlació positiva entre la mesura del DBP i el resultat de puntuació en l'escala de socialització ($p=0,015$), així com de la cissura de Silvio amb la puntuació obtinguda en l'escala motriu ($p=0,041$) i del solc cingulat amb la puntuació en l'escala adaptativa (0,062).

La significança de la correlació entre la cissura de Silvio i l'escala motora així com del solc cingulat amb l'adaptació no es quedava només en el valor compost sinó que en ambdós casos es repetia en diversos ítems de la mateixa escala, com es pot veure a la taula següent (Taula 45):

	Fine motor	Gross motor	Total scaled motor	Motor composite score
Cissura Silvio (SF)	-0.131 p=0,447	0.320 p=0,057	0,335 p= 0,046	0,343 p=0,041

	Communication scaled score	Community use scaled score	Leisure scaled score	Adaptive composite score
Solc Cingulat (Ci)	0,589 p=0,003	0,446 p=0,033	0,398 p=0,060	0,395 p=0,062

Taula 45: Estudi de la correlació entre la mida de la cissura de Silvio i l'escala motora i del solc cingulat amb l'escala adaptativa del test de Bayley-III.

3.5.3 Ecografia obstètrica i desenvolupament neuroconductual

Es van comparar els valors obtinguts en l'ecografia de tercer trimestre realitzada de manera prospectiva als pacients del nostre estudi amb els resultats del test de Bayley-III als 24 mesos de vida. Els resultats es poden veure a la taula 46. No es van observar correlacions entre els valors obtinguts a l'ecografia amb la puntuació al test de Bayley-III.

Factors escogràfics v. Bayley p valor r valor	Mitjana Bayley	Cognitive composite score	Language composite score	Motion composite score	Social composite score	Adaptative composite score
Setmanes	0,999	0,698	0,725	0,929	0,673	0,771
eco	0,000	0,046	0,042	0,011	-0,052	0,045
CC zscore	0,598	0,256	0,267	0,906	0,503	0,630
	-0,063	-0,135	-0,133	-0,014	0,083	0,075
IP AU 3rT	0,601	0,989	0,741	0,342	0,253	0,407
zscore	-0,062	-0,002	-0,039	-0,112	-0,141	0,127
IP ACM 3rT	0,479	0,581	0,511	0,638	0,871	0,781
zscore	0,085	0,067	0,080	0,057	0,020	0,044
IP Aut 3rT	0,961	0,478	0,599	0,852	0,269	0,109
zscore	0,007	-0,094	-0,071	-0,025	0,153	0,395

Taula 46: Correlació (r) entre l'estudi ecogràfic Doppler prenatal i la puntuació en el test de Bayley-III.

3.5.4 Factors angiogènics en sang maternal i desenvolupament neuroconductual.

Escala Bayley	PLGF (pg/mL)		sFlt-1 (pg/mL)		Ràtio sFlt-1/PLGF	
	r	p	r	p	r	p
Cognitiu	0,110	0,411	-0,053	0,692	-0,129	0,335
Llenguatge	0,057	0,684	-0,035	0,804	-0,032	0,819
Motor	0,271	0,051	-0,060	0,671	-0,113	0,423
Social	0,036	0,798	-0,044	0,751	-0,053	0,708
Emocional						
Adaptatiu	0,176	0,311	-0,086	0,620	-0,126	0,467
Mitjana	0,099	0,461	-0,034	0,798	-0,122	0,364

Taula 47a: correlació del nivell de factors angiogènics a la inclusió a l'estudi amb els resultats del test de Bayley en nens amb CC.

Mitjançant el coeficient de correlació de Pearson, es va estudiar la relació entre el nivell de PLGF i del ràtio sFlt-1/PLGF en les mostres obtingudes a la inclusió a l'estudi amb els resultats obtinguts pels pacients amb CC en el test de Bayley-III aplicat entorn dels 24 mesos de vida (Taula 47a) ni tampoc amb els valors en sang materna obtinguts a la mostra del moment del part (Taula 47b).

Escala Bayley	PLGF (pg/mL)		sFlt-1 (pg/mL)		Ràtio sFlt-1/PLGF	
	r	p	r	p	r	p
Cognitiu	0,058	0,688	-0,080	0,583	-0,068	0,64
Llenguatge	0,077	0,61	0,035	0,813	-0,03	0,822
Motor	0,084	0,583	-0,153	0,314	-0,148	0,33
Social	0,144	0,332	-0,039	0,792	-0,124	0,406
Emocional						
Adaptatiu	-0,081	0,657	-0,331	0,064	-0,188	0,3
Mitjana	0,143	0,320	-0,059	0,680	-0,123	0,391

Taula 47b: correlació del nivell de factors angiogènics al part a l'estudi amb els resultats del test de Bayley en nens amb CC.

No es va observar en la nostra mostra de pacients cap relació entre el nivell de factors angiogènics en sang materna i la puntuació obtinguda en el test de neurodesenvolupament Bayley-III.

3.5.5 Factors angiogènics en sang de cordó i desenvolupament neuroconductual.

No es van trobar correlacions entre els valors dels factors angiogènics PLGF, sFlt-1 i del ràtio de factors angiogènics determinats en sang de cordó amb el resultat de la puntuació del test de Bayley-III en la seva totalitat ni en les diferents escales que el conformen. (Taula 48)

Escala Bayley	PLGF (pg/mL)		sFlt-1 (pg/mL)		Ràtio sFlt-1/PIGF	
	r	p	r	p	r	p
Cognitiu	-0,05	0,735	-0.123	0.406	-0.152	0.304
Llenguatge	-0,027	0,859	-0.155	0.321	-0.181	0.243
Motor	0.015	0.924	-0.006	0.968	-0.155	0.466
Social	0.224	0.142	0.126	0.413	-0.145	0.344
Emocional						
Adaptatiu	-0.091	0.636	-0.149	0.438	-0.127	0.508
Mitjana	0.044	0.763	-0.064	0.664	-0.197	0.028

Taula 48: correlació del nivell de factors angiogènics en sang de cordó amb els resultats del test de Bayley en nens amb CC.

DISCUSSIÓ

DISCUSSIÓ

Estudi 1: Avaluació de l'estructura cerebral en CC mitjançant ressonància magnètica prenatal.

Els resultats de l'estudi mostren que les biometries cefàliques del conjunt de nascuts amb cardiopaties moderades i severes són inferiors a la dels fetus sans en el tercer trimestre de gestació. En el nostre estudi vam separar per primera vegada a la literatura el grup de cardiopaties congènites segons sis diagnòstics diferents. Una vegada separats per grups, aquells que presentaven biometries cerebrals inferiors eren les hipoplàsies de cavitats esquerres, seguides de les transposicions de grans vasos i les tetralogies de Fallot.

Limperopoulos et al¹ van descriure per primera vegada la presència de diferències en el desenvolupament cerebral prenatal en CC. En el seu estudi, el volum cerebral d'una cohort de 50 fetus amb CC obtingut a través de RM al tercer trimestre de gestació es va comparar amb el d'una cohort de fetus sans. Ajustats per setmanes de gestació i pes, el volum cerebral dels fetus amb CC era en conjunt, inferior al dels controls sans i de manera més rellevant en aquells afectats per transposicions de grans vasos o hipoplàsies de cavitats esquerres¹. Més recentment, Zeng et al² van confirmar la relació entre les cardiopaties de tipus TGV i HCE amb un menor volum total intracraneal, menor volum cerebral total i menor volum del lòbul cerebral frontal, comparant prospectivament una cohort de 73 fetus afectats per CC amb fetus sans entre les 20 i 37 setmanes de gestació. En l'estudi de Zeng, les biometries cefàliques es van obtenir a través d'ecografia i de manera seriada al llarg de la gestació, observant que en la seva cohort, el volum cerebral dels afectats per CC es diferenciava progressivament dels controls a mesura que avançava

l'embaràs, sent inferior al dels fetus sans de la mateixa edat gestacional. Les diferències més importants es van veure en els afectats per TGV, HCE i hipoplàsies aòrtiques². Malauradament, no podem presentar diferències de volum cerebral en el nostre estudi, però els nostres resultats concorden amb els estudis de previs en que les anomalies del desenvolupament cerebral en CC són visibles des de l'etapa prenatal i que les cardiopaties obstructives esquerres són les més afectades en la disminució del desenvolupament cefàlic intraúter. Les cardiopaties obstructives esquerres en conjunt van presentar biometries cefàliques significativament inferiors a la resta dels tipus de cardiopaties estudiades, tant pel que fa a DBP, DE i hemisferis cerebrals com per una menor profunditat del solc parietooccipital i cingular i la cissura calcarina.

Diferències prenatales entre les biometries cefàliques dels afectats per CC comparats amb fetus sans han estat descrites més recentment en l'estudi de Masoller et al³ publicat l'any 2015, on es va analitzar el desenvolupament cerebral en una cohort de 58 fetus amb CC moderades-severes a través d'ecografia, RM cerebral fetal i MRS al tercer trimestre de gestació. En aquest estudi, la cohort de cardiopaties es va dividir en dos grups: el primer contenia les cardiopaties on s'esperava que el flux cerebral tingués un proporció inferior d'oxigen (hipoplàsies de cavitats esquerres, estenosis aòrtiques crítiques, interrupcions d'arc amb flux aòrtic revers i transposicions de grans vasos) i un segon grup on s'hi trobaven les cardiopaties conotruncals (excepte TGV), defectes septals, cardiopaties dretes i cardiopaties complexes, on s'esperava que el flux oxigenat dirigit al cervell fos superior i més semblant al grup control. Tot i que la classificació utilitzada difereix de les que hem fet servir per al nostre estudi, el principi en el qual es basa és el patró d'oxigenació cerebral, el mateix que en la nostra classificació funcional de cardiopaties en tres grups. A diferència d'aquest estudi, per primera vegada en el nostre

treball vam poder separar les CC en sis grups depenent únicament del seu diagnòstic.

Masoller et al³ van observar diferències entre les mesures de diàmetre biparietal i circumferència cefàlica en els dos subgrups de cardiopaties comparats amb els controls i també una tendència lineal a patir canvis més pronunciats en el grup amb menor proporció esperada de flux sanguini dirigit al cervell, format per les HCE i TGV entre altres. En el nostre estudi coincidim en que les cardiopaties moderades-severes presenten una alteració global del desenvolupament cerebral estudiat a través de les mesures cerebrals en imatges obtingudes per RM al tercer trimestre de gestació. En els nostres resultats, el conjunt de les CC presentava biometries inferiors de DBP i en especial el grup que contenia les lesions obstructives esquerres. Podem confirmar també que les CC obstructives esquerres són globalment les més afectades per les anomalies en el desenvolupament cerebral en CC. En el seu estudi, els fetus amb CC van presentar un volum cerebral menor calculat a través de RM comparats amb els controls així com una profunditat disminuïda dels solcs parietooccipital i cingular, la cissura calcarina i la ínsula esquerra. La mateixa tendència lineal es va trobar per a aquestes mesures. Pel que fa a les estructures cerebrals mesurades al nostre estudi, els solcs parietooccipital i cingular i la cissura calcarina tenen una profunditat significativament inferior en el grup de cardiopaties comparades amb els controls i de manera més accentuada en els grups de HCE, coincidint de nou amb la l'estudi de Masoller³. El resultat de la mesura de la ínsula en el nostre estudi no mostren diferències entre casos i controls ni tampoc entre grups de cardiopaties. Tampoc vam observar una tendència lineal a la disminució de la profunditat de les cissures ni de les biometries cefàliques com va descriure l'estudi de Masoller³. La selecció de gestants portadores de fetus amb cardiopaties amb menys afectació funcional com els defectes septals o les estenosis aòrtiques amb flux anterògrad a l'istme aòrtic pot haver reduït les diferències entre els grups de

cardiopaties estudiades, explicant possiblement les diferències dels nostres resultats amb la literatura³. No es van veure anomalies estructurals cerebrals en l'avaluació anatòmica de les imatges per RM. Tampoc en el nostre estudi vam trobar anomalies anatòmiques majors.

Clouchoux et al⁴ va comparar en un estudi prospectiu el desenvolupament cerebral d'una cohort de 18 fetus amb HCE i 30 controls entre les 25 i 37 setmanes de gestació. Es van fer una mitjana de 7.6 adquisicions d'imatge per RM en cada participant. Els resultats van demostrar una disminució del volum de substància gris i blanca i de la superfície cortical cerebral en les HCE comparades amb els controls ja des de l'inici de l'estudi amb un estancament progressiu del creixement cerebral visible a través de RM a partir de les 30 setmanes de gestació.

Coincidint amb aquestes troballes, no van trobar anomalies estructurals en la RM en el grup de CC excepte cinc casos de ventriculomegalia lleu. Malauradament no vam disposar dels recursos necessaris per realitzar de manera seriada estudis de RM, però els nostres resultats coincideixen en l'alteració de les mesures cerebrals detectables en el tercer trimestre. Tot i no haver mesurat la superfície cortical cerebral en el nostre estudi, la disminució de la profunditat dels solcs cerebrals juntament amb el menor DBP podria representar de manera indirecta uns resultats similars. L'estudi de Clouchoux va demostrar que el l'alteració del desenvolupament cortical era especialment present en les àrees frontal, temporal, cingulata, postcentral, calcarina, occipital, silviana i parieto-occipital, coincidint en els seus resultats amb la disminució dels solcs parietooccipital i cingular així com de la cissura calcarina observats al nostre estudi en els fetus amb CC⁴.

El mateix estudi de Clouchoux et al⁴ van correlacionar la disminució del volum de substància gris, blanca i superfície cortical en la seva cohort

amb la disminució de l'índex cerebro-placentari al tercer trimestre de gestació avaluat per ecografia Doppler⁴. En aquest sentit, els resultats de l'estudi Doppler en la nostra cohort han demostrat una reducció del DBP mesurat per ressonància relacionat amb l'augment de l'IP de l'artèria umbilical en el segon i tercer trimestre de gestació. En l'estudi de Masoller de 2015³ referenciat anteriorment i centrat en el tercer trimestre de gestació i en un estudi previ del mateix autor⁵ sobre una cohort de CC entre les 20 i 24 setmanes d'embaràs, observaven un increment de la vasodilatació cerebral fetal en les CC, especialment en les lesions obstructives esquerres i TGV. Els fetus amb CC presentaven un índex de pulsatilitat significativament inferior de l'artèria cerebral mitja al tercer trimestre de gestació, indicador de vasodilatació cerebral probablement secundària a la hipòxia cerebral, amb una tendència lineal a canvis més accentuats en el grup de CC de tipus obstructiu esquerre. No hem pogut demostrar canvis en la circulació l'artèria cerebral mitja en les gestacions amb cardiopaties congènites del nostre estudi, però sí que podem dir que la disminució del seu índex de pulsatilitat s'associava a menor pes al naixement en aquest grup. Els resultats suggerien el que podria ser una relació entre el volum cerebral i la hipòxia secundària a la malformació cardíaca, visible a través de la dilatació de la circulació cerebral en un intent de l'organisme d'incrementar el flux sanguini cerebral. En un altre estudi del nostre grup de recerca⁶ es van mesurar de manera seriada l'índex de pulsatilitat Doppler de les arteries umbilical, cerebral mitja i uterines en una cohort de 119 gestants portadores de fetus amb CC començant en el moment del reclutament, per sota de les 25 setmanes de gestació i fins al part, amb un mínim de dues mesures per cada participant. Els resultats en zscores de 444 mesures Doppler de gestants de fetus amb CC. Els fetus amb CC presentaven unes biometries cefàliques inferiors ja en la inclusió que es mantenien al llarg de la gestació. Es va veure que l'IP de les arteries uterines i les umbilicals tenien una tendència significativa a l'alça al llarg de la gestació mentre que no es van veure canvis en els valors de l'artèria cerebral mitja⁶. Les dades de l'estudi

Doppler de la nostra cohort mostren també un increment de la pulsatilitat de les artèries uterines en el tercer trimestre en les gestacions amb CC.

No es van observar diferències demogràfiques entre grups en referència a l'edat materna, el consum de tabac, la paritat o els antecedents. Pel que fa a la comparació dels nounats, aquells amb CC naixien abans, tenien un pes inferior al néixer, més índex de cesàries i una puntuació APGAR més baixa al primer minut de vida comparats amb els fetus sans. L'estudi demogràfic de la nostra cohort coincideix amb resultats previs en poblacions similars, com l'analitzada en l'article referent als factors angiogènics en sang materna en una cohort de 65 gestants portadores de CC i 204 controls enter les 18 i 37 setmanes de gestació, publicat per Llurba et al⁷ on no es van trobar diferències demogràfiques maternes en la comparació dels mateixos paràmetres.

Pel que fa a la mortalitat registrada en la cohort de cardiopaties estudiada, els resultats són similars als publicats fins al moment a la literatura. Un estudi en població infantil Espanyola afectada per cardiopaties congènites publicat l'any 2017, reportava una mortalitat del 4.58% al primer any de vida en una cohort retrospectiva de gairebé 65.000 pacients⁸. Els nostres resultats coincideixen amb els d'aquest estudi en que les cardiopaties de més letalitat eren les hipoplàsies de cavitats esquerres i les de menor, les comunicacions interauriculars i l'estenosis pulmonar. L'estudi de Pérez-Lescure reporta la major taxa de mortalitat en els primers set dies de vida, coincidint amb els resultats de la nostra cohort⁸. Afegien també que la mortalitat en la seva cohort no va variar significativament al llarg dels 10 anys estudiats mantenint-se en 6.23 de cada 10.000 nascuts vius, que representava un 18% de la mortalitat infantil total.

La causa de les lesions cerebrals fetals en CC no està fins avui clarament identificada. Des de ja fa uns anys es sospita que la reducció de l'aport cerebral d'oxigen i nutrients secundari a les connexions anòmales i les obstruccions del flux sanguini en els fetus amb cardiopaties congènites podria ser un dels principals mecanismes implicats⁹. Els estudis de Masoller³ així com els ja referenciats de Limperopoulos¹ i Zeng et al², recolzarien aquesta teoria demostrant en els resultats de l'estudi de les biometries cefàliques de cohorts amb CC que les cardiopaties de tipus hipoplàsia de cavitats esquerres i TGV presenten anomalies del desenvolupament més severes que altres CC moderades-severes com les lesions dretes^{10 11}. En les TGV, la circulació cerebral prové principalment de la sang no oxigenada de la vena cava, mentre que en les tetralogies de Fallot, l'oxigen dirigit al cervell es veu diluït per l'entrada de sang no oxigenada al ventricle esquerre a través del defecte septal. En les hipoplàsies de cavitats esquerres no existeix connexió entre la sang oxigenada procedent de la placenta i la circulació dirigida al cervell, de manera que la oxigenació de la sang és la mateixa en tota la circulació. En aquests últims, la oxigenació tissular despèn també de la fracció d'ejecció cardíaca. Com ja s'ha demostrat en models animals, la disminució de la funció cardíaca en les patologies univentriculars faria baixar la pressió sanguínia i secundàriament la perfusió placentària. Per tant, es podria teoritzar que les alteracions del neurodesenvolupament són especialment presents en el grup d'HCE per una barreja de la disminució d'oxigen en sang propi de les CC moderades-severes i la disfunció ventricular¹².

A partir dels nostres resultats, podem suggerir que el tipus de malformació cardíaca té impacte en el neurodesenvolupament ja des de l'etapa prenatal. La circulació fetal resultant de la malformació cardíaca podria tenir repercussió en diferents graus sobre el neurodesenvolupament fetal

i conduir a un espectre variable d'alteració segons el tipus de cardiopatia congènita.

Les reduccions en la pulsatilitat de l'ACM reportades en CC^{13 5} podrien atribuir-se a l'anomenat efecte del "*brain sparing*", on la hipòxia tissular provoca una vasoconstricció dels vasos perifèrics i alhora una vasodilatació cerebral en un intent per prioritzar la oxigenació del cervell davant d'altres sistemes en una ambient de deficiència. Aquest efecte s'ha descrit en gestacions amb insuficiència placentària i en animals exposats a hipòxia aguda¹⁴. L'estudi de Clouchoux⁴ mostrava en l'estudi del metabolisme cerebral fetal un augment dels nivells de lactat en aquells fetus amb CC que tenien un volum cerebral més petit, suggerint que la presència de metabolisme anaerobi estava relacionada amb les deficiències de neurodesenvolupament en aquests pacient^{4s}. Tot i així, els models animals suggereixen que en períodes perllongats d'hipòxia el to vascular es normalitza i disminueix el metabolisme cerebral, resultant en una disminució del consum d'oxigen tissular¹⁵.

Sun et al¹² van publicar evidència que els fetus amb CC tenien un nivell reduït d'oxigen en sang a l'aorta ascendent en comparació amb els fetus sans. En aquest estudi van mesurar les biometries cerebrals fetals, la saturació d'oxigen i la perfusió en els principals vasos fetals a través de RM en una cohort de 30 fetus amb CC severes i els van comparar amb 30 fetus sans. Les dades de saturació d'oxigen en els vasos fetals es van calcular a partir d'una combinació del càlcul del flux sanguini a través de RM fetal, dades oximètriques i estimacions poblacionals d'hemoglobina fetal. En els fetus amb CC es va observar una associació entre la reducció de la saturació d'oxigen a la vena umbilical i el descens de la proporció de sang oxigenada procedent de la placenta que es dirigia al cervell amb una reducció del 10% de la saturació d'oxigen a l'aorta ascendent.

Aquests canvis representaven una reducció del 15% de la perfusió d'oxigen cerebral en CC i es van relacionar amb una reducció de fins el 13% del volum cerebral. Tot i això, el volum d'oxigen mesurat a la vena cava superior era el mateix en el grup amb CC i en els controls tot i la reducció de l'aport d'oxigen cerebral en CC, el que els va portar a concloure que probablement el consum d'oxigen cerebral en CC es trobava disminuït i que en aquest canvi de metabolisme es podria trobar la causa de la disminució de les biometries cerebrals en CC¹².

L'estudi de Miller et al¹⁶ en RM postnatal dels nascuts amb TGV i HCE va demostrar canvis generalitzats en el metabolisme cerebral que no eren congruents amb els patrons típics de les lesions hipòxico-isquèmiques en els nounats¹⁷, suggerint que les lesions cerebrals en CC podrien tenir un origen diferent a la hipòxia. L'heterogeneïtat en la proporció de les cissures cerebrals en els nostres resultats, no essent totes significativament més petites al grup cas en comparació amb el control, podria explicar-se per el mateix motiu. Estudis del nostre grup de recerca han descrit un desequilibri dels factors angiogènics en sang materna amb augment de marcadors antiangiogènics com sFlt-1, així com un increment d'aquests mateixos marcadors en teixit cardíac i cerebral, demostrant una alteració en l'angiogènesi subjacent que podria tenir repercussió sobre el desenvolupament del teixit cardíac i cerebral^{7 18 19}.

Fortaleses i limitacions

La classificació utilitzada en aquest estudi en sis tipus de cardiopaties representa el primer intent per estudiar els diagnòstics de cardiopaties moderades-severes més freqüents separatament i és una de les fortalezes principals del nostre estudi. Seguint la hipòtesi de la hipòxia com a factor altament implicat en el desenvolupament cerebral i basant-nos

en la literatura prèvia, vam decidir separar les obstruccions aòrtiques de les hipoplàsies de cavitats esquerres ja que no en tots els casos es va confirmar el flux retrògrad en l'istme aòrtic i aquest els hi conferia un pronòstic molt.

En la nostra cohort vam voler incloure totes les cardiopaties congènites que requerissin cirurgia postnatal, independentment de la funció cardíaca prenatal, per tal que l'estudi fos representatiu per el conjunt global de les CC. Això representa alhora una fortalesa i una limitació, ja que tot i oferir una visió global més completa, els casos inclosos presenten heterogenicitat dins dels mateixos subtipus de cardiopatia que pot haver fet passar per alt diferències en el desenvolupament en les cardiopaties.

Per altra banda, observem en els nostres resultats que la cissura de Silvio és més profunda en els casos que en els controls. Pensem que el major diàmetre biparietal en els controls i la metodologia utilitzada per a la mesura d'aquesta estructura en RM, en dues dimensions i en línia recta des de la part interna del crani fins a l'inici de la ínsula, ha resultat en una profunditat superior en aquells amb un cervell menor. Seria necessari l'estudi del volum cerebral en aquesta cohort per completar l'estudi del seu neurodesenvolupament prenatal així com per poder optimitzar la valoració del desenvolupament cortical.

Trobar diferències significatives en valors tant poc variables com la mesura de les cissures cerebrals requereix probablement una mostra més gran que la que hem sigut capaços de reclutar, especialment en els grups de Fallot i hipoplàsia de cavitats esquerres. La baixa incidència d'aquestes cardiopaties severes, la seva associació a anomalies genètiques i la possibilitat legal al nostre país d'interrupció de l'embaràs

fa que el nombre de nens nascuts amb aquest grup de patologies sigui molt baix i ha dificultat el reclutament per a aquest estudi de recerca.

Tot i no ser probablement suficient per a mostrar totes les diferències significatives existents entre grups de cardiopaties pel que fa a proves d'imatge cerebral, la nostra cohort de CC és una de les més grans existents i pensem que serà de gran rellevància el seu seguiment a llarg termini, especialment de cara al desenvolupament neurològic durant la infància i adolescència.

La cohort que forma part d'aquest estudi disposa, en tots els casos de nens nascuts amb CC, d'estudis de RM realitzats postnatalment després de la cirurgia. En la majoria d'ells, també es va poder aplicar abans de la intervenció quirúrgica. L'estudi de les dades obtingudes a partir de les imatges de RM postnatal estava pendent de publicació en el moment del dipòsit d'aquesta tesi doctoral.

Conclusions

Els resultats del nostre estudi confirmen que els fetus amb cardiopaties moderades-severes presenten canvis a nivell de l'estudi de RM cerebral al tercer trimestre de gestació. Les dades obtingudes demostren que les alteracions són més significatives en les cardiopaties obstructives esquerres (HCE i obstruccions aòrtiques).

El percentatge de fetus amb alteracions anatòmiques en aquesta prova va ser del 6,6% i en cap cas es va considerar que aquestes alteracions condicionessin posterior dany en el neurodesenvolupament per tant, la

informació que proporciona la realització d'aquesta prova d'imatge en l'embaràs és escassa. Considerem però que les troballes que indiquen una alteració en el potencial de creixement cerebral i en algunes circumvolucions justifiquen la ampliació d'aquesta línia de recerca per tal d'aprofundir en els possibles patrons de neurodesenvolupament que ajudin a identificar la sensibilitat específica de cada individu al dany neurològic i a la creació d'estratègies personalitzades de prevenció i tractament precoç.

Des d'un punt de vista clínic, identificar els tipus de CC associades a lesions cerebrals severes permetria millorar el consell parental en el diagnòstic d'aquestes malformacions així com seleccionar els casos que es podrien beneficiar d'una intervenció i seguiment neurològic precoços. La recerca i aprofundiment en les vies implicades en les anomalies del neurodesenvolupament prenatal en CC ha de continuar per a permetre dissenyar estratègies diagnòstiques i intervencionistes en el futur²⁰.

Estudi 2: Avaluació de la funció placentària en cardiopatia congènita.

Els resultats de l'estudi posen de manifest que les gestacions de fetus afectes per CC presenten de manera global una alteració en l'angiogènesis placentària subjacent observada a través de la disminució de PlGF i l'increment del ràtio sFlt-1/PlGF en sang materna comparades amb les gestacions de fetus sans. En aquest estudi hem separat per primera vegada les CC en sis categories segons el tipus de cardiopatia i ens ha permès caracteritzar millor aquest desequilibri en l'angiogènesi. En aquest sentit, la CC amb major alteració dels paràmetres angiogènics va ser la Tetralogia de Fallot.

En un estudi previ del nostre grup dels marcadors angiogènics en sang materna, Llorba et al¹⁸ van mesurar els nivells de PlGF i PAPP-A així com l'índex de pulsatilitat de les artèries uterines entre les 11 i 13 setmanes de gestació en 68 mares portadors de fetus afectats per CC moderades i severes aïllades i 340 gestants de fetus sans. Els resultats van demostrar que els nivells de PlGF en defectes cardíacs moderats-severs es trobaven disminuïts respecte les gestants de fetus sans, suggerint que l'angiogènesi placentària estava compromesa en les dones portadores d'un fetus amb CC des del primer trimestre de gestació. En aquest estudi, les cardiopaties valvulars i conotruncals presentaven diferències en els nivells de PlGF respecte als controls, però no el grup de cardiopaties obstructives esquerres. No es van trobar diferències en els nivells de PAPP-A o en l'IP de les uterines a les 11-13 setmanes entre CC i controls¹⁸. El nostre estudi concorda amb aquests resultats tot i que la nostra mostra pertany a una edat gestacional més avançada, en el segon i tercer trimestre de gestació amb una mitjana a la inclusió de 28 setmanes de gestació. En la nostra cohort hem pogut demostrar també diferències en el nivell de PlGF

entre les cardiopaties obstructives esquerres i els controls. En la mateixa línia, un segon estudi de la mateixa autora⁷ en gestants d'entre 18 i 37 setmanes, va comparar els nivells dels factors angiogènics PlGF, sFlt-1 i endoglina en mostres de sang materna i de cordó umbilical en una cohort de 65 gestants portadores de fetus afectats de cardiopaties congènites moderades-severes i 204 controls. En aquest estudi la cohort de CC es va dividir en tres grups funcionals, seguint criteris del seu estudi previ entre les 11 i 13 setmanes d'embaràs¹⁸ i que hem utilitzat també per el nostre anàlisi. Els resultats van mostrar, concordant amb els nostres, una disminució del nivell de PlGF en sang materna en el grup de CC comparats amb els controls així com que PlGF era inferior en els grups de cardiopaties valvulars i conotruncals⁷. Pel que fa a la determinació en sang de sFlt-1 en el nostre estudi, el nivells en les gestant de grup cas han resultat significativament inferior que en els controls, essent aquests resultats contraris als que esperàvem i als publicats a la literatura⁷.

El ràtio de factors angiogènics en el nostre estudi és significativament superior en sang materna de gestants portadores de fetus amb CC comparades amb controls sans. En el sub-estudi segons els tipus de CC, es va confirmar un augment significatiu en el nivell del ràtio sFlt-1/PlGF i al comparar els diferents grups, aquelles pacients portadores de fetus afectes de Tetralogia de Fallot presenten un nivell de ràtio sFlt-1/PlGF significativament més alt comparat amb el del grup de TGV. En l'estudi funcional en tres subgrups de cardiopaties, els grups de valvular i conotruncal considerats separatament i comparats amb els controls mostren nivells superiors del ràtio sFlt-1/PlGF. No s'han vist diferències amb el grup de cardiopaties obstructives esquerres pel que fa al ràtio de factors angiogènics. L'etiologia de les lesions obstructives esquerres és complexa i ve determinada entre d'altres per factors genètics²¹ o determinades exposicions ambientals²². La presència d'una tendència no significativa a l'augment del ràtio de factors angiogènics sFlt-1/PlGF en el

grup de lesions obstructives esquerres podria correspondre a l'origen multifactorial d'aquest tipus d'alteració cardíaca i requereix profunditzar en l'estudi de la seva fisiopatologia.

Els nivells d'endogлина soluble en l'estudi realitzat entre les 18 i 37 setmanes de gestació de Llurba et al⁷ al no van resultar diferents en sang materna entre casos i controls, coincidint amb els del nostre estudi

En sang de cordó, obtinguda immediatament després del part, hem pogut demostrar diferències entre els factors angiogènics circulants en sang fetal. Els nivells de sFlt-1 així com el d'endogлина en aquesta mostra són significativament superiors al grup de CC, coincidint amb la publicació prèvia del nostre grup de recerca⁷. La comparació, feta per primera vegada en el nostre estudi, de la determinació del ràtio sFlt-1/PIGF en sang de cordó, no dona resultats significatius però marca una clara tendència a ser superior en els nascuts amb cardiopaties de congènites. Les diferències que hem reportat en el nivell de sFlt-1 i endogлина trobant-se augmentades en sang de cordó dels nascuts amb CC també havien estat descrites anteriorment per Llurba et al⁷. Aquest va descriure també un increment del marcador antiangiogènic sFlt-1 així com de marcadors d'hipòxia crònica VEGF i HIF-2 en el teixit cardíac de 23 fetus amb CC comparats amb fetus sense cardiopaties⁷ provinent de finalitzacions legals de la gestació posant de manifest que les alteracions observades tant en sang materna com en sang de cordó estan també presents a nivell cardíac en aquests fetus afectes de CC.

En referència a l'estudi demogràfic entre les cohorts, no es van observar diferències pel que fa a l'edat de les gestants, el pes, l'ús de tabac, la paritat o el tipus de concepció (espontània o mitjançant tècniques de reproducció assistida) entre els casos i els controls. Tampoc entre les setmanes de part al naixement o el sexe dels nounats. El percentil de pes

així com el perímetre cefàlic dels nens amb CC van resultar significativament inferiors als dels nascuts sans. Aquests resultats corroboren els de l'article publicat per Llurba et al⁷, i esmentat prèviament, on s'estudiaven els nivells de diversos factors angiogènics en dues cohorts de gestants, una amb fetus sans i l'altra amb fetus amb CC⁷. A diferència del nostre estudi, els autors van observar també que els afectats per CC naixien significativament abans, al voltant de la setmana 38 de gestació, mentre que els fetus sans del grup control naixien una setmana més tard de mitjana⁷.

Es va registrar un augment significatiu de les complicacions de l'embaràs d'origen placentari en el subconjunt de casos amb CC comparats amb els controls. Els resultats obtinguts corroboren la recerca prèvia portada a terme per Ruiz et al que va demostrar una incidència augmentada de complicacions derivades de la insuficiència placentària com la preeclàmpsia, el retràs de creixement o la mort intraúter en CC¹⁹. Alguns estudis havien reportat prèviament l'augment de les complicacions obstètriques en les gestacions on la mare es trobava afectada per una cardiopatia congènita^{23 24}. Pieper et al²⁵ van demostrar un increment de les resistències utero-placentàries al llarg de l'embaràs en mares amb CC comparades amb gestants sanes així com un increment de les complicacions obstètriques com la preeclàmpsia o el CIR en les afectades per cardiopaties²⁵. En l'estudi de Ruiz et al¹⁹ es estudiar retrospectivament una cohort de 279 gestacions de fetus afectats per cardiopaties congènites. La cohort de casos es va dividir en tres subgrups de cardiopaties: valvular, conotruncal i obstrucció del tracte de sortida esquerra. Es va observar un augment significatiu de la incidència de preeclàmpsia en el grup de CC comparat amb els controls (d'un 5,7%, comparat amb l'1,2% poblacional). Les gestants del grup cas tenien un augment del percentatge d'òbit intrauterí del 2,5% respecte el 0,3% en la població general i en un 9,7% dels nounats presentava un retràs de creixement intrauterí (definit com un pes inferior al percentil 3 per edat

gestacional i sexe), mentre que en la població general aquest risc s'estima entorn del 3%. Els subgrups de cardiopaties valvulars i conotruncals presentaven la incidència més alta de preeclàmpsia d'entre les CC¹⁹. L'augment de la incidència observada de preeclàmpsia i CIR en embarassos amb cardiopatia congènita tant materna com fetal, va suggerir la relació entre les anomalies cardíques i la insuficiència placentària. En el nostre estudi, el nombre de complicacions de l'embaràs de tipus placentari va ser superior en el grup de TGV.

Alguns autors han proposat com a hipòtesis de l'origen de les alteracions del desenvolupament neuronal reportades en CC la hipòxia cerebral causada per la morfologia cardíaca anòmla i la conseqüent barreja de sang oxigenada i no oxigenada en les cardiopaties congènites^{11 26}. No obstant, signes prenatals d'alteracions estructurals cerebrals s'han observat també en fetus amb CC on la perfusió d'oxigen cerebral no es trobaria disminuïda, indicant que podrien haver-hi altres causes involucrades en les lesions cerebrals prenatales en CC²⁷. En l'estudi de l'evolució de la mida i el Doppler cerebrals fetals en gestants portadores de fetus amb CC durant el segon trimestre d'embaràs, Masoller et al²⁷ van reportar una disminució de les biometries cefàliques en el conjunt de CC comparades amb els controls, així com una disminució de la pulsatilitat de la ACM de manera més accentuada en les cardiopaties de tipus TGV i HCE, però també en aquells tipus de cardiopaties on s'havia previst un aport de sang oxigenada dirigida al cervell igual al del grup control²⁷.

En el tercer trimestre de gestació, els fetus amb CC presenten diferències significatives en les mesures cefàliques, la perfusió cerebral, el desenvolupament cortical i el metabolisme cerebral respecte als fetus sans³. Les biometries cefàliques disminuïdes s'ha demostrat que són presents en CC comparades amb fetus sans des del segon trimestre de gestació⁶ i persisteixen fins al final de la gestació, suggerint que la causa de l'alteració del neurodesenvolupament podria trobar-se a l'inici de l'embaràs.^{6 5} En aquest sentit, Abu-Rustum et al²⁸ van descriure diferències

en el volum cefàlic entre les 11 i 14 setmanes de gestació en una cohort retrospectiva de 26 fetus amb CC, comparats amb 100 controls. El volum cerebral dels afectats per HCE va ser significativament inferior a les altres CC²⁸. En aquest estudi i altres sobre el volum cerebral en CC, com els de Masoller et al³ al portats a terme en edats gestacionals més avançades, les cardiopaties amb menys perfusió d'oxigen cerebral eren les que presentaven un volum més disminuït, tot i que també es trobaven diferències en els casos de cardiopaties lleus.^{28 3 6 5} Aquest fet que suggeria de nou un possible origen multifactorial de les anomalies del desenvolupament cerebral en CC. L'estudi de Donofrio i Massaro⁹ així com el de Miller¹⁶ et al en RM postnatal de nascuts amb CC defensava la hipòtesi d'un origen multifactorial ja que les lesions cerebral objectivades presentaven patrons diferents a les pròpies dels nounats afectats per lesions hipòxico-isquèmiques cròniques⁹.

Estudis en models animals^{29 30} han demostrat que l'expressió dels factors angiogènics VEGF i PlGF en el teixit cerebral de ratolins és imprescindible per a la correcta funció de l'angiogènesis i conseqüentment, per al correcte desenvolupament cerebro-vascular^{29 30}. En aquest sentit, un estudi previ del nostre grup de Sánchez et al³¹ examinava en humans l'expressió en dues regions diferents de teixit cerebral de factors angiogènics i antiangiogènics i de factors relacionats amb la hipòxia crònica en fetus euploides amb i sense cardiopaties congènites. Es van determinar els nivells de marcadors angiogènics i d'hipòxia crònica en el teixit cerebral de 15 fetus afectats per cardiopatia congènita després de la interrupció de l'embaràs i de 12 fetus sense cardiopaties. Els resultats van mostrar un increment de l'expressió del marcador antiangiogènic sFlt-1 i dels marcadors d'hipòxia crònica HIF-2α (*hypoxia-inducible factor-2 α*) i VEGF-A en els afectats per CC comparats amb els controls, similar a les troballes descrites prèviament en el teixit cardíac dels fetus afectes de CC⁷. Aquests resultats suggereixen l'existència d'una possible anomalia intrínseca en la vascularització cerebral en CC, que podria alhora formar

part de l'origen prenatal de les anomalies del neurodesenvolupament en aquests pacients³¹.

Les dues hipòtesis sobre l'origen de la disfunció neurològica en CC que plantejem (primera la hipòxia d'origen en la barreja de sang intracardíaca i segona les anomalies subjacents en l'angiogènesis) no son contradictòries sinó complementàries. Les dades publicades pel nostre grup fins al moment suggereixen que podria existir una alteració de l'angiogènesi a nivell cerebro-vascular que fos també present a les cèl·lules del trofoblast^{7 18 31}. És conegut que l'angiogènesi anòmala determina, a nivell de la placenta, la remodelació deficient de les artèries espirals maternes i en conseqüència la menor perfusió i hipòxia placentària com demostren les alteracions Doppler descrites en aquest estudi igual com en estudis previs, així com un major risc de complicacions placentàries com la preeclàmpsia i la restricció de creixement.³². La nostra hipòtesis és que a més a més, a nivell cerebral, les anomalies de l'angiogènesi condicionarien la formació deficient dels vasos sanguinis que ocasionaria, per una via alternativa a la de la barreja anòmala de sang intracardíaca, la hipòxia cerebral. No només això sinó que l'aport insuficient de sang oxigenada al cervell deguda a la malformació cardíaca, tindria efecte sobre l'expressió dels marcadors pro i antiangiogènics cerebrals i placentaris³².

Alguns estudis van més enllà, suggerint que l'angiogènesi anòmala també podria trobar-se entre les causes de la malformació cardíaca, com la troballa reportada de l'augment de marcadors d'hipòxia crònica VEGF i HIF-2 i el marcador antiangiogènic sFlt-1 en el teixit cardíac del fetus amb cardiopaties congènites procedents de la interrupció de l'embaràs publicat de Llurba et al⁷

De ser així, l'alteració angiogènica en CC estaria relacionada amb: l'origen de la malformació cardíaca produint i disminució de sang oxigenada dirigida al cervell⁵; amb la hipòxia i insuficiència placentària, visible per un increment del desbalanç dels factors angiogènics circulants i l'augment de complicacions placentàries descrit en aquesta cohort^{7 19} i amb anomalies angiogèniques cerebrals³¹ que podrien repercutir directament en el desenvolupament cerebral. L'augment de l'expressió de VEGF cerebral en l'estudi del nostre grup, probablement secundari a la hipòxia crònica, no es va acompanyar de sobreexpressió de PlGF com s'esperava, en canvi sí que existien nivells elevats de sFlt-1 per tant s'haurien expressat per una via independent de la hipòxia provocada per la malformació cardíaca³¹. Aquesta teoria explicaria també els patrons de lesió cerebral trobats en RM postnatal en CC^{9 16}, diferents dels nens amb hipòxia crònica, així com els resultats diversos pel que fa a l'estudi Doppler prenatal²⁷.

Per primera vegada, presentem els resultats de la correlació entre el nivell de factors angiogènics i diferents valoracions prenatales en la gestació amb CC fetal.

L'estudi de correlacions entre els nivells bioquímics plasmàtics de factors angiogènics i els resultats perinatals va mostrar que els nivells de sFlt-1 circulant així com el ràtio entre sFlt-1 i PlGF en sang materna era inversament proporcional al pes al néixer i al perímetre cefàlic ajustats per setmanes de gestació al naixement. En sang de cordó, es va confirmar la correlació inversa entre sFlt-1 i percentil de pes.

No es va trobar relació entre l'estudi Doppler de les artèries umbilical, cerebral mitja i uterina durant el segon trimestre amb el nivell dels factors angiogènics en la mostra materna obtinguda a la inclusió a l'estudi ni tampoc en el moment del part. Resultats similars es van obtenir a l'estudi publicat anteriorment pel nostre grup a l'UOG¹⁸ on es va descriure un

descens significatiu del nivell de PIGF en una cohort de mares gestants de fetus amb CC comparades amb gestants de fetus sans. En aquest estudi, no es van veure diferències entre l'índex de pulsilitat mig (IPm) de les artèries uterines entre els dos grups comparats ni la reducció del nivell de PIGF va mostrar correlació amb els resultats de l'estudi Doppler, indicador de mala perfusió placentària. En aquest estudi tampoc van observar relació entre l'IPm de les uterines amb el nivell en sèrum de la proteïna PAPP-A, indicadora de funció placentària. La disminució dels nivells de PIGF s'han demostrat en primer trimestre també en aquelles gestacions que posteriorment han desenvolupament preeclàmpsia i en aquelles on els fetus es troben afectes de trisomia 21^{33 34}. En els casos de preeclàmpsia, la disminució de PIGF s'acompanya de baixos nivells de PAPP-A i d'un increment en l'IPm de les artèries uterines. Aquestes troballes s'atribueixen a la invasió deficient de les arteries espirals al trofoblast provocant una perfusió deficient de la placenta. En els casos de trisomia 21, els nivells baixos de PIGF van acompanyats de baix nivell de PAPP-A però l'IPm de les uterines no es troba alterat, indicant baixa funció placentària amb una perfusió correcta. En el cas dels defectes cardíacs, el nivell baix de PIGF no es relaciona amb el resultat dels estudis Doppler; aquest fet es podria explicar per una angiogènesis alterada en les CC que causaria tant la malformació cardíaca com una malformació vascular placentària que invalidaria el resultat de l'estudi Doppler de les artèries uterines¹⁸.

Per primera vegada a la literatura, s'han comparat les mesures cerebrals corticals al tercer trimestre de gestació de fetus amb cardiopaties congènites amb el valor dels factors angiogènics circulants en sang materna. Les mesures anatòmiques corticals obtingudes per RM no tenen correlació amb el valor de PIGF, sFlt-1, endoglina ni amb el ràtio sFlt-1/PIGF. La cohort més afectada en les alteracions anatòmiques per RM era la de les cardiopaties obstructives esquerres, com hem vist en el primer estudi d'aquesta tesi, mentre que les Tetralogies de Fallot i el grup

de les cardiopaties conotruncals eren el grup amb més alteració pel que fa al nivell dels factors angiogènics. Aquests resultats recolzen la teoria que les anomalies del neurodesenvolupament en CC tenen un origen multifactorial que inclouria possiblement la hipòxia cerebral així com l'angiogènesis anòmala.

Fortaleses i limitacions

Aquest estudi és el més ampli fins al moment que avalua el nivell del ràtio de factors angiogènics en sang materna de les pacients portadores de fetus amb CC, reportant que són més elevats que en les gestants de fetus sans. També és el primer en estudiar les cardiopaties congènites des del punt de vista dels factors angiogènics en tipus de cardiopaties aïllats, poden posar en evidència que les gestants portadores de fetus amb tetralogia de Fallot presenten una especial alteració subjacent suggerida per l'alteració dels nivells de PIGF i del ràtio de factors angiogènics.

En el nostre estudi el nivell de sFlt-1 ha resultat significativament superior en els controls, al contrari de l'estudi previ del nostre grup on es trobava significativament per sobre en sang materna de les gestants portadores de fetus amb CC així com en els subgrups de cardiopaties valvulars i conotruncals. Pensem que aquestes diferències poden ser degudes a l'alt percentatge de transposicions de grans vasos reclutades en el nostre estudi en comparació amb l'anterior i a les possibles diferències de les TGV en el nivell circulant de sFlt-1 comparades amb les altres CC. Malgrat això, i degut a la important disminució del PIGF consistent en totes les cardiopaties, la ratio sFlt1/PIGF sí que es troba significativament augmentada, confirmant el ambient antiangiogènic en el que es troben les gestacions amb fetus afectes de CC.

En l'estudi de correlacions, els nivells de sFlt-1 i del ràtio de factors angiogènics es van correlacionar de manera inversa amb el perímetre cefàlic al naixement. En canvi, no es van veure relacions entre els factors angiogènics i el diàmetre biparietal mesurat per ressonància. Pensem que aquestes diferències es poden deure en primer lloc a la mida de la cohort, major en l'estudi del perímetre cefàlic al néixer que en la ressonància i en segon lloc a les diferències secundàries a la utilització d'una mesura indirecta com és l'anàlisi de les imatges de RM comparada amb la mesura sobre el nounat. Tanmateix, la diferència de 3-4 setmanes entre la realització de la RM i el naixement ens fa especular que el final de la gestació sigui clau en el creixement cerebral i la presència d'hipòxia tingui un impacte major en aquesta etapa final i per tant els casos susceptibles es trobarien en major risc de presentar deficiències.

Conclusions

En primer lloc, els resultats confirmem l'increment dels factors antiangiogènics i la disminució dels proangiogènics en les gestacions amb CC tant a nivell de sang materna com en sang de cordó, i suggereixen que el desequilibri angiogènic podria ser una de les vies condicionaría un major risc de complicacions maternes i una afectació en el potencial de creixement dels fetus.

En segon lloc, l'ambient antiangiogènic es van correlacionar inversament amb el perímetre cranial al néixer, el que suggereix que l'angiogènesi podria ser un factor que contribuiria a les alteracions del desenvolupament. Per tant, la determinació del ràtio de factors angiogènics en aquestes gestants podria ser una eina útil en la detecció dels fetus amb un pitjor pronòstic neurològic en cardiopatia congènita i podria permetre la ràpida aplicació de teràpies de suport en el neurodesenvolupament dels nens amb cardiopaties de més risc.

Fins a quin punt el balanç de factors angiogènics determina la funció cardíaca i el neurodesenvolupament en CC no es coneix amb exactitud. Tot i que cada cop és més establerta la idea que determinats factors prenatals impacten a la morbidimortalitat posterior en els afectats per aquesta patologia, els causants i els mecanismes pels quals apareix són desconeguts. La hipòtesis de la hipòxia cerebral mantinguda durant la gestació amb CC continua sent fins al moment principal alhora de justificar les anomalies del desenvolupament. El nostre estudi recolza la teoria que la disfunció placentària pot contribuir a l'alteració del neurodesenvolupament fetal en CC.

Les dades dels resultats perinatals indiquen que el risc de patir complicacions perinatals és major en les gestants portadores de fetus amb CC, així com un major risc de restricció de creixement, per tant, caldria tenir present l'augment del risc de disfunció placentària en el diagnòstic de qualsevol CC severa i adoptar una estratègia de seguiment adequada per al diagnòstic i tractament precoç de les complicacions gestacionals. En aquest estudi, hem comprovat que la disfunció angiogènica és més marcada en les dones portadores de fetus amb Tetralogia de Fallot i per tant, en aquest grup la supervisió seria especialment important.

Finalment, creiem que són necessaris més estudis per a aprofundir en la fisiopatologia de l'angiogènesis placentària i la seva implicació en la funció cardíaca, així com en la relació entre la patologia cardíaca i placentària. Caldrien específicament estudis en animals que corroboressin les troballes realitzades en el nostre estudi clínic, així com estudis anatomopatològics placentaris. A més a més, aquestes observacions poden ser l'inici d'estudis en el camp de la genètica per intentar conèixer la relació entre els gens que condicionen l'expressió

angiogènica i antiangiogènica i la formació cardíaca. Aquests estudis permetrien, en un futur, el desenvolupament d'estratègies preventives i terapèutiques per a aquest grup de pacients.

Estudi 3: Avaluació del desenvolupament en CC en conjunt i segons el tipus de cardiopatia mitjançant l'aplicació del test de Bayley als 24 mesos de vida.

En aquest tercer estudi vàrem avaluar els resultats de neurodesenvolupament als 2 anys de vida mitjançant l'escala de Bayley-III sense poder demostrar un pitjor resultat entre els nens amb CC ni de forma global ni en els sis tipus de CC. De forma individual, les obstruccions aòrtiques van puntuar significativament per sobre dels altres grups i pel contrari, les hipoplàsies de cavitats esquerres van obtenir la puntuació més baixa en el test, sense ser aquesta diferència significativa en la majoria d'escala de desenvolupament.

En referencia a les HCE, estudis recents han demostrat resultats contraris als nostres amb resultats del test en les àrees cognitiva, de llenguatge i motora del test de Bayley-III als 2 i 3 anys de vida propers a la normalitat³⁵. Els autors conclouen que els pacients amb HCE intervinguts amb un procediment híbrid i sense complicacions majors mostren un desenvolupament neurològic no diferent a la mitja. Tot i que la cohort de pacients revisada de manera retrospectiva és superior a la nostra, cal tenir en compte que en aquest estudi es van valorar únicament els pacients que després d'una primera cirurgia híbrida i que posteriorment un 2n estadi quirúrgic havien presentat un desenvolupament favorable i excloent aquells amb complicacions associades, en els que es podrien esperar pitjors resultats de neurodesenvolupament. . Resultats retrospectius de 24 cardiopaties univentriculars aporten dades comparatives entre nens nascuts amb una HCE i una altra amb pacients amb ventricle dret de doble sortida³⁶. En l'avaluació als 12 mesos de vida mitjançant el test de Bayley-III ambdós grups es van comportar de forma similar sense diferències significatives en l'escala cognitiva respecte a la referencia, però si amb puntuacions³⁶, va puntuar per sota d'una desviació

estàndard de la mitjana en les àrees de llenguatge i motora. Encara més, un 17% dels casos va presentar deficiències severes (més de 2 DE) en el desenvolupament motor respecte la mitjana establerta com a normal. Aquests resultats són més similars als nostres, on als 24 mesos de vàrem demostrar puntuacions lleugerament per sota de la mitja, arribant a ser 1 DE per sota en l'escala de llenguatge en el grup de nens amb HCE. La mida de la mostra en el nostre estudi pot representar un factor limitant alhora de trobar diferències significatives en el resultat del desenvolupament neuroconductual d'aquests pacients.

Pel que fa a altres tipus de cardiopaties moderades-severes, un estudi en una cohort amb 19 pacients amb tetralogia de Fallot i 16 defectes septals, tots ells amb cardiopaties cianotitzants i operats amb cirurgia extracorpòria, va reportar un risc especialment elevat de patir trastorns del desenvolupament que els condicionaven un alentiment cognitiu i en l'adquisició del llenguatge i la parla entre els 5 i els 10 anys de vida.³⁷ Avaluats de forma conjunta presentaven un increment del 26% de les dificultats del llenguatge als 6,5 anys de vida en aquesta cohort de CC, especialment pel que fa a la part motora de la parla. El subgrup de Fallot era el que tenia pitjors resultats. A diferència del nostre estudi, els autors³⁷ van seleccionar únicament els pacients amb Fallot i hipoxèmia i els que presentaven defectes septals acompanyats d'insuficiència cardíaca. A més, la cohort estudiada era superior a la del nostre estudi i va ser valorada als 5 anys de vida. Tots aquests factors explicarien la diferència amb els nostres resultats, on no s'han trobat diferències en la valoració del neurodesenvolupament dels nascuts amb T. De Fallot o defectes septals respecte la població general. També donen una idea de la importància de continuar amb el seguiment de l'evolució neurològica de la nostra cohort al llarg dels anys.

En referencia a les TGV intervingudes mitjançant *switch* arterial, estudis de seguiment als cinc anys de vida han demostrat que aquests nens

presenten increment de la necessitat de teràpia de reforç tant psicològica com motora o de llenguatge comparats amb els controls (54% vs 18%)⁴⁵. Cal destacar que dins del grup de cardiopaties, aquells que havien estat diagnosticats prenatalment presentaven una necessitat de suport inferior mentre que un augment significatiu dels dies d'estada a la UCI estava associat a una major taxa de teràpia de reforç³⁸.

Quan es consideren les cardiopaties de forma conjunta, s'ha observat en diferents sèries³⁹, que als 15 mesos d'edat, els nens amb CC puntuen de manera global una mitjana de 10-17 punts per sota en capacitat de llenguatge expressiu i receptiu respecte als nens sans en escales estandarditzades³⁹. Aquestes troballes es mantenen en etapes posteriors amb problemes en les àrees de desenvolupament del llenguatge que poden arribar fins al 15.5% en alguns estudis mentre que el retràs de tipus cognitiu és molt inferior, amb xifres al voltant d'un 2,3%, semblants a la població general⁴⁰. Aquesta proporció de nens amb retràs de llenguatge incrementa amb el temps, arribant a la xifra del 25% als 24 mesos d'edat i mantenint-se en aquests nivells a l'inici de l'etapa escolar, on els nens presenten problemes fonològics, pobresa de llenguatge expressiu i receptiu, poques estratègies de lèxic i dificultats per a llegir i lletrejar^{41 42}. Estudis de seguiment longitudinals⁴³ van demostrar disminució de les capacitats de llenguatge en els nens amb CC als 12 mesos de vida que als 24 mesos només afectaven a l'àrea del llenguatge expressiu⁴³. Els resultats són especialment rellevants per la seva associació a problemes de tipus conductual i a l'augment de fracàs escolar.^{43 37} La valoració de la puntuació obtinguda en l'escala de Bayley-III en el nostre estudi es va realitzar als 24 mesos de vida i té en compte únicament el valor compost (*composite score*) de cada escala d'avaluació que forma part del test, ja que pensem que tradueix de manera més fiable la valoració neuroconductual. Considerant els valors compostos de cada escala, els nostres resultats corroboren els presentats en l'estudi de Fourdain als 24 mesos de vida⁴³.

A nivell de la literatura, els resultats dels test de Bayley s'han analitzat majoritàriament des d'una perspectiva pediàtrica, entorn a la cirurgia cardíaca i els factors que en formen part. És lògic doncs que la majoria dels estudis publicats avaluin l'efecte que té la cardiopatia del nounat sobre el seu desenvolupament dividint les cohorts en funció del circuit vascular posterior a la cirurgia en dos grups: circulació uni o bi-ventricular. En un metaanàlisi publicat per Huisenga et al⁴⁴ els resultats mostren que de manera general, els nens afectats per CC puntuen per sota en les escales de neurodesenvolupament de Bayley amb mitjanes normalment entorn d'una desviació estàndard per sota (15 punts). Després de la infància, els resultats tendeixen a millorar i es fan clares les diferències entre aquells amb una circulació univentricular o biventricular. L'extensa revisió del seu article (entre 1981 i 2015) mostra que els resultats postquirúrgics de neurodesenvolupament no han canviat significativament en els darrers 30 anys però que semblen tenir una tendència a empitjorar, probablement pel fet que les millores quirúrgiques han incrementat la supervivència dels pacients més vulnerables⁴⁴. Els metaanàlisi de Huisenga et al⁴⁴ conclou que els factors relacionats amb la cirurgia com el tipus de protecció utilitzada, la hipoxèmia perioperatòria registrada o el temps d'estada a la UCI no es troben clarament relacionats amb els resultats de neurodesenvolupament i que caldria incloure factors prenatals en l'estudi del neurodesenvolupament en CC per a entendre millor la seva fisiopatologia. En el seu estudi veuen clares similituds entre els resultats de neurodesenvolupament en CC amb els dels nascuts molt prematurs, suggerint que el cervell dels nens amb malformacions cardíques seria especialment vulnerable durant el tercer trimestre de gestació i durant tota la cirurgia^{45 46}.

En el nostre cas, vam investigar els factors prenatals que puguin tenir influència en el desenvolupament posterior durant la infància, la classificació de les CC es va fer a partir dels diagnòstics ecogràfics de

patologia cardíaca que portem a terme els obstetres juntament amb cardíologs pediàtrics a les consultes especialitzades en medicina fetal. Tant els nens afectes de transposició de grans vasos (TGV) com d'hipoplàsia de cavitats esquerres, Tetralogia de Fallot o defectes septals han estat estudiats diverses vegades en relació al neurodesenvolupament amb resultats diversos. En la nostra cohort, per primera vegada en un mateix estudi, hem avaluat i comparat de manera prospectiva sis tipus diferents de cardiopaties congènites moderades i severes entre sí i amb les mitjanes poblacionals normatives. La majoria d'estudis existents a la literatura en referència al neurodesenvolupament en CC busquen correlacions amb factors postnatsals, observant en alguns d'ells que els nivells de lactat en sang, els dies d'estada a la UCI o l'edat en el moment de la primera cirurgia es podrien correlacionar inversament amb els resultats del test³⁸. En canvi en aquest estudi per primera vegada vam buscar la relació entre els resultats del test de Bayley-III amb diversos factors prenatsals o en relació amb el part.

Estudi de Correlacions

Els estudis de correlació entre les característiques perinatals i els resultats del test de Bayley-III en CC ens van mostrar de nou la relació en la nostra cohort entre el pitjor desenvolupament neurològic, l'edat materna més jove i la puntuació per sota de 7 al test de APGAR, tant al primer, al 5è com al 10è minut de vida. L'edat de la mare tenia una correlació directa tant amb la mitjana total del Bayley com amb les escales cognitiva, de llenguatge i motora. La paritat en aquest estudi influïa de manera inversament proporcional en els resultat total, el de l'escala cognitiva i la de llenguatge, és a dir, al contrari que en l'estudi de puntuacions baixes on demostràvem un percentatge superior de nul·líparas en el grup amb menys puntuació, en l'estudi de correlacions la nul·liparitat s'associava a millors resultats. La influència de l'edat materna en el

neurodesenvolupament és desconeguda pels resultats diversos que s'han obtingut en els estudis demogràfics reportats fins al moment i per la dificultat, igual que en la paritat, de separar-la d'altres factors com el nivell d'estudis i socio-econòmic matern que també tindrien impacte en el neurodesenvolupament dels nens^{47 48}. La puntuació al test de APGAR era directament proporcional amb els resultats en l'escala adaptativa. Aquest resultats concorden amb l'estudi publicat per Bulbul et al⁴⁹ on, en els nascuts prematurs abans de les 34 setmanes, es podria correlacionar una puntuació per sota de 7 punts en l'APGAR al primer i cinquè minut amb una alteració del Bayley, en el seu cas en l'escala motora.

Entre els factors materns i perinatals estudiats, es va trobar correlació entre els antecedents mèdics materns desfavorables amb els resultats del test de neurodesenvolupament. La presència de malalties materns concomitants tenia repercussió sobre el total de la puntuació al test de Bayley així com separatament, a les escales cognitiva, de llenguatge, motora i social. És difícil establir una relació entre els antecedents materns i el resultat dels test neuroconductuals, sobretot sense tenir en compte altres factors de confusió, com l'estatus socio-econòmic. A la literatura l'efecte de la patologia materna sobre el neurodesenvolupament no són clars, amb estudis recents que posen en dubte la seva associació⁵⁰. En el mateix estudi sobre neurodesenvolupament en prematurs ja citat, les setmanes de gestació al part així com el pes fetal al néixer es correlacionaven amb els resultats de l'escala motora del test de Bayley per aquells nens nascuts abans de les 34 setmanes⁴⁹. A la nostra cohort, les setmanes de gestació també estaven correlacionades amb els resultats en la puntuació total del test de Bayley-III i la de les escales cognitiva, de llenguatge i motora de manera directa. No vam trobar relació entre el neurodesenvolupament i el pes al néixer, probablement perquè la mitjana de pes es trobava propera al percentil 50 i per sobre dels 2500g, a diferència dels nascuts per sota de 34 setmanes. La mida de la nostra mostra també pot haver tingut repercussió alhora de trobar

correlacions significatives entre la puntuació al test i els diversos factors perinatals.

A l'estudiar les mesures corticals cerebrals obtingudes per ressonància magnètica al tercer trimestre de gestació en fetus afectats per cardiopaties congènites, vam observar una correlació directa entre la profunditat de la cissura de Silvio i diversos aspectes del test de Bayley relacionats amb l'escala motora de desenvolupament. Tot i que no s'ha trobat relació prèvia entre la cissura de Silvio i el neurodesenvolupament motor, es coneix que la profunditat d'aquesta cissura pot actuar com a marcador de desenvolupament cortical anòmal, essent identificable el seu desenvolupament des de les 12 setmanes de gestació i per tant, la disminució de la seva profunditat podria deure's a un retràs maduratiu cortical en CC⁵¹ així com relacionant-se amb diverses anomalies anatòmiques i funcionals del còrtex cerebral⁵². Per altra banda, la profunditat del solc cingulat es relacionava en el nostre estudi amb millors resultats en l'escala adaptativa del test. Es coneix la implicació del còrtex cingular en el processament de la informació social i emocional però no hi ha encara consens sobre la seva implicació en el comportament social i emocional^{53 54}. Alguns estudis han suggerit la hipòtesi que pogués estar relacionat amb la propiocepció cognitiva, les referències autobiogràfiques i la planificació futura, a través de l'estudi del comportament de pacients en qui per malalties psiquiàtriques o neurològiques aquesta regió cortical es trobava inactivada⁵⁵. En estudis animals, les lesions del còrtex cingular en relacionen amb una disminució de la interacció entre els individus⁵³. Tenint en compte que l'escala adaptativa del test de Bayley-III té en compte habilitats comunicatives i de oci, podria veure's afectada, si ens basem en aquestes hipòtesis, en l'alteració del còrtex cognitiu.

No vam trobar altres correlacions entre el test de Bayley i la ressonància magnètica. De nou, la mesura de la volumetria cerebral hauria

complementat aquest estudi i ajudat a la valoració de la fisiopatologia del neurodesenvolupament en la nostra cohort. Estudis previs han trobat una correlació positiva entre el volum cerebral i el neurodesenvolupament neuroconductual en les escales cognitiva i de llenguatge del test de Bayley-III als 12 mesos de vida⁵⁶. La voluntat de realitzar tant la RM com el test de Bayley-III en una mateixa cohort prospectiva va dificultar la possibilitat de mantenir una mostra elevada en tots els estudis d'aquesta tesi doctoral, ja que era doblement difícil que les gestants accedissin a realitzar una RM prenatal i es pogués coordinar l'aplicació de test de neurodesenvolupament als seus fills als dos anys de vida.

En aquest estudi no s'han analitzat diferents variables que poden incidir en el neurodesenvolupament com complicacions quirúrgiques, temps quirúrgic i altres variables pre i post-IQ que poden tenir-hi impacte. L'anàlisi de totes aquestes variables en les CC del nostre estudi i la seva relació amb el neurodesenvolupament són objecte d'una altra tesi doctoral i per tant no s'han avaluat en el present treball. Tot i així, Limperopoulos et al⁵⁷ va reportar que les diferències entre l'estatus de desenvolupament pre i post quirúrgic eren similars en una cohort de cardiopaties severes.

Referent als valors ecogràfics obtinguts prenatalment com la circumferència cefàlica i els índex de pulsatilitat de les arteries umbilical, cerebral mitja i uterines, no vàrem trobar cap relació amb la puntuació al test de Bayley. Aquests resultats difereixen de dades prèvies que demostraven una associació entre la disminució de l'índex de pulsatilitat de l'artèria cerebral mitja i alteracions en el desenvolupament cerebral com la disminució del volum cefàlic²⁷. En aquest estudi però, els resultats només es van centrar en estudiar l'associació prenatal, sense

correlacionar-ho amb tests de neurodesenvolupament postnatsals. Estudis retrospectius de casos de TGV i HCE⁵⁸ han demostrat una correlació inversa entre l'IP de l'artèria umbilical al tercer trimestre i els resultats a l'escala cognitiva del test de Bayley. Sense existir cap relació amb l'artèria cerebral mitja⁵⁹. Els autors suggereixen que la insuficiència placentària expressada a través de l'augment de pulsatilitat de l'artèria umbilical té un efecte sobre el neurodesenvolupament fetal, hipòtesis que hem defensat en aquesta tesi doctoral. Malauradament a la nostra cohort no hem pogut reproduir aquests resultats. Els criteris d'inclusió del nostre estudi, on hem volgut representar totes les cardiopaties moderades-severes en conjunt han limitat probablement la troballa de correlacions significatives que es troben possiblement associades als individus amb cardiopaties de més gravetat. Calen estudis amb una major mostra per establir la relació entre les mesures obtingudes per Doppler i el desenvolupament neuroconductual. Pel que fa a una possible relació entre l'IP de les uterines i el desenvolupament conductual, un estudi recent va reclutar dues cohorts de pacients sense cardiopatia, una amb un IP mig superior al percentil 90 (p90) i un altra on l'IP mig de les uterines era inferior al p90. En dues valoracions mitjançant el test de Bayley-III als dos i tres anys de vida respectivament, no es van veure diferències en el desenvolupament neuroconductual dels dos grups⁶⁰.

En el nostre estudi no hem trobat correlacions significatives entre els resultats del neurodesenvolupament al test de Bayley i les determinacions de factors angiogènics en sang materna. No coneixem fins al moment altres estudis que hagin comparat el nivell de factors angiogènics en sang amb el neurodesenvolupament en CC. Atribuïm la falta de correlacions a la multifactorialitat en l'origen de la lesió neuronal en els nascuts amb cardiopaties, de la qual hem parlat al llarg d'aquesta tesi doctoral. Per una banda, coneixem que la disfunció placentària es tradueix sovint en una alteració dels factors angiogènics en sang^{61 62} i cada vegada més

estudis recolzen la teoria de l'existència d'una angiogènesi anòmala en les CC; per l'altra, és àmpliament coneguda la deficiència en el neurodesenvolupament en CC per tant, creiem que es necessiten de manera imminent més estudis que correlacionin l'alteració angiogènica a partir dels nivells de factors com sFlt-1 i PlGF en sang materna amb el resultat de test de neurodesenvolupament com el Bayley-III.

L'estudi del nostre grup publicat per Sánchez et al³¹ va presentar la primera evidència sobre l'angiogènesi anòmala en el cervell dels fetus afectats per CC. Es va comparar l'expressió de factors angiogènics i marcadors d'hipòxia crònica entre el teixit cerebral d'una cohort de 15 fetus afectats per CC i comparats amb 12 fetus sense cardiopaties, fruit de interrupcions de la gestació, observant un increment significatiu de l'expressió del factor antiangiogènic sFlt-1 i un augment de marcadors d'hipòxia crònica. Els nivells d'expressió dels factors de creixement vascular VEGF i del factor induït per la hipòxia HIF-2 es trobaven augmentats en el cervell dels fetus amb CC, indicant un augment de la hipòxia tissular cerebral en aquest grup. Aquests resultats mostraven una desregulació de l'angiogènesi en els fetus amb CC i suggerien l'existència d'una possible alteració subjacent present en els fetus amb malformacions cardíques congènites³¹.

Fortaleses i limitacions

La principal limitació a l'hora d'interpretar els resultats d'aquest estudi es la dificultat del seguiment als 2 anys de vida, ja que dels 181 fetus amb CC inclosos en l'estudi prenatal només van poder fer el seguiment amb estudi NC de Bayley als 2 anys de vida al 42% dels mateixos. Aquest fet dificulta l'estudi de correlació entre les variables prenatales estudiades i el neurodesenvolupament, especialment, a l'hora d'interpretar grups de

cardiopaties segons el seu diagnòstic. La dificultat de seguiment i participació de les famílies afectades per aquesta malformació congènita, així com pèrdues en aquells casos de més gravetat poden haver tingut un impacte en els nostres resultats.

La dificultat de seguiment i participació de les famílies afectades per aquesta malformació congènita així com per establir un circuit de visites d'assessorament amb professionals experts en l'aplicació d'aquest test pediàtric, ha tingut un pes important en els nostres resultats.

Com a segona limitació, remarcar que resulta dificultosa la comparació entre els estudis centrats en el neurodesenvolupament fetal en CC. Les cohorts existents difereixen en els seus criteris d'inclusió tals com el tipus de cirurgia, el país d'origen, les complicacions postquirúrgiques, la presència d'anomalies concomitants, l'edat a l'avaluació o el tipus de test utilitzat. És necessari dissenyar nous estudis amb uns criteris conjunts que idealment incloguin a tots els afectats per CC, centrant-se també en els factors prenatals que impacten en el desenvolupament neuroconductual i fer-ne un seguiment a llarg termini per poder millorar el coneixement sobre la fisiopatologia del neurodesenvolupament en CC i així com per incidir de manera precoç en els factors que la poden influenciar-lo negativament.

En tercer lloc, l'edat de la realització del test va ser molt precoç, si bé es poden valorar mancances, aquestes han de ser importants per a tenir un significat en la puntuació, per tant pensem que serà necessari una valoració d'aquests nens i nenes en edats més avançades per tal de definir millor la evolució del seu neurodesenvolupament en estudis futurs.

Finalment, destacar que malgrat les pèrdues de seguiment, la mida de la mostra és la principal fortalesa del nostre estudi, que ha permès l'anàlisi

de diferents factors prenatals implicats en el desenvolupament cerebral i l'estudi a través del test de Bayley-III del neurodesenvolupament postnatal en una mateixa cohort de CC així com establir una correlació entre les dues. Destaquem també com a fortalesa la classificació del grup de CC en sis tipus diferents, que suposa l'inici de l'estudi del neurodesenvolupament separatament en cada tipus de CC.

Conclusions

Els resultats del nostre estudi no es van trobar diferències en el neurodesenvolupament avaluat a través del test de Bayley-III en el grup de nascuts amb CC i comparats amb les mitjanes poblacionals als 24 mesos de vida. . En el sub-anàlisis segons el tipus de CC no es van observar diferències significatives.

Aquests resultats són positius, ja que mostren una bona evolució postnatal en el desenvolupament dels pacients de la nostra cohort. A diferència de treballs previs sobre resultats de Bayley en CC, on majoritàriament s'avaluen pacients amb un pitjor pronòstic postnatal com HCE, el nostre estudi va valorar una cohort heterogènia de CC moderades i severes; això explicaria que els nostres resultats siguin més favorables que els presentats en estudis anteriors.

Pensem que serà molt important incorporar els resultats de l'anàlisi dels factors postnatsals, com la lactància materna i els relacionats amb la cirurgia cardíaca, per aprofundir en el coneixement del neurodesenvolupament postnatal en CC.

Consideracions finals, implicacions per la pràctica clínica i línies de futur.

Els resultats del nostre estudi confirmen que els fetus amb cardiopaties moderades-severes presenten canvis a nivell de l'estudi de RM cerebral al tercer trimestre de gestació. Les dades obtingudes demostren que les alteracions són més significatives en les cardiopaties obstructives esquerres (HCE i obstruccions aòrtiques).

Els nostres resultats confirmen també l'increment dels factors antiangiogènics i la disminució dels proangiogènics en les gestacions amb CC tant a nivell de sang materna com en sang de cordó,

Finalment, no hem trobat diferències significatives en les puntuacions obtingudes en el test de Bayley-III comparat amb la mitjana poblacional. En el nostre estudi, el tipus de cardiopatia no influenciava en el resultat del test.

Així doncs els resultats del nostre estudi confirmen en part la nostra hipòtesis, que el desenvolupament cerebral sembla relacionar-se amb les condicions de la vida intrauterina en els fetus amb CC. Així doncs, hem confirmat canvis a nivell de la RM en el tercer trimestre, que eren més marcats en les CC més greus i en segon lloc, hem confirmat la relació de la insuficiència placentària i les CC. La correlació entre els marcadors angiogènics i el perímetre cranial al néixer suggereix que l'ambient antiangiogènic podria ser un factor que contribuiria a les alteracions en el desenvolupament. Tot i així, no s'ha pogut corroborar que les troballes a nivell prenatal, tant de l'estructura cerebral per RM com a nivell de la insuficiència placentària, tinguin un impacte en el

neurodesenvolupament als dos anys d'edat i que probablement altres variables post-natals podrien tenir-hi una major contribució, tant en positiu com negatiu, que condicionés aquesta primera noxa prenatal.

En el nostre estudi hem vist que la informació que proporciona la realització de la RM cerebral fetal prenatalment és escassa, ja que la majoria de fetus no mostraven alteracions anatòmiques destacables. És més, el marcador que hem trobat de forma consistent en les CC va ser el DBP a la RM i el menor perímetre cranial al néixer, tots dos paràmetres fàcilment avaluable amb la realització de una ecografia obstètrica i per tant, no justificaria la realització de la RM a nivell assistencial en aquests casos i es deixaria només la indicació en el cas de que la valoració de la neurosonografia es sospitessin alteracions prenatales. Considerem però que les troballes que indiquen una alteració en el potencial de creixement cerebral i en alguns solcs justifiquen l'ampliació d'aquesta línia de recerca per tal d'aprofundir en els possibles patrons de neurodesenvolupament que ajudin a identificar la sensibilitat específica de cada individu al dany neurològic i a la creació d'estratègies personalitzades de prevenció i tractament precoç. L'aprofundiment en l'estudi del creixement i perfusió cerebral a través d'ecografia prenatal i Doppler cerebrals podia ser també de gran utilitat i alhora de més fàcil aplicació en les gestants, motiu pel qual pensem que s'hauria de potenciar també aquesta línia d'investigació.

Les dades de resultats perinatals indiquen que el risc de patir complicacions és major en les dones gestants de fetus amb CC, així com un major risc de restricció de creixement, per tant, caldria tenir present l'augment del risc de disfunció placentària en el diagnòstic de qualsevol CC severa i adoptar una estratègia de seguiment adequada per al diagnòstic i tractament precoç de les complicacions gestacionals com serien l'aplicació del Doppler matern i fetal, el seguiment del creixement

i la mesura de la tensió arterial. La determinació del ràtio de factors angiogènics en aquestes gestants podria ser una eina útil en la detecció dels fetus amb un pitjor pronòstic neurològic en cardiopatia congènita i podria permetre la ràpida aplicació de teràpies de suport en aquests pacients. En aquest estudi, hem comprovat que la disfunció angiogènica és més marcada en les dones portadores de fetus amb Tetralogia de Fallot i per tant, en aquest grup la supervisió seria especialment important.

En relació a major risc de patir complicacions derivades de la insuficiència placentària, es bo que considerem també que les dones amb antecedents de fills amb CC presenten a les següents gestacions més risc de patir de nou aquestes complicacions, així com també el presenten les dones nascudes amb una CC quan, una vegada adultes, accedeixen a la maternitat. En aquests dos grups de pacients, la realització dels marcadors angiogènics de forma preventiva i probablement el tractament profilàctic amb aspirina estaria justificat.

En aquest sentit, creiem que són necessaris més estudis per a aprofundir en la fisiopatologia de l'angiogènesis placentària i la seva implicació en la funció cardíaca, així com en la relació entre la patologia cardíaca i placentària. Caldrien específicament estudis en animals que corroboressin les troballes realitzades en el nostre estudi clínic, així com estudis anatomopatològics placentaris. A més a més, aquestes observacions poden ser l'inici d'estudis en el camp de la genètica per intentar conèixer la relació entre els gens que condicionen l'expressió angiogènica i antiangiogènica i la formació cardíaca. Aquests estudis permetrien, en un futur, el desenvolupament d'estratègies preventives i terapèutiques per a aquest grup de pacients.

La recerca en els factors angiogènics en CC ha de continuar per trobar futures aplicacions dels factors angiogènics en la detecció precoç de les

alteracions del neurodesenvolupament i la implementació d'estratègies de prevenció.

Finalment, són necessaris més estudis del neurodesenvolupament fetal que tinguin en compte factors tant prenatals com postnatals per poder identificar els pacients amb més risc de resultats adversos.

En propers estudis prospectius, es podria valorar la instauració d'un circuit protocol·litzat per al seguiment del neurodesenvolupament postnatal dels pacients així com formar més professionals per a la creixent demanda de valoració neuroconductual en els nens amb CC, de qui és àmpliament conegut que presentaran molt probablement alguna classe d'anomalia durant el neurodesenvolupament postnatal. Considerant l'especial importància del seguiment del desenvolupament en nens amb cardiopaties i de la detecció de qualsevol problema, encara que sigui lleu, en l'evolució del llenguatge de manera específica però també en les altres àrees per tal d'evitar que els lleus retards progressin a un problema més gran i fer possible incidir-hi amb el més aviat possible, la *American Heart Association* i la *American Academy of Pediatrics* recomanen la monitorització sistemàtica del desenvolupament dels 9 mesos de vida per a millorar la detecció precoç del possible retràs i oferir teràpia per a potenciar el desenvolupament en cas de ser necessari⁶⁵. Tècniques de detecció, seguiment i assessorament s'haurien d'implementar en els hospitals del nostre país per millorar el pronòstic neurològic dels nascuts amb malformacions cardíques.

En aquest estudi vam voler destacar la importància del desenvolupament cerebral durant la vida intrauterina i la repercussió que les anomalies prenatals d'aquest tenen en els nascuts amb CC moderades i severes. Millorar les estratègies de diagnòstic i suport d'anomalies del

desenvolupament neuronal en CC així com ampliar el coneixement en els factors prenatals que estarien implicats en el desenvolupament neurològic en aquests nens és vital per identificar, protegir i reforçar les àrees més afectades en cada individu i poder millorar el seu pronòstic a mig i llarg termini.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

CONCLUSIÓ PRINCIPAL

Els resultats del nostre estudi confirmen en part la nostra hipòtesis, que el desenvolupament cerebral sembla relacionar-se amb les condicions de la vida intrauterina en els fetus amb CC. Així doncs, hem confirmat canvis a nivell de la RM en el tercer trimestre, que eren més marcats en les CC més greus i en segon lloc, hem confirmat la relació de la insuficiència placentària amb les CC. La correlació consistent entre els marcadors angiogènics i el perímetre cranial al néixer suggereix que l'ambient antiangiogènic podria ser un factor que contribuiria a les alteracions en el desenvolupament. Tot i així, no s'ha pogut corroborar que les troballes a nivell prenatal, tant a nivell de la estructura cerebral per RM com a nivell de la insuficiència placentària, tinguin un impacte en el neurodesenvolupament als dos anys d'edat i que probablement altres variables post-natals podrien tenir una major contribució, tant en positiu com negatiu, que condicionés aquesta primera noxa prenatal.

CONCLUSIONS SECUNDÀRIES:

1. Els fetus amb cardiopaties moderades-severes presenten canvis a nivell de l'estudi de RM cerebral al tercer trimestre de gestació. Les cardiopaties més afectades són les hipoplàsies de cavitats esquerres.
2. El percentatge de fetus amb alteracions anatòmiques en la RM cerebral és baix i per tant, la informació que proporciona aquesta prova d'imatge a nivell prenatal és escassa.

3. Les troballes del nostre estudi indiquen una alteració en el potencial de creixement cerebral i d'alguns solcs cerebrals i per tant justifiquen l'aplicació en la recerca de l'aplicació de la RM cerebral en gestants portadores de fetus amb CC.
4. Les gestants de fetus amb CC presenten un increment dels factors antiangiogènics i una disminució dels proangiogènics tant a nivell de sang materna com en sang de cordó comparades amb les gestants de fetus sans fet que suggereix un desequilibri angiogènic subjacent.
5. L'ambient antiangiogènic es correlaciona inversament amb el perímetre cranial al néixer, fet que suggereix que l'angiogènesi podria ser un factor que contribuiria a les alteracions del desenvolupament.
6. Les gestacions de fetus amb CC tenen un risc augmentat de disfunció placentària, motiu pel qual és necessari adoptar una estratègia de seguiment adequada per al diagnòstic i tractament precoç de les complicacions perinatales.
7. Els nens amb CC no puntuen significativament pitjor que els nens sans al test de Bayley aplicat als dos anys de vida. No s'han trobat diferències significatives en el desenvolupament segons el tipus de CC.
8. No s'ha trobat relació entre les troballes a nivell prenatal, tant de l'estructura cerebral per RM com a nivell de la insuficiència placentària, tinguin un impacte en el neurodesenvolupament als dos anys d'edat

REFERÈNCIES

Referències

1. Hoffman, J. I. E. & Kaplan, S. The incidence of congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **39**, 1890–1900 (2002).
2. Ishikawa, T., Iwashima, S., Ohishi, A., Nakagawa, Y. & Ohzeki, T. Prevalence of congenital heart disease assessed by echocardiography in 2067 consecutive newborns. *Acta Paediatr.* **100**, e55-60 (2011).
3. 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* **123**, 841–849 (2011).
4. Oster, M. E. *et al.* Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics* **131**, e1502-1508 (2013).
5. Holland, B. J., Myers, J. A. & Woods, C. R. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* **45**, 631–638 (2015).
6. Peterson, C. *et al.* Hospitalizations, costs, and mortality among infants with critical congenital heart disease: how important is timely detection? *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* **97**, 664–672 (2013).
7. Majnemer, A. *et al.* Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery. *J. Pediatr.* **148**, 72–77 (2006).
8. Bakiler, A. R., Ozer, E. A., Kanik, A., Kanit, H. & Aktas, F. N. Accuracy of prenatal diagnosis of congenital heart disease with fetal echocardiography. *Fetal Diagn. Ther.* **22**, 241–244 (2007).

9. Hosseini, H. S., Garcia, K. E. & Taber, L. A. A new hypothesis for foregut and heart tube formation based on differential growth and actomyosin contraction. *Development* **144**, 2381–2391 (2017).
10. Heart Anatomy - Anatomy and Physiology - OpenStax.
<https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/19-1-heart-anatomy>.
11. Anderson, R. H., Webb, S., Brown, N. A., Lamers, W. & Moorman, A. Development of the heart: (2) Septation of the atriums and ventricles. *Heart* **89**, 949–958 (2003).
12. Moorman, A., Webb, S., Brown, N. A., Lamers, W. & Anderson, R. H. Development of the heart: (1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart* **89**, 806–814 (2003).
13. Mahle, W. T., Sutherland, J. L. & Frias, P. A. Outcome of isolated bicuspid aortic valve in childhood. *J. Pediatr.* **157**, 445–449 (2010).
14. Rosenthal, G. L., Wilson, P. D., Permutt, T., Boughman, J. A. & Ferencz, C. Birth weight and cardiovascular malformations: a population-based study. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am. J. Epidemiol.* **133**, 1273–1281 (1991).
15. Jenkins, K. J. *et al.* Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* **115**, 2995–3014 (2007).
16. Øyen, N. *et al.* Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation* **120**, 295–301 (2009).

17. Øyen, N. *et al.* Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* **133**, 2243–2253 (2016).
18. Sullivan, P. M., Dervan, L. A., Reiger, S., Buddhe, S. & Schwartz, S. M. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study. *J. Pediatr.* **166**, 978-984.e2 (2015).
19. Donofrio, M. T. *et al.* Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* **129**, 2183–2242 (2014).
20. Wen, J. *et al.* Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* **97**, 1331-1337.e1–4 (2012).
21. Oster, M. E., Riehle-Colarusso, T., Alverson, C. J. & Correa, A. Associations between maternal fever and influenza and congenital heart defects. *J. Pediatr.* **158**, 990–995 (2011).
22. Paladini, D. & Volpe, P. *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators, Second Edition*. (CRC Press, 2014).
23. Jacobs, J. P. *et al.* The nomenclature, definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy. *Cardiol Young* **17 Suppl 2**, 1–28 (2007).
24. Anderson, R. H. Atrial structure in the presence of visceral heterotaxy. *Cardiol Young* **10**, 299–302 (2000).
25. Medline ® Abstracts for References 17,20 of 'Identifying newborns with critical congenital heart disease' - UpToDate.

- <https://porta.santpau.cat:11002/contents/identifying-newborns-with-critical-congenital-heart-disease/abstract/17,20>.
26. Dick, M., Fyler, D. C. & Nadas, A. S. Tricuspid atresia: clinical course in 101 patients. *Am. J. Cardiol.* **36**, 327–337 (1975).
27. Tricuspid valve (TV) atresia - UpToDate.
https://porta.santpau.cat:11002/contents/tricuspid-valve-tv-atresia?search=mitral%20atresia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H533562824.
28. Alsoufi, B. *et al.* Influence of Morphology and Initial Surgical Strategy on Survival of Infants With Tricuspid Atresia. *Ann. Thorac. Surg.* **100**, 1403–1409; discussion 1409-1410 (2015).
29. Zahr, R. A. *et al.* Half a Century's Experience With the Superior Cavopulmonary (Classic Glenn) Shunt. *Ann. Thorac. Surg.* **101**, 177–182 (2016).
30. Fontan, F. & Baudet, E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* **26**, 240–248 (1971).
31. Kelle, A. M., Bentley, S. J., Rohena, L. O., Cabalka, A. K. & Olson, T. M. Ebstein anomaly, left ventricular non-compaction, and early onset heart failure associated with a de novo α -tropomyosin gene mutation. *Am. J. Med. Genet. A* **170**, 2186–2190 (2016).
32. Anomalía de Ebstein - Síntomas y causas - Mayo Clinic.
<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/ebsteins-anomaly/symptoms-causes/syc-20352127>.
33. Management and prognosis of Ebstein anomaly - UpToDate.
<https://porta.santpau.cat:11002/contents/management-and-prognosis-of-ebstein->

anomaly?search=ebstein%20anomaly&source=search_result&selectedTitle=2~54&usage_type=default&display_rank=2.

34. Knott-Craig, C. J., Goldberg, S. P., Overholt, E. D., Colvin, E. V. & Kirklin, J. K. Repair of neonates and young infants with Ebstein's anomaly and related disorders. *Ann. Thorac. Surg.* **84**, 587–592; discussion 592-593 (2007).
35. Atz, A. M., Munoz, R. A., Adatia, I. & Wessel, D. L. Diagnostic and therapeutic uses of inhaled nitric oxide in neonatal Ebstein's anomaly. *Am. J. Cardiol.* **91**, 906–908 (2003).
36. Freud, L. R. *et al.* Outcomes and Predictors of Perinatal Mortality in Fetuses With Ebstein Anomaly or Tricuspid Valve Dysplasia in the Current Era: A Multicenter Study. *Circulation* **132**, 481–489 (2015).
37. Gordon, B. M., Rodriguez, S., Lee, M. & Chang, R.-K. Decreasing number of deaths of infants with hypoplastic left heart syndrome. *J. Pediatr.* **153**, 354–358 (2008).
38. Hypoplastic left heart syndrome: Anatomy, clinical features, and diagnosis - UpToDate. https://porta.santpau.cat:11002/contents/hypoplastic-left-heart-syndrome-anatomy-clinical-features-and-diagnosis?search=atresia%20aortica&source=search_result&selectedTitle=1~22&usage_type=default&display_rank=1.
39. Morris, S. A. *et al.* Prenatal diagnosis, birth location, surgical center, and neonatal mortality in infants with hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* **129**, 285–292 (2014).
40. Newburger, J. W. *et al.* Transplant-Free Survival and Interventions at 6 Years in the SVR Trial. *Circulation* **137**, 2246–2253 (2018).

41. Prsa, M., Holly, C. D., Carnevale, F. A., Justino, H. & Rohlicek, C. V. Attitudes and practices of cardiologists and surgeons who manage HLHS. *Pediatrics* **125**, e625-630 (2010).
42. Mäkitallio, K. *et al.* Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation* **113**, 1401–1405 (2006).
43. Freud, L. R. *et al.* Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: postnatal outcomes of the first 100 patients. *Circulation* **130**, 638–645 (2014).
44. Tweddell, J. S., Ghanayem, N. S. & Hoffman, G. M. All this monitoring...what's necessary, what's not? *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* **17**, 81–90 (2014).
45. Hoque, T., Richmond, M., Vincent, J. A., Bacha, E. & Torres, A. Current outcomes of hypoplastic left heart syndrome with restrictive atrial septum: a single-center experience. *Pediatr Cardiol* **34**, 1181–1189 (2013).
46. Hypoplastic left heart syndrome: Management and outcome - UpToDate. https://porta.santpau.cat:11002/contents/hypoplastic-left-heart-syndrome-management-and-outcome?search=mitral%20atresia&topicRef=14370&source=see_link#H3905079211.
47. Maher, K. O. *et al.* Hemodynamic profile after the Norwood procedure with right ventricle to pulmonary artery conduit. *Circulation* **108**, 782–784 (2003).
48. Galantowicz, M. *et al.* Hybrid approach for hypoplastic left heart syndrome: intermediate results after the learning curve. *Ann. Thorac. Surg.* **85**, 2063–2070; discussion 2070-2071 (2008).

49. Alsoufi, B. *et al.* Impact of Patient Characteristics and Anatomy on Results of Norwood Operation for Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* **100**, 591–598 (2015).
50. Siffel, C., Riehle-Colarusso, T., Oster, M. E. & Correa, A. Survival of Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatrics* **136**, e864-870 (2015).
51. Stout, K. K. *et al.* 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* **73**, e81–e192 (2019).
52. Reller, M. D., Strickland, M. J., Riehle-Colarusso, T., Mahle, W. T. & Correa, A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J. Pediatr.* **153**, 807–813 (2008).
53. default - Stanford Children's Health.
<https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=transposicindelosgrandesvasostga-90-P04926>.
54. van der Laan, M. E., Verhagen, E. A., Bos, A. F., Berger, R. M. F. & Kooi, E. M. W. Effect of balloon atrial septostomy on cerebral oxygenation in neonates with transposition of the great arteries. *Pediatr. Res.* **73**, 62–67 (2013).
55. Anderson, B. R. *et al.* Earlier arterial switch operation improves outcomes and reduces costs for neonates with transposition of the great arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 481–487 (2014).
56. Hutter, P. A. *et al.* Twenty-five years' experience with the arterial switch operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **124**, 790–797 (2002).
57. Hörer, J. *et al.* Improvement in long-term survival after hospital discharge but not in freedom from reoperation after the change from atrial to arterial

- switch for transposition of the great arteries. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **137**, 347–354 (2009).
58. Double outlet right ventricle : MedlinePlus Medical Encyclopedia.
<https://medlineplus.gov/ency/article/007328.htm>.
 59. Pexieder, T. Prenatal development of the endocardium: a review. *Scan Electron Microsc* 223–253 (1981).
 60. Swanson, T. M., Selamet Tierney, E. S., Tworetzky, W., Pigula, F. & McElhinney, D. B. Truncus arteriosus: diagnostic accuracy, outcomes, and impact of prenatal diagnosis. *Pediatr Cardiol* **30**, 256–261 (2009).
 61. McElhinney, D. B., Driscoll, D. A., Emanuel, B. S. & Goldmuntz, E. Chromosome 22q11 deletion in patients with truncus arteriosus. *Pediatr Cardiol* **24**, 569–573 (2003).
 62. Tronco arterial - Síntomas y causas - Mayo Clinic.
<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/truncus-arteriosus/symptoms-causes/syc-20364247>.
 63. Thompson, L. D. *et al.* Neonatal repair of truncus arteriosus: continuing improvement in outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* **72**, 391–395 (2001).
 64. Luo, K. *et al.* Outcomes of Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction for Children with Persistent Truncus Arteriosus: A 10-Year Single-Center Experience. *Pediatr Cardiol* **39**, 565–574 (2018).
 65. Naimo, P. S. *et al.* Outcomes of Truncus Arteriosus Repair in Children: 35 Years of Experience From a Single Institution. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **28**, 500–511 (2016).
 66. Pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA/IVS) - UpToDate.
<https://porta.santpau.cat:11002/contents/pulmonary-atresia-with-intact-ventricular-septum-pa->

- ivs?search=atresia%20pulmonar&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 #H258049044.
67. Todros, T. *et al.* Pulmonary stenosis and atresia with intact ventricular septum during prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* **21**, 228–233 (2003).
 68. Leonard, H., Derrick, G., O'Sullivan, J. & Wren, C. Natural and unnatural history of pulmonary atresia. *Heart* **84**, 499–503 (2000).
 69. Tulzer, A. *et al.* Immediate effects and outcome of in-utero pulmonary valvuloplasty in fetuses with pulmonary atresia with intact ventricular septum or critical pulmonary stenosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* **52**, 230–237 (2018).
 70. Tchervenkov, C. I., Jacobs, M. L. & Tahta, S. A. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: hypoplastic left heart syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* **69**, S170-179 (2000).
 71. Van Praagh, R., Geva, T. & Kreutzer, J. Ventricular septal defects: how shall we describe, name and classify them? *J. Am. Coll. Cardiol.* **14**, 1298–1299 (1989).
 72. Moe, D. G. & Guntheroth, W. G. Spontaneous closure of uncomplicated ventricular septal defect. *Am. J. Cardiol.* **60**, 674–678 (1987).
 73. Management of isolated ventricular septal defects in infants and children - UpToDate. https://porta.santpau.cat:11002/contents/management-of-isolated-ventricular-septal-defects-in-infants-and-children?search=septal%20heart%20defects&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
 74. Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis of atrioventricular (AV) canal defects - UpToDate. <https://porta.santpau.cat:11002/contents/clinical-manifestations->

- pathophysiology-and-diagnosis-of-atrioventricular-av-canal-defects?search=septal%20heart%20defects&topicRef=86278&source=see_inlink#H6370698.
75. Korenberg, J. R., Bradley, C. & Disteche, C. M. Down syndrome: molecular mapping of the congenital heart disease and duodenal stenosis. *Am. J. Hum. Genet.* **50**, 294–302 (1992).
 76. Yildirim, G. *et al.* Prenatal diagnosis of complete atrioventricular septal defect: perinatal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol Int* **2009**, 958496 (2009).
 77. Agopian, A. J., Moulik, M., Gupta-Malhotra, M., Marengo, L. K. & Mitchell, L. E. Descriptive epidemiology of non-syndromic complete atrioventricular canal defects. *Paediatr Perinat Epidemiol* **26**, 515–524 (2012).
 78. Davey, B. T. & Rychik, J. The Natural History of Atrioventricular Valve Regurgitation Throughout Fetal Life in Patients with Atrioventricular Canal Defects. *Pediatr Cardiol* **37**, 50–54 (2016).
 79. Management and outcome of atrioventricular (AV) canal defects - UpToDate. https://porta.santpau.cat:11002/contents/management-and-outcome-of-atrioventricular-av-canal-defects?search=canal%20atrioventricular&source=search_result&selectedTitle=2~49&usage_type=default&display_rank=2.
 80. Atz, A. M. *et al.* Surgical management of complete atrioventricular septal defect: associations with surgical technique, age, and trisomy 21. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **141**, 1371–1379 (2011).
 81. Ginde, S. *et al.* Long-term outcomes after surgical repair of complete atrioventricular septal defect. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **150**, 369–374 (2015).

82. Identifying newborns with critical congenital heart disease - UpToDate.
https://porta.santpau.cat:11002/contents/identifying-newborns-with-critical-congenital-heart-disease?search=congenital%20heart%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
83. Marino, B. S., Bird, G. L. & Wernovsky, G. Diagnosis and management of the newborn with suspected congenital heart disease. *Clin Perinatol* **28**, 91–136 (2001).
84. Lees, M. H. Cyanosis of the newborn infant. Recognition and clinical evaluation. *J. Pediatr.* **77**, 484–498 (1970).
85. Cardiac causes of cyanosis in the newborn - UpToDate.
https://porta.santpau.cat:11002/contents/cardiac-causes-of-cyanosis-in-the-newborn?search=congenital%20heart%20disease&topicRef=5785&source=see_link.
86. Driscoll, D. J. Long-term results of the Fontan operation. *Pediatr Cardiol* **28**, 438–442 (2007).
87. Harrison, D. A. *et al.* Cardiopulmonary function in adult patients late after Fontan repair. *J. Am. Coll. Cardiol.* **26**, 1016–1021 (1995).
88. Huisenga, D., La Bastide-Van Gemert, S., Van Bergen, A., Sweeney, J. & Hadders-Algra, M. Developmental outcomes after early surgery for complex congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* (2020) doi:10.1111/dmcn.14512.
89. Masoller, N. *et al.* Severity of Fetal Brain Abnormalities in Congenital Heart Disease in Relation to the Main Expected Pattern of in utero Brain Blood Supply. *Fetal. Diagn. Ther.* **39**, 269–278 (2016).

90. Llurba, E. *et al.* Maternal and foetal angiogenic imbalance in congenital heart defects. *Eur. Heart J.* **35**, 701–707 (2014).
91. Rychik, J. *et al.* Characterization of the Placenta in the Newborn with Congenital Heart Disease: Distinctions Based on Type of Cardiac Malformation. *Pediatr Cardiol* **39**, 1165–1171 (2018).
92. Mohapatra, B. *et al.* Identification and functional characterization of NODAL rare variants in heterotaxy and isolated cardiovascular malformations. *Hum. Mol. Genet.* **18**, 861–871 (2009).
93. Bedard, J. E. J., Haaning, A. M. & Ware, S. M. Identification of a novel ZIC3 isoform and mutation screening in patients with heterotaxy and congenital heart disease. *PLoS ONE* **6**, e23755 (2011).
94. Hirokawa, N., Tanaka, Y., Okada, Y. & Takeda, S. Nodal flow and the generation of left-right asymmetry. *Cell* **125**, 33–45 (2006).
95. Svensson, E. C. *et al.* A syndrome of tricuspid atresia in mice with a targeted mutation of the gene encoding Fog-2. *Nat. Genet.* **25**, 353–356 (2000).
96. Wald, R. M. *et al.* Outcome after prenatal diagnosis of tricuspid atresia: a multicenter experience. *Am. Heart J.* **153**, 772–778 (2007).
97. Hinton, R. B. *et al.* Hypoplastic left heart syndrome links to chromosomes 10q and 6q and is genetically related to bicuspid aortic valve. *J. Am. Coll. Cardiol.* **53**, 1065–1071 (2009).
98. McElhinney, D. B., Geiger, E., Blinder, J., Benson, D. W. & Goldmuntz, E. NKX2.5 mutations in patients with congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **42**, 1650–1655 (2003).
99. Hinton, R. B. *et al.* Hypoplastic left heart syndrome is heritable. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50**, 1590–1595 (2007).

100. Momma, K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am. J. Cardiol.* **105**, 1617–1624 (2010).
101. Becker, T. A., Van Amber, R., Moller, J. H. & Pierpont, M. E. Occurrence of cardiac malformations in relatives of children with transposition of the great arteries. *Am. J. Med. Genet.* **66**, 28–32 (1996).
102. Tennstedt, C., Chaoui, R., Körner, H. & Dietel, M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart* **82**, 34–39 (1999).
103. Alverson, C. J., Strickland, M. J., Gilboa, S. M. & Correa, A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatrics* **127**, e647–653 (2011).
104. Long, J., Ramadhani, T. & Mitchell, L. E. Epidemiology of nonsyndromic conotruncal heart defects in Texas, 1999–2004. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* **88**, 971–979 (2010).
105. Chitayat, D., McIntosh, N. & Fournon, J. C. Pulmonary atresia with intact ventricular septum and hypoplastic right heart in sibs: a single gene disorder? *Am. J. Med. Genet.* **42**, 304–306 (1992).
106. Grossfeld, P. D., Lucas, V. W., Sklansky, M. S., Kashani, I. A. & Rothman, A. Familial occurrence of pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Am. J. Med. Genet.* **72**, 294–296 (1997).
107. Gardiner, H. M. Progression of fetal heart disease and rationale for fetal intracardiac interventions. *Semin Fetal Neonatal Med* **10**, 578–585 (2005).
108. Webb, S., Anderson, R. H. & Brown, N. A. Endocardial cushion development and heart loop architecture in the trisomy 16 mouse. *Dev. Dyn.* **206**, 301–309 (1996).

109. Boyer, A. S. & Runyan, R. B. TGFbeta Type III and TGFbeta Type II receptors have distinct activities during epithelial-mesenchymal cell transformation in the embryonic heart. *Dev. Dyn.* **221**, 454–459 (2001).
110. Ma, L., Lu, M.-F., Schwartz, R. J. & Martin, J. F. Bmp2 is essential for cardiac cushion epithelial-mesenchymal transition and myocardial patterning. *Development* **132**, 5601–5611 (2005).
111. Karl, T. R. Atrioventricular septal defect with tetralogy of Fallot or double-outlet right ventricle: surgical considerations. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **9**, 26–34 (1997).
112. Barlow, G. M. *et al.* Down syndrome congenital heart disease: a narrowed region and a candidate gene. *Genet. Med.* **3**, 91–101 (2001).
113. Claessens, N. H. P., Kelly, C. J., Counsell, S. J. & Benders, M. J. N. L. Neuroimaging, cardiovascular physiology, and functional outcomes in infants with congenital heart disease. *Dev Med Child Neurol* **59**, 894–902 (2017).
114. Peyvandi, S., Latal, B., Miller, S. P. & McQuillen, P. S. The neonatal brain in critical congenital heart disease: Insights and future directions. *Neuroimage* **185**, 776–782 (2019).
115. Licht, D. J. *et al.* Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **137**, 529–536; discussion 536–537 (2009).
116. Limperopoulos, C. *et al.* Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation* **121**, 26–33 (2010).
117. McQuillen, P. S. & Miller, S. P. Congenital heart disease and brain development. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1184**, 68–86 (2010).

118. Rosenthal, G. L. Patterns of prenatal growth among infants with cardiovascular malformations: possible fetal hemodynamic effects. *Am. J. Epidemiol.* **143**, 505–513 (1996).
119. Shillingford, A. J. *et al.* Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young* **17**, 189–195 (2007).
120. Ruiz, A. *et al.* Longitudinal changes in fetal biometry and cerebroplacental hemodynamics in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* **49**, 379–386 (2017).
121. Bellinger, D. C. *et al.* Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation* **100**, 526–532 (1999).
122. Limperopoulos, C. *et al.* Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics* **103**, 402–408 (1999).
123. Miller, S. P. *et al.* Preoperative brain injury in newborns with transposition of the great arteries. *Ann. Thorac. Surg.* **77**, 1698–1706 (2004).
124. Limperopoulos, C. *et al.* Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J. Pediatr.* **137**, 638–645 (2000).
125. Mebius, M. J., Kooi, E. M. W., Bilardo, C. M. & Bos, A. F. Brain Injury and Neurodevelopmental Outcome in Congenital Heart Disease: A Systematic Review. *Pediatrics* **140**, (2017).
126. Massaro, A. N. *et al.* Neurobehavioral abnormalities in newborns with congenital heart disease requiring open-heart surgery. *J. Pediatr.* **158**, 678–681.e2 (2011).
127. Wren, C. & O'Sullivan, J. J. Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart* **85**, 438–443 (2001).

128. Khalil, A. *et al.* Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* **43**, 14–24 (2014).
129. van Houten, J. P., Rothman, A. & Bejar, R. High incidence of cranial ultrasound abnormalities in full-term infants with congenital heart disease. *Am J Perinatol* **13**, 47–53 (1996).
130. Te Pas, A. B., van Wezel-Meijler, G., Bökenkamp-Gramann, R. & Walther, F. J. Preoperative cranial ultrasound findings in infants with major congenital heart disease. *Acta Paediatr.* **94**, 1597–1603 (2005).
131. Masoller, N. *et al.* Mid-gestation brain Doppler and head biometry in fetuses with congenital heart disease predict abnormal brain development at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* **47**, 65–73 (2016).
132. Donofrio, M. T. *et al.* Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect. *Pediatr Cardiol* **24**, 436–443 (2003).
133. Kaltman, J. R., Di, H., Tian, Z. & Rychik, J. Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* **25**, 32–36 (2005).
134. Modena, A. *et al.* Fetuses with congenital heart disease demonstrate signs of decreased cerebral impedance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **195**, 706–710 (2006).
135. Szwast, A., Tian, Z., McCann, M., Soffer, D. & Rychik, J. Comparative analysis of cerebrovascular resistance in fetuses with single-ventricle congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* **40**, 62–67 (2012).
136. Berg, C., Gembruch, O., Gembruch, U. & Geipel, A. Doppler indices of the middle cerebral artery in fetuses with cardiac defects theoretically

- associated with impaired cerebral oxygen delivery in utero: is there a brain-sparing effect? *Ultrasound Obstet Gynecol* **34**, 666–672 (2009).
137. Arduini, M. *et al.* Cerebral blood flow autoregulation and congenital heart disease: possible causes of abnormal prenatal neurologic development. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **24**, 1208–1211 (2011).
 138. Owen, M., Shevell, M., Majnemer, A. & Limperopoulos, C. Abnormal brain structure and function in newborns with complex congenital heart defects before open heart surgery: a review of the evidence. *J. Child Neurol.* **26**, 743–755 (2011).
 139. Majnemer, A. *et al.* A new look at outcomes of infants with congenital heart disease. *Pediatr. Neurol.* **40**, 197–204 (2009).
 140. Bellinger, D. C. *et al.* Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **126**, 1385–1396 (2003).
 141. Wernovsky, G. *et al.* Cognitive development after the Fontan operation. *Circulation* **102**, 883–889 (2000).
 142. Clouchoux, C. *et al.* Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease. *Cereb. Cortex* **23**, 2932–2943 (2013).
 143. Partridge, S. C. *et al.* Pyramidal tract maturation after brain injury in newborns with heart disease. *Ann. Neurol.* **59**, 640–651 (2006).
 144. Mahle, W. T. *et al.* An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation* **106**, 1109–1114 (2002).
 145. Mahle, W. T. *et al.* An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation* **106**, 1109–1114 (2002).
 146. Gaynor, J. W. *et al.* Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and

- infant cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **133**, 1344–1353, 1353.e1–3 (2007).
147. Gaynor, J. W. *et al.* Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics* **135**, 816–825 (2015).
 148. Limperopoulos, C. *et al.* Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *J. Pediatr.* **141**, 51–58 (2002).
 149. Bellinger, D. C. *et al.* Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *N. Engl. J. Med.* **332**, 549–555 (1995).
 150. Massaro, A. N., El-Dib, M., Glass, P. & Aly, H. Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart disease. *Brain Dev.* **30**, 437–446 (2008).
 151. McQuillen, P. S. *et al.* Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke* **38**, 736–741 (2007).
 152. Circulación fetal. www.goredforwomen.org
<https://www.goredforwomen.org/es/health-topics/congenital-heart-defects/symptoms--diagnosis-of-congenital-heart-defects/fetal-circulation>.
 153. Licht, D. J. *et al.* Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **128**, 841–849 (2004).
 154. Miller, S. P. *et al.* Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N. Engl. J. Med.* **357**, 1928–1938 (2007).
 155. Miranda, J. *et al.* 65: Prenatal stress modifies RNA expression of HSD11 β -2 and the hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis in fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **220**, S52 (2019).

156. El-Din, E. M. S. *et al.* The Interaction of Social, Physical and Nutritive Factors in Triggering Early Developmental Language Delay in a Sample of Egyptian Children. *Open Access Maced J Med Sci* **7**, 2767–2774 (2019).
157. Farkas, C. *et al.* Mothers' competence profiles and their relation to language and socioemotional development in Chilean children at 12 and 30 months. *Infant Behav Dev* **59**, 101443 (2020).
158. Ruiz, A. *et al.* Placenta-related complications in women carrying a foetus with congenital heart disease. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **29**, 3271–3275 (2016).
159. Kay, V. R., Rätsep, M. T., Figueiró-Filho, E. A. & Croy, B. A. Preeclampsia may influence offspring neuroanatomy and cognitive function: a role for placental growth factor†. *Biol. Reprod.* **101**, 271–283 (2019).
160. Zeisler, H. *et al.* Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* **374**, 13–22 (2016).
161. Powe, C. E., Levine, R. J. & Karumanchi, S. A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* **123**, 2856–2869 (2011).
162. Roberts, J. M. & Cooper, D. W. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* **357**, 53–56 (2001).
163. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* **133**, e1–e25 (2019).
164. Llurba, E. *et al.* Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int* **2009**, 275613 (2009).

165. D'Amore, P. A. & Thompson, R. W. Mechanisms of angiogenesis. *Annu. Rev. Physiol.* **49**, 453–464 (1987).
166. Liotta, L. A., Steeg, P. S. & Stetler-Stevenson, W. G. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* **64**, 327–336 (1991).
167. Marmé, D. Tumor Angiogenesis: A Key Target for Cancer Therapy. *Oncol Res Treat* **41**, 164 (2018).
168. Folkman, J. How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue? G.H.A. Clowes memorial Award lecture. *Cancer Res.* **46**, 467–473 (1986).
169. Holmes, K., Roberts, O. L., Thomas, A. M. & Cross, M. J. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cell. Signal.* **19**, 2003–2012 (2007).
170. Hod, T., Cerdeira, A. S. & Karumanchi, S. A. Molecular Mechanisms of Preeclampsia. *Cold Spring Harb Perspect Med* **5**, (2015).
171. Wang, A., Rana, S. & Karumanchi, S. A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* **24**, 147–158 (2009).
172. Gordijn, S. J. *et al.* Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* **48**, 333–339 (2016).
173. Unterscheider, J. *et al.* Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **208**, 290.e1–6 (2013).
174. Salomon, L. J. *et al.* ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* **53**, 715–723 (2019).

175. Figueras, F. & Gardosi, J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **204**, 288–300 (2011).
176. Baschat, A. A. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv* **59**, 617–627 (2004).
177. Bdolah, Y., Sukhatme, V. P. & Karumanchi, S. A. Angiogenic imbalance in the pathophysiology of preeclampsia: Newer insights. *Seminars in Nephrology* **24**, 548–556 (2004).
178. Reynolds, L. P. & Redmer, D. A. Angiogenesis in the Placenta. *Biol Reprod* **64**, 1033–1040 (2001).
179. Herraiz, I., Llurba, E., Verlohren, S., Galindo, A. & Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal. Diagn. Ther.* **43**, 81–89 (2018).
180. Levine, R. J. *et al.* Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *New England Journal of Medicine* **355**, 992–1005 (2006).
181. Maynard, S. E. *et al.* Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* **111**, 649–658 (2003).
182. Savvidou, M. D., Noori, M., Anderson, J. M., Hingorani, A. D. & Nicolaides, K. H. Maternal endothelial function and serum concentrations of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol* **32**, 871–876 (2008).
183. Crispi, F. *et al.* Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia

- and in isolated intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **195**, 201–207 (2006).
184. Romero, R. *et al.* A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble VEGF receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small-for-gestational-age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* **21**, 9–23 (2008).
 185. Rana, S. *et al.* Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* **125**, 911–919 (2012).
 186. Verlohren, S. *et al.* The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **206**, 58.e1–8 (2012).
 187. Gaynor, J. W. *et al.* The impact of the maternal-foetal environment on outcomes of surgery for congenital heart disease in neonates. *Eur J Cardiothorac Surg* **54**, 348–353 (2018).
 188. Goya, M. *et al.* Predictors of obstetric complications in women with heart disease. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **29**, 2306–2311 (2016).
 189. Carmeliet, P. *et al.* Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* **380**, 435–439 (1996).
 190. Miquerol, L., Langille, B. L. & Nagy, A. Embryonic development is disrupted by modest increases in vascular endothelial growth factor gene expression. *Development* **127**, 3941–3946 (2000).
 191. Lee, Y. M. *et al.* Vascular endothelial growth factor receptor signaling is required for cardiac valve formation in zebrafish. *Dev. Dyn.* **235**, 29–37 (2006).

192. Llurba, E. *et al.* Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks' gestation and fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* **42**, 169–174 (2013).
193. Sánchez, O. *et al.* Angiogenic Gene Expression in Down Syndrome Fetal Hearts. *Fetal. Diagn. Ther.* **40**, 21–27 (2016).
194. Sánchez, O. *et al.* Brain angiogenic gene expression in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* **52**, 734–738 (2018).
195. Marino, B. S. *et al.* Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* **126**, 1143–1172 (2012).
196. Rosenblatt, B. Monitoring the central nervous system in children with congenital heart defects: clinical neurophysiological techniques. *Semin Pediatr Neurol* **6**, 27–31 (1999).
197. Baschat, A. A. & Gembruch, U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* **21**, 124–127 (2003).
198. Gómez, O. *et al.* Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* **32**, 128–132 (2008).
199. Robinson, H. P., Sweet, E. M. & Adam, A. H. The accuracy of radiological estimates of gestational age using early fetal crown-rump length measurements by ultrasound as a basis for comparison. *Br J Obstet Gynaecol* **86**, 525–528 (1979).
200. Hadlock, F. P. *et al.* Estimating fetal age using multiple parameters: a prospective evaluation in a racially mixed population. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **156**, 955–957 (1987).

201. Carrascosa, A. *et al.* Spanish growth studies 2008. New anthropometric standards. *Endocrinol Nutr* **55**, 484–506 (2008).
202. Kurmanavicius, J. *et al.* Fetal ultrasound biometry: 1. Head reference values. *Br J Obstet Gynaecol* **106**, 126–135 (1999).
203. Kurmanavicius, J. *et al.* Fetal ultrasound biometry: 2. Abdomen and femur length reference values. *Br J Obstet Gynaecol* **106**, 136–143 (1999).
204. Figueras, F. *et al.* Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **136**, 20–24 (2008).
205. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, *et al.* ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* **41**, 348–359 (2013).
206. Crispi, F., Valenzuela-Alcaraz, B., Cruz-Lemini, M. & Gratacós, E. Ultrasound assessment of fetal cardiac function. *Australas J Ultrasound Med* **16**, 158–167 (2013).
207. Tremblay, E., Thérasse, E., Thomassin-Naggara, I. & Trop, I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics* **32**, 897–911 (2012).
208. Damodaram, M. S. *et al.* Foetal volumetry using magnetic resonance imaging in intrauterine growth restriction. *Early Hum. Dev.* **88 Suppl 1**, S35–40 (2012).
209. Pistorius, L. R. *et al.* Grade and symmetry of normal fetal cortical development: a longitudinal two- and three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* **36**, 700–708 (2010).

210. Alonso, I., Borenstein, M., Grant, G., Narbona, I. & Azumendi, G. Depth of brain fissures in normal fetuses by prenatal ultrasound between 19 and 30 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* **36**, 693–699 (2010).
211. Egaña-Ugrinovic, G., Sanz-Cortes, M., Figueras, F., Bargalló, N. & Gratacós, E. Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **209**, 126.e1–8 (2013).
212. Smith, S. M. *et al.* Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* **23 Suppl 1**, S208-219 (2004).
213. Brazelton, T. B. The Brazelton Neonatal Behavior Assessment Scale: introduction. *Monogr Soc Res Child Dev* **43**, 1–13 (1978).
214. Olvera Astivia, O. L., Forer, B., Dueker, G. L., Cowling, C. & Guhn, M. The Ages and Stages Questionnaire: Latent factor structure and growth of latent mean scores over time. *Early Hum. Dev.* **115**, 99–109 (2017).
215. Lamsal, R., Dutton, D. J. & Zwicker, J. D. Using the ages and stages questionnaire in the general population as a measure for identifying children not at risk of a neurodevelopmental disorder. *BMC Pediatr* **18**, (2018).
216. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development | Third Edition.* (2006).
217. Lowe, J. R., Erickson, S. J., Schrader, R. & Duncan, A. F. Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III Cognitive Scale: Are we measuring the same thing? *Acta Paediatr* **101**, e55–e58 (2012).
218. Fourdain, S. *et al.* Language development in children with congenital heart disease aged 12-24 months. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **23**, 491–499 (2019).

219. Arduini, D. & Rizzo, G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* **18**, 165–172 (1990).
220. Zeng, S. *et al.* Volume of intracranial structures on three-dimensional ultrasound in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* **46**, 174–181 (2015).
221. Pérez-Lescure Picarzo, J., Mosquera González, M., Latasa Zamalloa, P. & Crespo Marcos, D. [Congenital heart disease mortality in Spain during a 10 year period (2003-2012)]. *An Pediatr (Barc)* **88**, 273–279 (2018).
222. Donofrio, M. T. & Massaro, A. N. Impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome. *Int J Pediatr* **2010**, (2010).
223. Sun, L. *et al.* Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. *Circulation* **131**, 1313–1323 (2015).
224. Wladimiroff, J. W., Tonge, H. M. & Stewart, P. A. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* **93**, 471–475 (1986).
225. Pearce, W. Hypoxic regulation of the fetal cerebral circulation. *J Appl Physiol* (1985) **100**, 731–738 (2006).
226. Miller, S. P. *et al.* Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr* **146**, 453–460 (2005).
227. Vanderveen, J. A., Bassler, D., Robertson, C. M. T. & Kirpalani, H. Early interventions involving parents to improve neurodevelopmental outcomes of premature infants: a meta-analysis. *J Perinatol* **29**, 343–351 (2009).

228. Nattel, S. N. *et al.* Congenital Heart Disease and Neurodevelopment: Clinical Manifestations, Genetics, Mechanisms, and Implications. *Can J Cardiol* **33**, 1543–1555 (2017).
229. Gøtzsche, C. O., Krag-Olsen, B., Nielsen, J., Sørensen, K. E. & Kristensen, B. O. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* **71**, 433–436 (1994).
230. Siu, S. C. *et al.* Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* **104**, 515–521 (2001).
231. Pieper, P. G. *et al.* Uteroplacental blood flow, cardiac function, and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circulation* **128**, 2478–2487 (2013).
232. Masoller, N. *et al.* Evidence of second-trimester changes in head biometry and brain perfusion in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* **44**, 182–187 (2014).
233. Abu-Rustum, R. S., Ziade, M. F., Abu-Rustum, S. E. & Daou, L. S. Are There Head Volume Alterations at 11 to 14 Weeks in Fetuses with Congenital Heart Defects? A First Trimester Case Series. *AJP Rep* **6**, e232-238 (2016).
234. Raab, S. *et al.* Impaired brain angiogenesis and neuronal apoptosis induced by conditional homozygous inactivation of vascular endothelial growth factor. *Thromb Haemost* **91**, 595–605 (2004).
235. Luna, R. L. *et al.* Placental growth factor deficiency is associated with impaired cerebral vascular development in mice. *Mol Hum Reprod* **22**, 130–142 (2016).
236. Shore, V. H. *et al.* Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta* **18**, 657–665 (1997).

237. Poon, L. C. Y., Akolekar, R., Lachmann, R., Beta, J. & Nicolaides, K. H.
Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and
biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* **35**, 662–
670 (2010).
238. Pandya, P., Wright, D., Syngelaki, A., Akolekar, R. & Nicolaides, K. H.
Maternal serum placental growth factor in prospective screening for
aneuploidies at 8-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* **31**, 87–93 (2012).
239. Reich, B. *et al.* Neurodevelopmental outcome in hypoplastic left heart
syndrome after hybrid procedure. *Transl Pediatr* **8**, 94–106 (2019).
240. Khalid, O. M. & Harrison, T. M. Early Neurodevelopmental Outcomes in
Children with Hypoplastic Left Heart Syndrome and Related Anomalies
After Hybrid Procedure. *Pediatr Cardiol* **40**, 1591–1598 (2019).
241. Hövels-Gürich, H. H. *et al.* Long-term outcome of speech and language in
children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects
in infancy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **12**, 378–386 (2008).
242. Calderon, J., Bonnet, D., Pinabiaux, C., Jambaqué, I. & Angeard, N. Use of
early remedial services in children with transposition of the great arteries. *J.*
Pediatr. **163**, 1105-1110.e1 (2013).
243. Hallioglu, O. *et al.* Evaluation of Neurodevelopment Using Bayley-III in
Children with Cyanotic or Hemodynamically Impaired Congenital Heart
Disease. *Congenit Heart Dis* **10**, 537–541 (2015).
244. Acton, B. V. *et al.* Overestimating neurodevelopment using the Bayley-III
after early complex cardiac surgery. *Pediatrics* **128**, e794-800 (2011).
245. Sananes, R. *et al.* Neurodevelopmental outcomes after open heart
operations before 3 months of age. *Ann. Thorac. Surg.* **93**, 1577–1583
(2012).

246. Wray, J. & Sensky, T. Congenital heart disease and cardiac surgery in childhood: effects on cognitive function and academic ability. *Heart* **85**, 687–691 (2001).
247. Peyvandi, S. *et al.* Neonatal Brain Injury and Timing of Neurodevelopmental Assessment in Patients With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* **71**, 1986–1996 (2018).
248. Lynch, J. M., Gaynor, J. W. & Licht, D. J. Brain Injury During Transition in the Newborn With Congenital Heart Disease: Hazards of the Preoperative Period. *Semin Pediatr Neurol* **28**, 60–65 (2018).
249. Kenny, L. C. *et al.* Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One* **8**, e56583 (2013).
250. Auroux, M. R. *et al.* Paternal age and mental functions of progeny in man. *Hum Reprod* **4**, 794–797 (1989).
251. Bulbul, L. *et al.* Neuromotor Development Evaluation of Preterm Babies Less than 34 Weeks of Gestation with Bayley III at 18-24 Months. *Biomed Res Int* **2020**, 5480450 (2020).
252. Nicolaou, L. *et al.* Factors associated with head circumference and indices of cognitive development in early childhood. *BMJ Glob Health* **5**, (2020).
253. Mittal, P. *et al.* Objective Evaluation of Sylvian Fissure Development by Multiplanar 3-dimensional Ultrasonography. *J Ultrasound Med* **26**, 347–353 (2007).
254. Pooh, R. K. *et al.* Increased Sylvian fissure angle as early sonographic sign of malformation of cortical development. *Ultrasound Obstet Gynecol* **54**, 199–206 (2019).

255. Hadland, K. A., Rushworth, M. F. S., Gaffan, D. & Passingham, R. E. The effect of cingulate lesions on social behaviour and emotion. *Neuropsychologia* **41**, 919–931 (2003).
256. Hayden, B. Y. & Platt, M. L. Neurons in Anterior Cingulate Cortex Multiplex Information about Reward and Action. *J Neurosci* **30**, 3339–3346 (2010).
257. Leech, R. & Sharp, D. J. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* **137**, 12–32 (2014).
258. Meuwly, E. *et al.* Postoperative brain volumes are associated with one-year neurodevelopmental outcome in children with severe congenital heart disease. *Sci Rep* **9**, 10885 (2019).
259. Abeysekera, J. B. *et al.* Fetal Umbilical Arterial Pulsatility Correlates With 2-Year Growth and Neurodevelopmental Outcomes in Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol* (2020) doi:10.1016/j.cjca.2020.06.024.
260. Okido, M. M. *et al.* Can increased resistance to uterine artery flow be a risk factor for adverse neurodevelopmental outcomes in childhood? A prospective cohort study. *J Obstet Gynaecol* **40**, 784–791 (2020).
261. Crispi, F. *et al.* Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* **31**, 303–309 (2008).
262. Edwards, R. D. & Roff, J. Negative effects of paternal age on children's neurocognitive outcomes can be explained by maternal education and number of siblings. *PLoS One* **5**, e12157 (2010).
263. Han, W. *et al.* Effects of advanced maternal age on cognitive and emotional development in offspring rats. *Behav Brain Res* **353**, 218–226 (2018).