



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estudio de la función cardíaca en niños con cardiopatía congénita estructural. Impacto de la cirugía cardíaca durante los primeros años de vida sobre la función cardíaca

Carin Cristina Walter

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Sant Joan de Déu
Barcelona · Hospital

Estudio de la función cardíaca en niños con cardiopatía
congénita estructural. Impacto de la cirugía cardíaca
durante los primeros años de vida sobre la función cardíaca

Línea de Investigación:

Memoria de Tesis Doctoral presentada por

Carin Cristina Walter

Para optar al grado de Doctor en Medicina

Por la Universidad de Barcelona

Trabajo realizado bajo la dirección del **Dr. Joan Sánchez de Toledo** (Servicio de Cardiología Pediátrica) y la tutorización del **Dr. Cristian Launes Montaña** (Servicio de Pediatría) del Hospital Sant Joan de Déu (Universidad de Barcelona)

Fisiopatología de las Enfermedades Pediátricas

Programa de Doctorado "Medicina i Recerca Translacional"

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona

Septiembre - 2024

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, mi espejo y ejemplo de vida, “meu porto seguro”.

¡A mi familia numerosa!

Mauricio, el primer hijo, el que me ha enseñado que la vida está hecha de sorpresas y desafíos.

Mateo, el del medio, el que persigue la perfección y la justicia cada día.

Thiago, el pequeño grandulón, energía y motor de la casa.

Marcelo, por nuestra familia, por su soporte en estos años.

Al Dr. Sánchez de Toledo, jefe y director, que me motiva y me empuja continuamente a seguir adelante.

Al Dr. Cristian Launes, tutor y compañero de muchos años, gran médico y persona.

Al Dr. Juan Manuel Carretero y al Dr. Fredy Prada, mis mentores a los que considero amigos, por siempre transmitir su devoción a la profesión y a la enseñanza.

A los másteres de Cardiología, que nos enseñan a estar siempre ilusionados por ejercer nuestra hermosa profesión.

A los pacientes y sus familias, nuestra razón de levantarnos cada día y trabajar con vocación, para aportar cura y alivio a quienes necesitan.

FINANCIACIÓN

- Erasmus Programme of the European Union (Framework Agreement number: 2013-0040).
- Hospital Clinic de Barcelona (Ajut Josep Font, Barcelona, Spain)
- “La Caixa” Foundation (LCF/PR/GN14/10270005, LCF/PR/GN18/10310003).
- Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), (PI14/00226, PI15/00263, PI15/00130, INT16/00168, PI17/00675).
- European Regional Development Fund (ERDF) program “A way to make Europe”.
- Cerebra Foundation for the Brain Injured Child (Carmarthen, Wales, UK)
- AGAUR 2017 SGR Grant No. 1531.

Las entidades de financiamiento no han tenido ninguna intervención en el diseño del estudio, la recogida y análisis de datos, o en las decisiones sobre su publicación.

ÍNDICE

1. ABREVIACIONES	1
2. ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS	4
3. RESUMEN DE LA TESIS	6
4. INTRODUCCIÓN	10
4.1. Generalidades	11
4.2. Fisiología cardiovascular normal	12
4.2.1. <i>Fetal</i>	12
4.2.2. <i>Postnatal</i>	15
4.3. Fisiología cardiovascular en la TGA	18
4.3.1. <i>Fetal</i>	18
4.3.2. <i>Postnatal</i>	19
4.4. Tratamiento	20
4.4.1. <i>Estabilización inicial</i>	20
4.4.2. <i>Corrección quirúrgica</i>	21
4.4.2.1. Corrección fisiológica	23
4.4.2.2. Corrección anatómica	27
4.5. Remodelado cardiaco	28
4.6. Estudio de las cardiopatías en la práctica clínica habitual	29
4.7. Estudio de la función cardiaca	30
4.7.1. Estructura miocárdica	30
4.7.2. Fases del ciclo cardiaco	32

4.7.3. Técnicas de estudio de la función cardiaca	34
5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	41
6. OBJETIVOS	44
6.1. Objetivo Principal	45
6.2. Objetivos Específicos	45
7. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	46
7.1. Primer artículo	47
7.2. Segundo artículo	58
8. DISCUSIÓN	66
8.1. Hallazgos ecocardiográficos prenatales	68
8.2. Ecocardiografía neonatal prequirúrgica	70
8.3. Seguimiento ecocardiográfico a medio plazo	74
8.4. Limitaciones	76
9. CONCLUSIONES	77
10. BIBLIOGRAFÍA	79

ABREVIACIONES

1. ABREVIACIONES

AngioTC	Angiotomografía computarizada
AD	Aurícula derecha
AI	Aurícula izquierda
AP	Arteria Pulmonar
AV	Auriculoventriculares
CC	Cardiopatías congénitas
CIA	Comunicación interauricular
DA	Ductus arterioso
DV	Ductus venoso
Eco 2D	Ecocardiografía bidimensional
FC	Frecuencia Cardíaca
FEVI	Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
FO	Fosa oval
GC	Gasto Cardíaco
GCC	GC combinado
HTP	Hipertensión Pulmonar
IP-ACM	Índice de Pulsatilidad de la Arteria Cerebral Media
MAPSE	Excursión Sistólica en el Plano Anular Mitral
PG	Prostaglandinas
PW-TDI	Doppler pulsado tisular
RMc	Resonancia magnética cardiaca
RVP	Resistencia vascular pulmonar
SatO2	Saturación de oxígeno
SR	<i>Strain-rate</i>
ST	<i>2D-Speckle tracking</i>
TAPSE	Excursión Sistólica en el Plano Anular Tricuspídeo
TGA	Transposición de grandes arterias
VCI	Vena cava inferior
VD	Ventrículo derecho

VE	Volumen de Eyección
VI	Ventrículo izquierdo
VU	Vena umbilical

ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

2. ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

TESIS EN FORMATO DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

La tesis consta de 2 artículos, en los que la doctoranda es primera autora en ambos.

ARTÍCULO 1:

Walter C, Soveral I, Bartrons J, Escobar MC, Carretero JM, Quirado L, Gómez O, Sánchez-de-Toledo J. Comprehensive Functional Echocardiographic Assessment of Transposition of the Great Arteries: From Fetus to Newborn. *Pediatric Cardiology*. 2020 April; 41(4):687-694.

SJR (Scimago Journal Rank) 2020: 0.646; Q2 en Cardiology and Cardiovascular Medicine.

ARTÍCULO 2:

Walter CC, Escobar-Diaz MC, Cesar S, Garrido BAM, Sanchez-de-Toledo J. Functional and morphometric changes in children after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2022 September-December; 15(5-6):447-452.

SJR (Scimago Journal Rank) 2022: 0.302; Q3 en Cardiology and Cardiovascular Medicine.

RESUMEN

3. RESUMEN

TÍTULO

Estudio de la función cardíaca en niños con cardiopatía congénita estructural. Impacto de la cirugía cardíaca durante los primeros años de vida sobre la función cardíaca.

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas (CC) son los trastornos malformativos congénitos de mayor prevalencia, afectando aproximadamente a uno de cada cien recién nacidos vivos. De ellas, el 25% se consideran CC severas y requerirán algún procedimiento durante el primer año de vida. La Transposición de Grandes Arterias (TGA) es la CC severa más frecuente en el periodo neonatal.

Gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos, en especial la introducción del *switch* arterial como técnica quirúrgica de elección, se ha producido un aumento significativo en su supervivencia y el foco de estudio actual se centra en mejorar su morbilidad.

Los pacientes con CC presentan cambios estructurales y de función cardiovascular, ya desde la vida fetal y que pueden mantenerse en la vida adulta, condicionando un aumento de la morbilidad cardiovascular con afectación en la calidad de vida de estos pacientes. Este remodelado cardíaco puede ser detectado mediante la ecocardiografía. En los pacientes con TGA hay escasos estudios ecocardiográfico sobre remodelado cardíaco, en especial en los niños intervenidos con *switch* arterial.

HIPÓTESIS

Los niños con TGA presentan un remodelado cardiovascular que puede observarse desde la vida prenatal y que persiste aún tras varios años de la cirugía correctora con *switch* arterial.

La ecocardiografía funcional es una herramienta útil en la detección de los cambios funcionales en la TGA, en todas sus fases evolutivas.

OBJETIVOS

Demostrar la presencia de alteraciones de la función cardiovascular mediante ecocardiografía en vida fetal.

Demostrar que los cambios funcionales persisten tras la corrección anatómica de la TGA.

MÉTODOS

Se trata de un proyecto realizado en el Hospital Sant Joan de Déu - Departamento de Cardiología pediátrica y BCNatal – en el que se han incluido pacientes con TGA en los que se ha realizado un estudio ecocardiográfico funcional del remodelado cardiaco en vida fetal, neonatal inmediata y postquirúrgica.

A partir de ese estudio observacional se han redactado dos artículos incluidos en la tesis doctoral, el primero en fetos y neonatos estudiados entre 2011 y 2018 y el segundo a mediano plazo tras la cirugía correctora, entre 2018 y 2019.

RESULTADOS

El primer estudio ha revelado que los fetos con TGA presentan corazones más alargados morfológicamente, función sistodiastólica aumentada y un mayor gasto cardíaco sistémico, cambios que se mantienen en fase neonatal inmediata antes de la cirugía.

El segundo artículo pone de manifiesto cambios estructurales similares a los observados previamente, pero con una funcionalidad global disminuida.

CONCLUSIONES

El estudio ecocardiográfico de los pacientes con TGA pone de manifiesto la presencia un remodelado cardiaco, con cambios morfológicos presentes

desde la vida fetal y que se mantiene durante la primera infancia, y que impactan de forma negativa en la funcionalidad cardiovascular de estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

4.1. GENERALIDADES

Las cardiopatías congénitas (CC) son los trastornos malformativos congénitos de mayor prevalencia, afectando aproximadamente a uno de cada cien recién nacidos vivos. Junto con los defectos del tubo neural y el síndrome de Down, constituyen una de las causas principales de muerte por malformaciones congénitas (1–3). El 25% de las CC se consideran severas y requiere algún procedimiento durante el primer año de vida (4–7). Dentro de este grupo se encuentra la Transposición de Grandes Arterias (TGA), la CC más frecuente en el periodo neonatal (4,8), con una incidencia de 0,2 – 0,4 por cada 1.000 nacidos vivos (9). Esta cardiopatía, descrita morfológicamente por primera vez en 1.797 por Matthew Baillie y denominada como “transposición de la aorta y la arteria pulmonar” por John Farre en 1.814, se caracteriza por una discordancia ventrículo-arterial que conlleva a un desenlace fatal si no se instaura el tratamiento adecuado (3,10,11) (Figura 1).

El corazón normal presenta una concordancia auriculoventricular y ventriculoarterial, gracias a la cual la sangre desaturada proveniente del retorno venoso sistémico pasa a la circulación pulmonar, y regresa oxigenada para eyectarse hacia el territorio sistémico (8,12). En la TGA, la salida de los grandes vasos está transpuesta y, por lo tanto, la arteria pulmonar emerge del ventrículo izquierdo (VI) y la aorta del ventrículo derecho (VD), produciendo recirculación de sangre desoxigenada y oxigenada en sus respectivos territorios; esta situación de circulación en circuitos en paralelo es lógicamente incompatible con la vida (13,14).

Tras la primera descripción de esta patología, se han reportado varios defectos malformativos cardiacos asociados a la misma (llamándose entonces TGA compleja), que pueden en cierto modo mejorar (defectos septales que producen cortocircuitos) o agravar (lesiones obstructivas, anomalías coronarias) su presentación clínica inicial y su pronóstico global (15–17). En

este trabajo se describe la TGA simple (o solo TGA), sin defectos asociados, y, por lo tanto, con un circuito circulatorio puramente en paralelo.

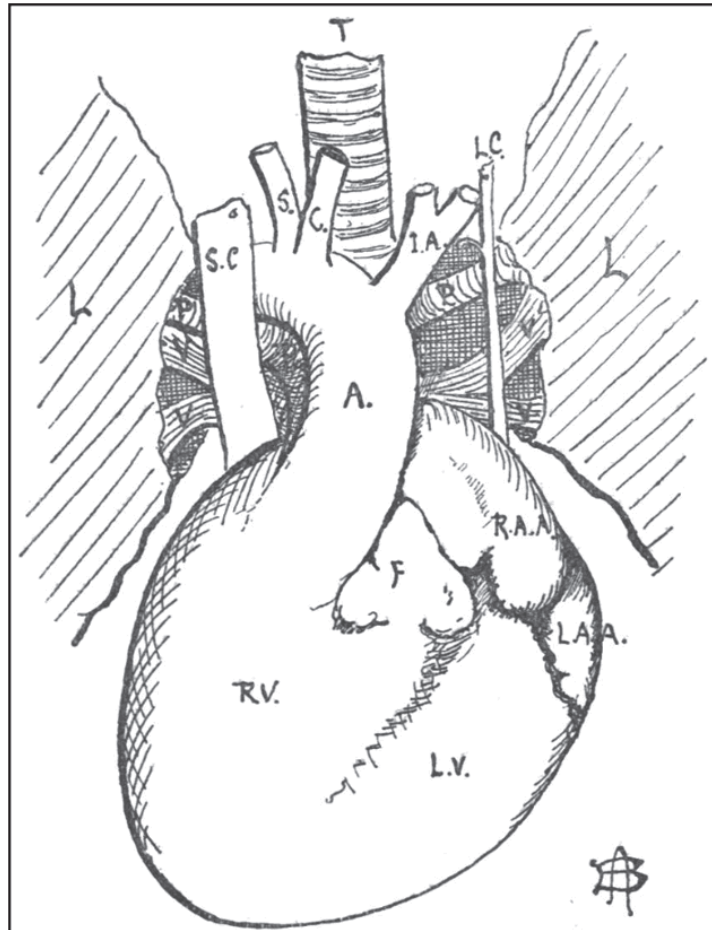


Fig. 1: esquema publicado por el Dr. Ambrose Birmingham en 1.892. Catholic University, Ireland (10)

4.2. FISIOLOGÍA CARDIOVASCULAR NORMAL

4.2.1. FETAL

La sangre oxigenada de la placenta materna se dirige al feto desde la vena umbilical (VU), que en su trayecto final estrecha su diámetro para formar el llamado Conducto Venoso de Arancio o Ductus Venoso (DV); este se une a

la Vena Cava Inferior (VCI) – sangre desaturada – que a su vez entra en la Aurícula Derecha (AD). El último trayecto de la VCI, tras su unión con el DV, presenta flujos sanguíneos que no se mezclan del todo: gracias al estrechamiento del DV, la sangre oxigenada adquiere velocidad para eyectarse en la AD hacia la Fosa Oval (FO) y así llegar a la Aurícula izquierda (AI); el flujo de sangre desoxigenada de la VCI tiene bajas velocidades, y está direccionado hacia la válvula tricúspide y el VD (18).

La sangre desoxigenada del VD que sale hacia la Arteria Pulmonar (AP), ante las resistencias pulmonares fetales elevadas, se dirige principalmente hacia el Ductus Arterioso (DA) y la aorta descendente. Aquí se mezcla con la sangre que proviene de la aorta ascendente después de que esta dé origen a los troncos supraórticos (18,19).

Por otra parte, el flujo sanguíneo del VI pasa a la aorta ascendente, enviando así, sangre con alta cantidad de oxígeno hacia la circulación cerebral. Tras lo explicado, debemos tener en cuenta que la sangre que llega a la circulación cerebral es altamente oxigenada. Aunque las cavidades izquierdas reciben el retorno venoso pulmonar, mezclado con la sangre oxigenada que viene de la FO, este retorno de sangre desoxigenada solo disminuye levemente la saturación de oxígeno auricular (SatO₂). Así también, la sangre desoxigenada que pasa desde el VD - DA hacia la aorta descendente, se mezcla con la oxigenada proveniente de la Aorta ascendente, siendo el territorio distal irrigado por sangre medianamente desaturada (18,19) (Figura 2).

El gasto cardiaco (GC) del feto no es el mismo para los dos ventrículos, correspondiendo del 55 al 60% al VD. Esta proporción es aún mayor en los animales, pero dado que el gasto cerebral es mayor en el humano (El 25% del GC total), el GC del VI tiene aumentado su protagonismo (20,21).

En el GC combinado (GCC) influyen la frecuencia cardiaca (FC) y el Volumen de eyección (VE). Este último depende de la precarga, la poscarga, y la contractilidad miocárdica. En el feto, la rigidez pulmonar y la inmadurez

miocárdica afectan la distensibilidad ventricular; así, en situaciones en las que se requiera un aumento del GC, el aumento de la precarga no es adecuado en el feto. Más bien, en el corazón fetal, otros mecanismos como la contractilidad auricular y el aumento de la FC son estrategias para aumentar el VE, y se encuentran en un equilibrio estrecho (22).

Conforme avanza la gestación, el GC pulmonar y su retorno venoso a la AI presentan un leve aumento, que se traduce en un mayor volumen y presión en dicha cavidad, y que a su vez restringe el flujo por la FO desde la AD. Esto hace aumentar la satO₂ en las cavidades derechas y el DA, con la consiguiente restricción de este, generando un aumento de la poscarga del VD (23).

Otro cambio evolutivo durante la gestación es la función de la contracción auricular en el GC: al avanzar la maduración fetal, el miocardio ventricular aumenta su distensibilidad, lo que hace disminuir el protagonismo de la contracción auricular en el llenado ventricular (24).

Datos que destacar en la circulación fetal normal:

- El corazón fetal presenta una circulación en paralelo. Dicha circulación es viable ante la presencia de dos cortocircuitos importantes: la FO y el DA.
- El miocardio fetal es más rígido, y menos distensible.
- En situaciones que produzcan cambios circulatorios, existe poco margen de adaptación para mantener la eficiencia del sistema, con una rápida evolución hacia el fallo cardiaco.
- Conforme avanza la gestación, a nivel ventricular se producen cambios visibles, tanto por mayor restricción en los cortocircuitos fisiológicos, como por mayor madurez y distensibilidad miocárdica.

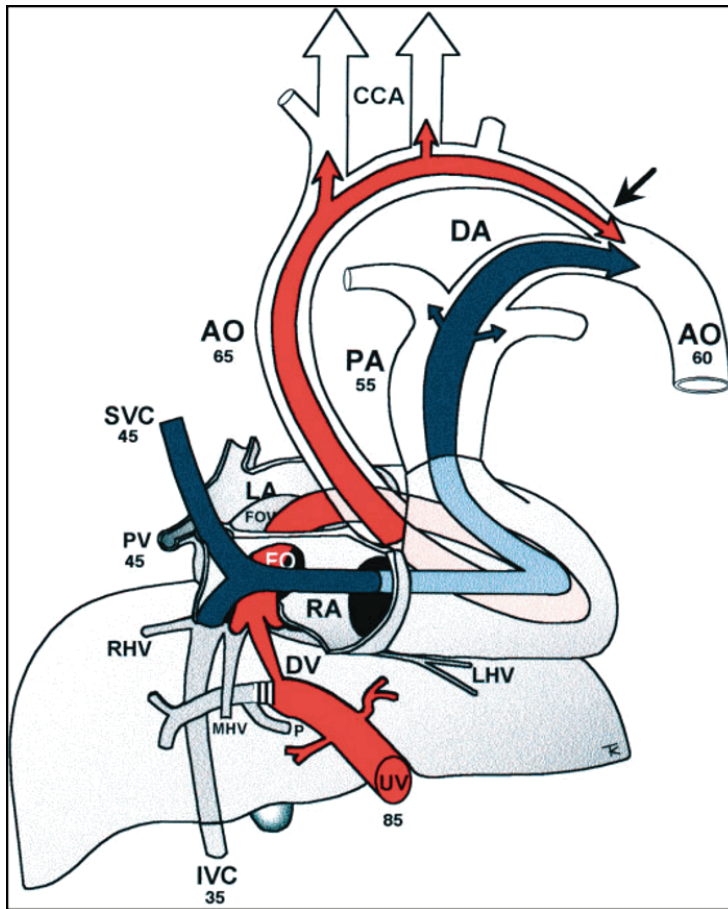


Fig. 2: Circulación fetal normal.

Circuitos sanguíneos en paralelo con diferentes satO₂. imagen extraída de "Physiology of the fetal circulation" (19)

4.2.2. POSTNATAL

La circulación normal postnatal es un circuito en serie a través del cual la sangre desoxigenada pasa sucesivamente a las cavidades derechas, la circulación pulmonar, las cavidades izquierdas y finalmente a la circulación sistémica (Figura 3) (18,25).

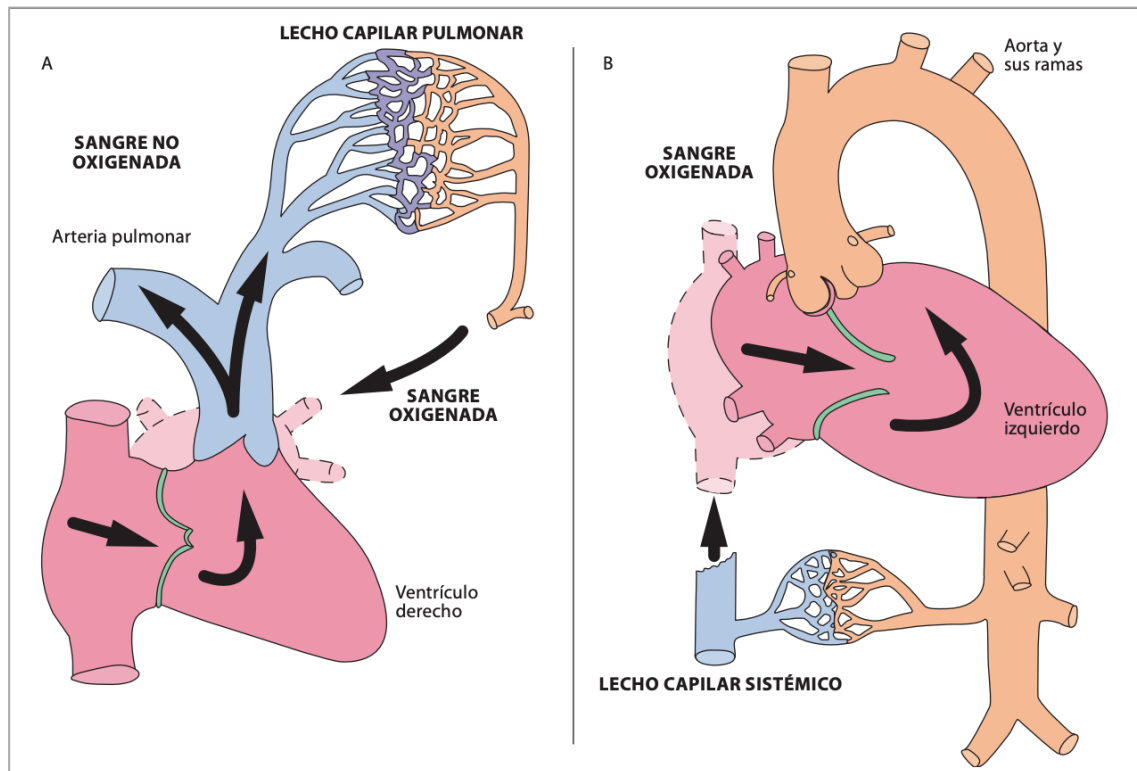


Fig. 3: A: Circulación pulmonar; B: Circulación sistémica. Imagen extraída de capítulo 3 del libro *Fisiología Cardíaca* (26)

El establecimiento de dicha circulación se inicia de forma inmediata después del nacimiento: tras el inicio de la ventilación pulmonar con la consiguiente oxigenación y disminución de las resistencias vasculares pulmonares, el aumento del retorno venoso a las cavidades izquierdas produce el cierre de la FO. La sangre oxigenada pasa a la aorta y de ésta al circuito sistémico y al DA, que se constriñe en respuesta al aumento del contenido de O₂. Así, los puntos de cortocircuito fetal (FO y DA) se cierran y queda establecida la circulación en serie (18,27) (Figura 4).

A nivel ventricular, se hacen evidentes ciertos cambios morfométricos y funcionales, ya que la circulación sistémica con presiones elevadas queda soportada exclusivamente por el VI, y el VD, dominante en la circulación fetal,

pierde progresivamente el protagonismo y se reserva a la circulación pulmonar con bajas resistencias.

La ausencia de cortocircuitos determina que el gasto cardiaco derecho e izquierdo sean iguales en vida postnatal.

La distensibilidad y el llenado ventricular aumentan, disminuyendo así el papel de la contracción auricular en el llenado ventricular. Con el aumento del volumen de eyección, la FC disminuye en la vida postnatal (27).

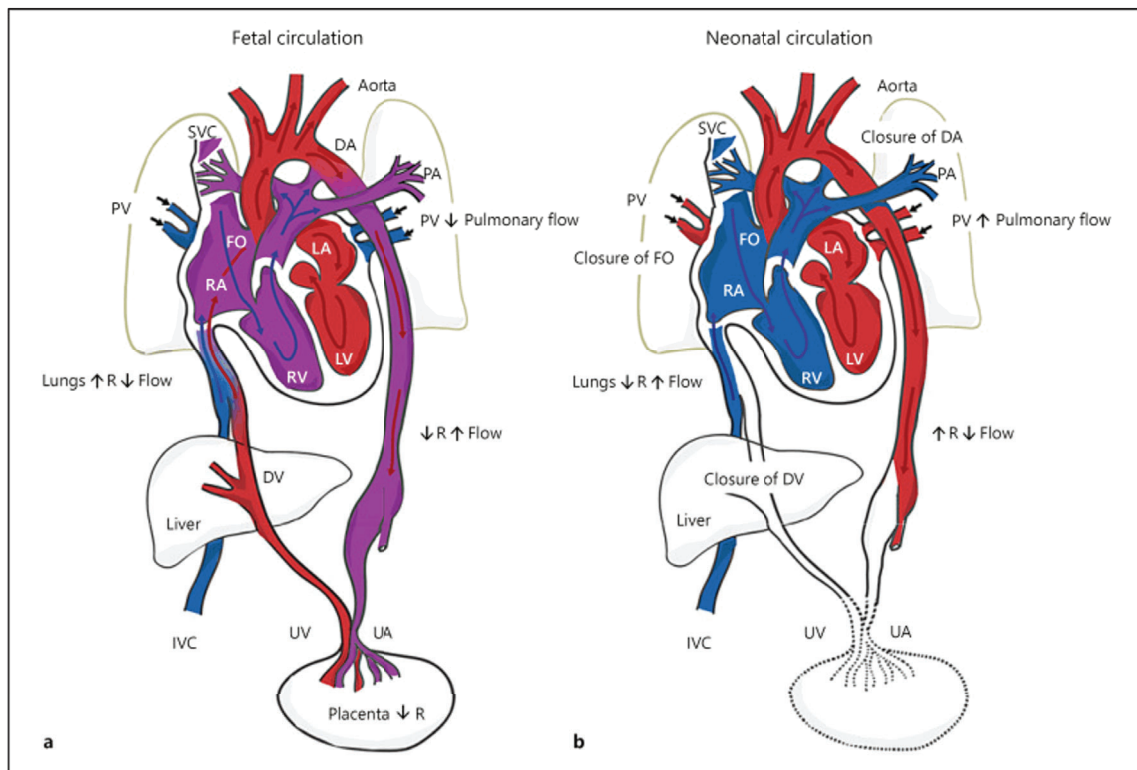


Fig. 4: Esquema comparativo entre la circulación fetal y neonatal. Extraído de “Journal of Midwifery” (27)

4.3. FISIOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN LA TGA

4.3.1. *FETAL*

La supervivencia del feto con TGA es posible gracias a los cortocircuitos de la FO y el DA. Aunque la viabilidad fetal se preserve, sí existe una afectación de grado variable secundaria a la cardiopatía, y que se produce por cambios en los flujos y en la disminución variable de la satO₂ en los territorios vasculares-pulmón, cerebral y placentario (3,29,30) (Figura 5).(3,28,29)

El elevado contenido de O₂ arterial de las cavidades izquierdas del corazón fetal, en la TGA pasa a la arteria pulmonar, produciendo una disminución de la resistencia vascular pulmonar (RVP) con el consiguiente aumento del flujo pulmonar y su retorno venoso a la AI; a nivel del DA, el elevado contenido de O₂ produce una constricción de grado variable (30).

Posteriormente, el aumento de volumen y presión en la AI produce un cierre parcial de la FO, con la disminución del flujo desde la AD hacia la AI, y la consiguiente caída en la SatO₂ en el VI, la AP y el DA, equilibrando parcialmente los cambios previos (31).

Uno de los principales determinantes del pronóstico postnatal en la TGA es la presencia y grado de hipertensión pulmonar (HTP) concomitante. Con lo expuesto anteriormente, se exponen los factores que influyen en su fisiopatología: el hiperaflujo en la vasculatura pulmonar favorece a la formación de músculo liso arteriolar pulmonar, pero el aumento de O₂ en la misma la inhibe; el desequilibrio en dichos factores condicionará la respuesta vasodilatadora en la fase postnatal, siendo esta decisiva para el pronóstico a corto y largo plazo (18,32).

Por otra parte, es importante destacar que los diferentes cambios de flujos y presiones repercuten en el miocardio subyacente, y podrían así condicionar la presencia de un remodelado cardiaco ya desde la vida fetal.

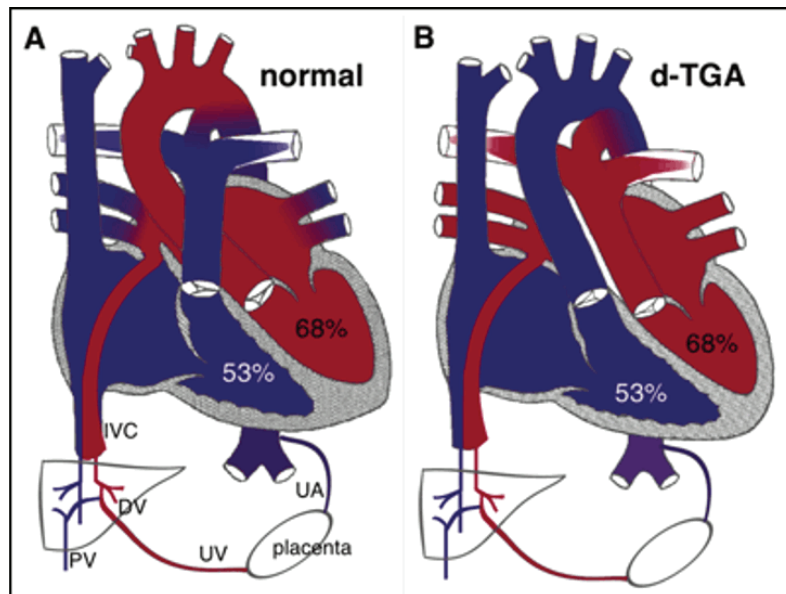


Fig. 5: Comparación entre la circulación fetal normal (A) y la TGA (B). Imagen de UCSF – Department of Radiology and Biomedical Imaging

4.3.2. POSTNATAL

Tal como lo comentado anteriormente, tras el nacimiento y el inicio de la respiración en el neonato sin cardiopatía, la oxigenación pulmonar produce la constricción del DA y la vasodilatación pulmonar postnatal, con un rápido aumento del flujo arterial pulmonar y del retorno venoso a la AI, seguidos del cierre de la FO (3,6,12).

En el recién nacido con TGA, la circulación en serie postnatal con el cierre de los cortocircuitos (FO y DA), es incompatible con la vida (Figura 6) (18,33). Por lo tanto, para la supervivencia del recién nacido con TGA, se han desarrollado diversas terapéuticas a lo largo de la historia, que se detallan en el siguiente apartado.

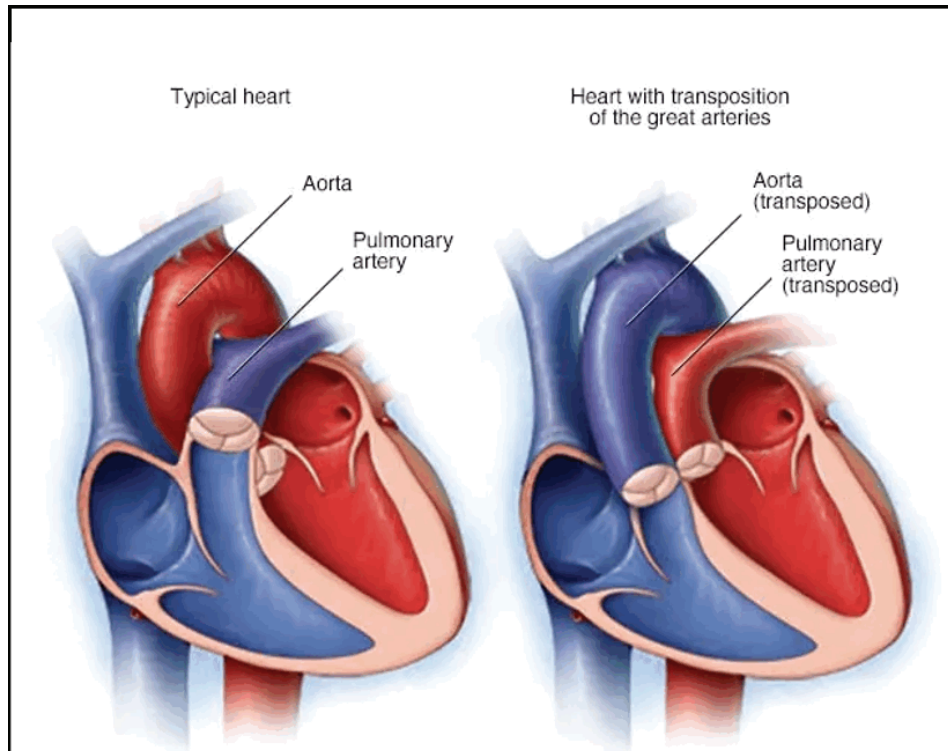


Fig.6: Diferencias en la circulación postnatal normal y con TGA. Imagen extraída de “Mayo Clinic Family Health Book” 5th edition (33)

4.4. TRATAMIENTO

4.4.1. ESTABILIZACIÓN INICIAL

Para mantener una oxigenación adecuada de los tejidos, es primordial asegurar la permeabilidad de los cortocircuitos que aseguran la mezcla entre la sangre oxigenada y desoxigenada: en ausencia de una FO permeable al nacimiento, se debe realizar la apertura de una comunicación interauricular (CIA) mediante la atrioseptostomía percutánea de Rashkind (Figura 7), y para asegurar la persistencia del flujo en el Ductus arterioso (DA) se debe iniciar la perfusión de Prostaglandinas (PG).

Tras estos dos procedimientos urgentes, en la mayoría de los casos se logra una estabilidad hemodinámica que permite planificar la estrategia quirúrgica a seguir (34–37).

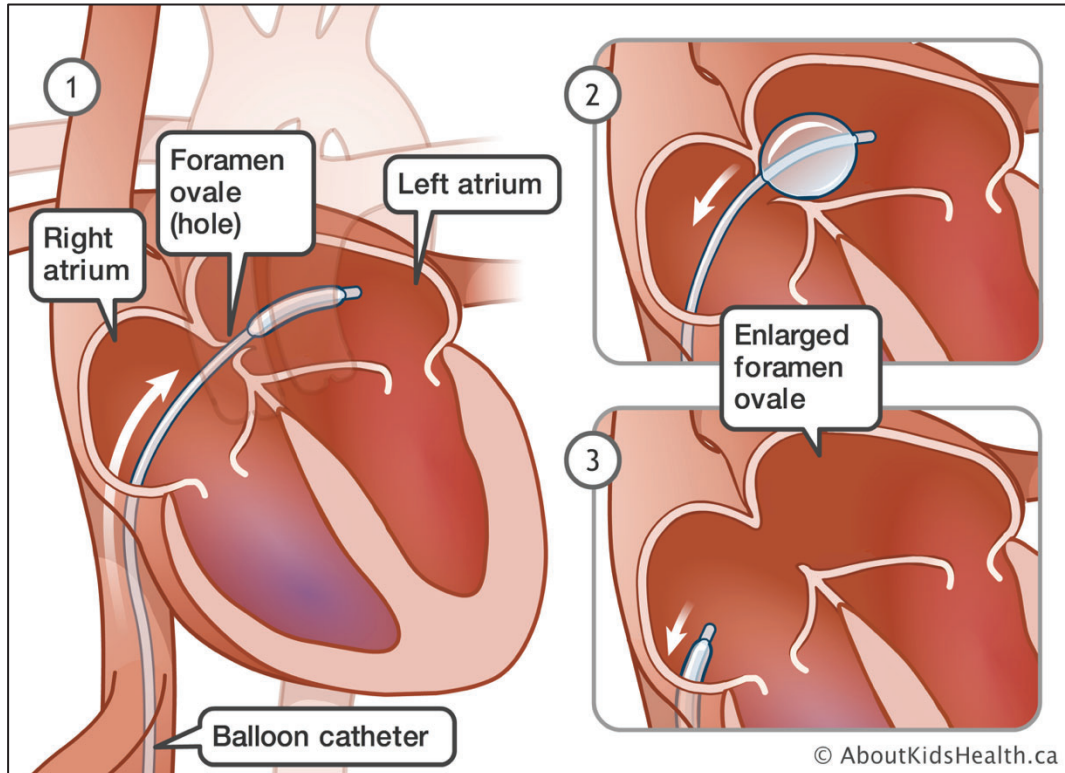


Fig. 7: atrioseptostomía percutánea. Un catéter con un balón desinflado en su punta es introducido vía femoral o umbilical, pasa de la AD hacia la AI a través de FO; posteriormente se infla el balón y se estira hacia la AD, agrandando así el FO. Se retira el balón tras desinflarlo, y se nota el aumento de SatO₂. Imagen extraída de AboutKidsHealth.ca – SickKids Hospital

4.4.2. CORRECCIÓN QUIRÚRGICA

Históricamente, algunos procedimientos quirúrgicos como la creación de una CIA en el procedimiento de Blalock-Hanlon (38,39) o la redirección venosa parcial de Baffles (40–42) (Figura 8) permitieron evitar la cianosis severa y el bajo gasto, logrando así alcanzar una supervivencia a corto plazo de los niños con TGA.

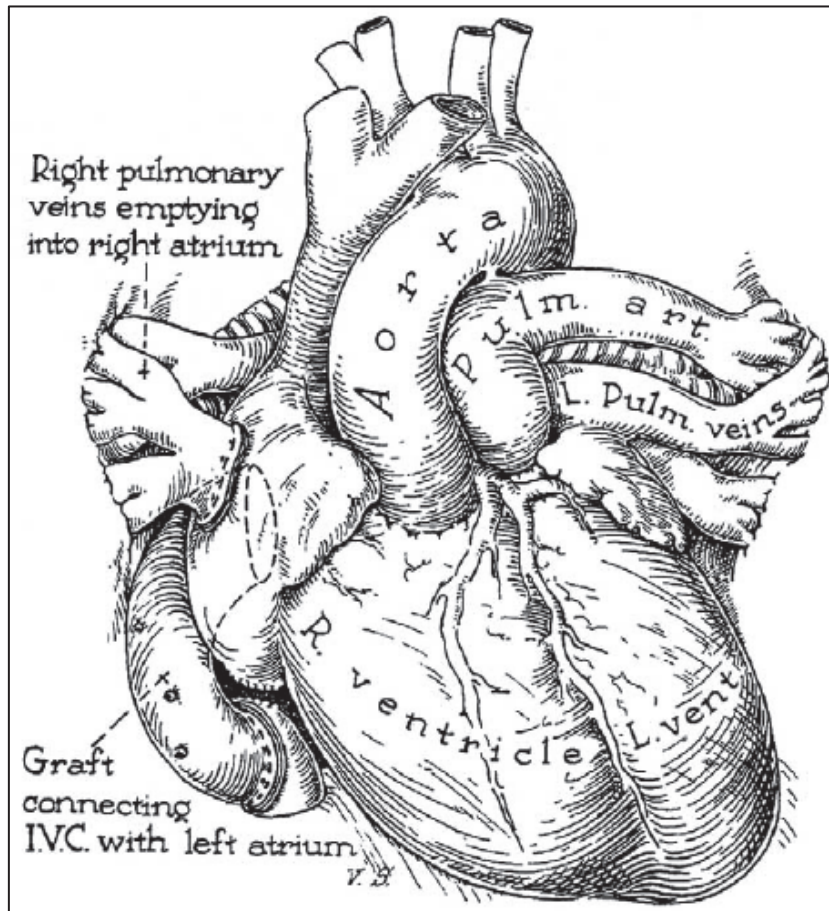


Fig. 8: Procedimiento ideado por Baffes. Redirección de la sangre de la VCI hacia la AI, y conexión de las venas pulmonares derechas a AD (40)

A pesar de ello, sin la corrección circulatoria completa hacia un circuito en serie, se mantenía la situación de cianosis leve/moderada, con los efectos deletéreos de la misma a mediano-largo plazo (43–46).

Para alcanzar la normalidad fisiológica, se crearon técnicas quirúrgicas correctoras: la fisiológica, hoy solo usada en casos específicos, y luego la anatómica, técnica de elección en la actualidad (14,48,49).(13,47,48)

4.4.2.1. CORRECCIÓN FISIOLÓGICA – SWITCH ATRIAL O TÉCNICAS DE SENNING Y MUSTARD

La corrección fisiológica ha permitido durante muchos años que niños con TGA alcanzaran una supervivencia sin cianosis más allá del primer año de vida; con la correcta oxigenación gracias a la redirección de los flujos venosos a nivel auricular, se ha logrado aumentar esa supervivencia al 85 % los primeros 5 años de vida (47,49).

En las dos técnicas de *switch* atrial (técnica de Senning y técnica de Mustard), se crean túneles intraauriculares que permiten la llegada de la sangre desaturada desde las venas cavas superior e inferior a las cavidades izquierdas, que a su vez la dirigen a la arteria pulmonar; una vez oxigenada, la sangre regresa a la AD gracias a la redirección de los túneles, y a su vez pasa a la circulación sistémica desde el VD a la aorta (Figuras 9 y 10) (50).

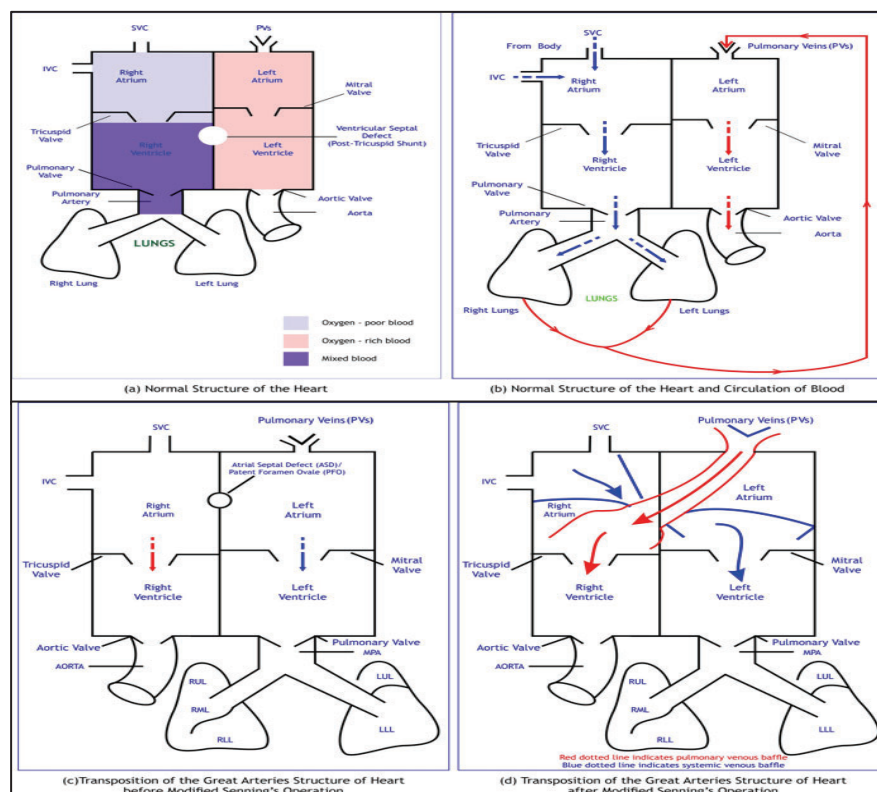


Fig. 9: esquema de la estructura y circulación cardiaca. Normal (a y b); TGA, antes (c) y después (d) de la corrección fisiológica (51)

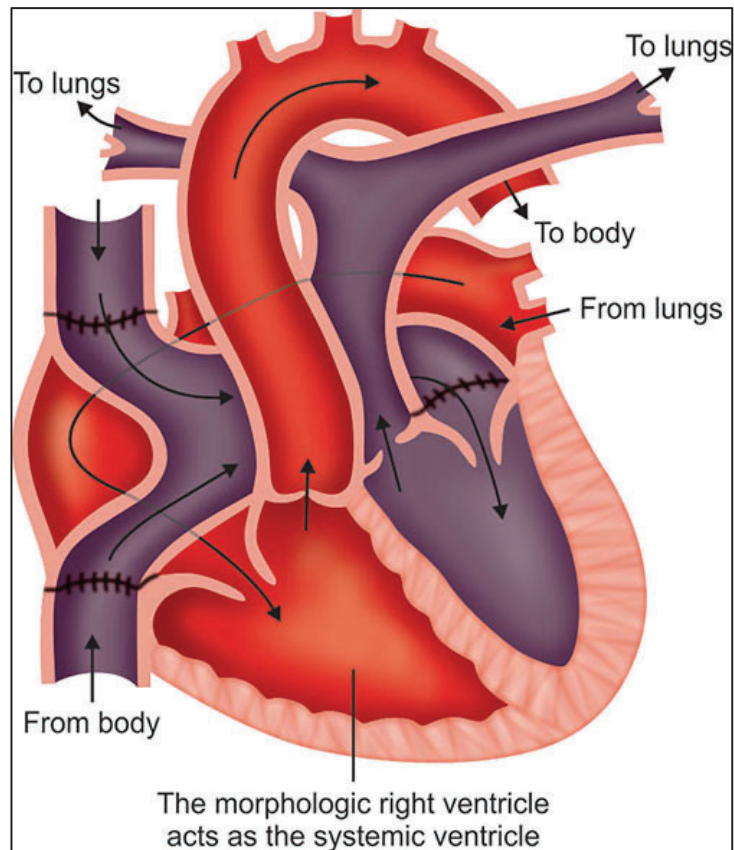


Fig. 10: Switch atrial. Imagen extraída del “Atlas of Cardiovascular Disease. Glenn Levine” (52)

El primer *switch* atrial fue realizado por Senning en el año 1958 con la creación de un túnel atrial con tejido autólogo (47); una alternativa desarrollada posteriormente por Mustard consiste en la escisión del septo atrial con uso de material sintético para la creación del túnel atrial (figura 11) (49–51) .

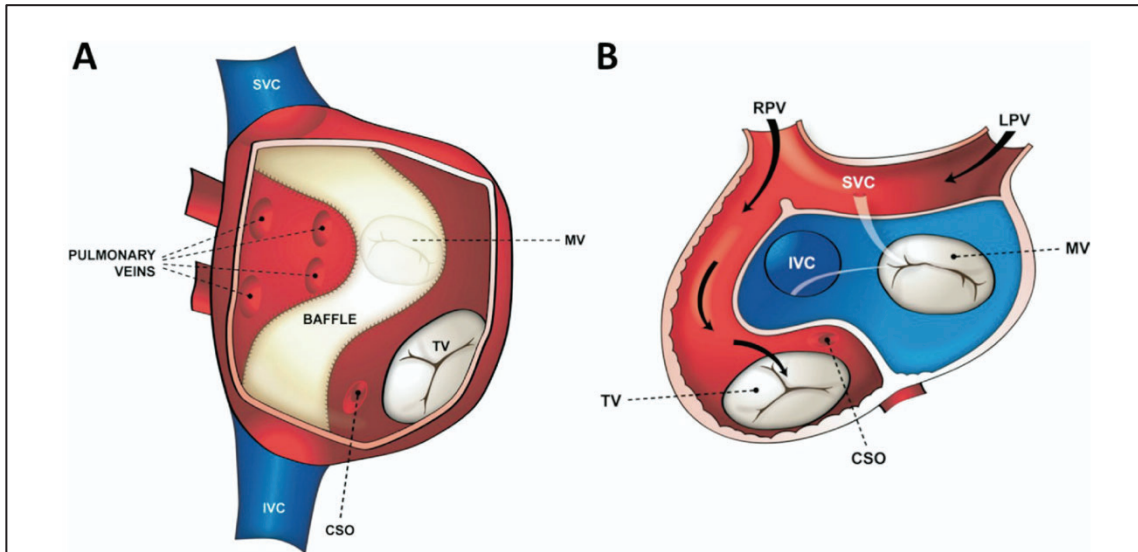


Fig. 11: Técnicas de switch arterial. A: Mustard. B: Senning. Esquema de "Mid-term outlook following modified Senning's operation" (51)

Ambos procedimientos presentan diferencias técnicas, pero comparten complicaciones a mediano-largo plazo ocasionadas por la presencia de parches y/o suturas intrauriculares, tales como arritmias y obstrucciones al flujo venoso (53). Otro gran problema y uno de los más condicionantes, no solo en la mortalidad, sino también en la calidad de vida, es la presencia de un VD sometido a presiones sistémicas. Las peculiares características morfológicas y funcionales del miocardio derecho condicionan su inadecuada performance al soportar la presión sistémica derivada de dicha translocación atrial (54,55) (figura 12 y 13).

Durante décadas, la presencia de un VD sistémico tras la corrección de la TGA ha motivado diferentes estudios, los cuales evidenciaron la afectación causada en el miocardio derecho y sus consecuencias en la morbimortalidad de la TGA (53,56).

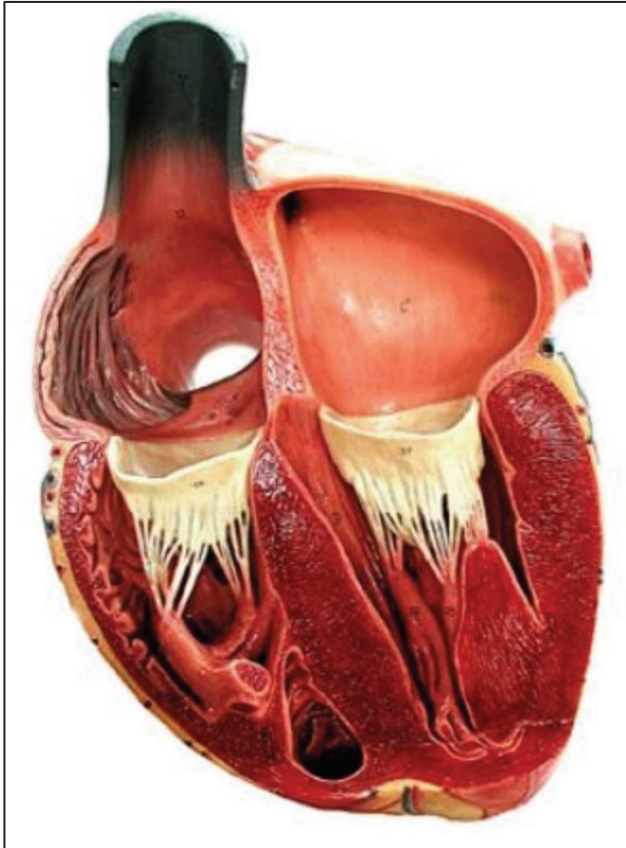


Fig. 12: anatomía cardíaca. Se evidencian las diferencias estructurales entre el miocardio derecho y el izquierdo.

<https://www.calameo.com/read/>

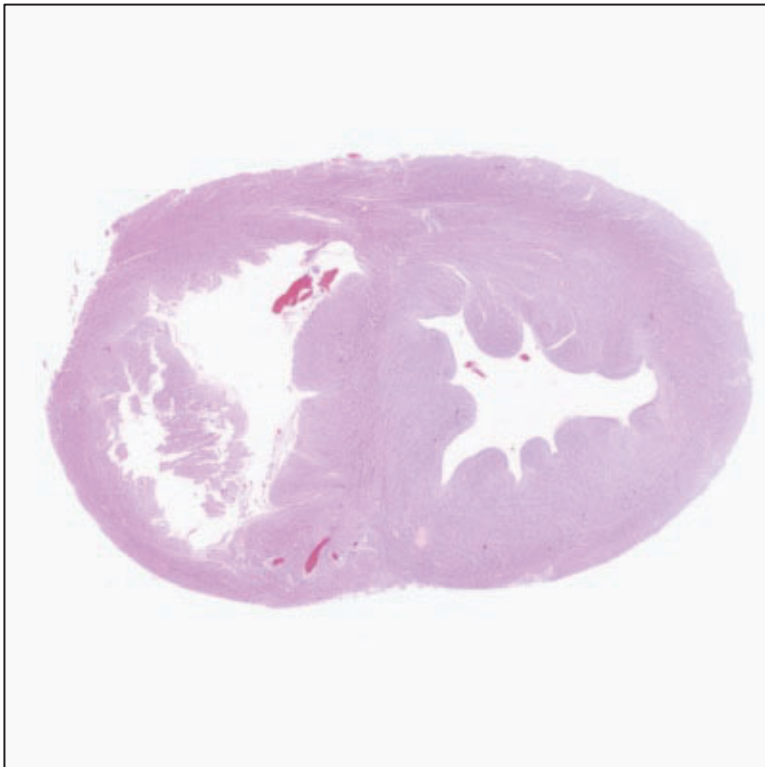


Fig. 13: corte histológico transversal del corazón, en hematoxilina-eosina.

Se evidencia la diferencia estructural entre el miocardio de ambos ventrículos.

<https://microscopiovirtual.net/>

4.4.2.2. CORRECCIÓN ANATÓMICA – SWITCH ARTERIAL O TÉCNICA DE JATENE

Con la introducción de la técnica de translocación (*switch*) arterial en 1975, el Dr. Jatene y sus colaboradores lograron un éxito histórico en la cirugía de la TGA (48), logrando con la corrección anatómica solucionar los problemas ocasionados por la presencia de suturas y parches intraauriculares, así como la presencia crónica de un VD sometido a presión sistémica (13,57).

Inicialmente, esa técnica presentó un aumento de la mortalidad, ya que después del primer mes de vida el fallo ventricular izquierdo era llamativo; la modificación de Yacoub en 1976 con la realización en un primer tiempo del banding pulmonar para reclutamiento ventricular izquierdo (58), y la de Lecompte en 1.981 simplificando el método (59), han sido determinantes para el éxito de esta.

Actualmente, el *switch* arterial es la técnica de elección, realizándose el *switch* auricular solamente en casos en los que el arterial esté contraindicado (determinadas malformaciones asociadas como ciertas alteraciones coronarias, estenosis pulmonar, entre otros) (60).

El *switch* arterial consiste en intercambiar los grandes vasos en la zona inmediatamente distal a la válvula semilunar correspondiente, a lo que se suma la translocación de las arterias coronarias y el desplazamiento anterior de la rama pulmonar derecha (Lecompte) (61) (figura 14).

Gracias al *switch* arterial, en los últimos años ha disminuido significativamente la mortalidad de estos pacientes, lo que ha motivado que el interés actual se centre en mejorar su morbilidad y calidad de vida. Para ello, los estudios más recientes buscan la detección precoz de factores condicionantes de una peor evolución (62,63).

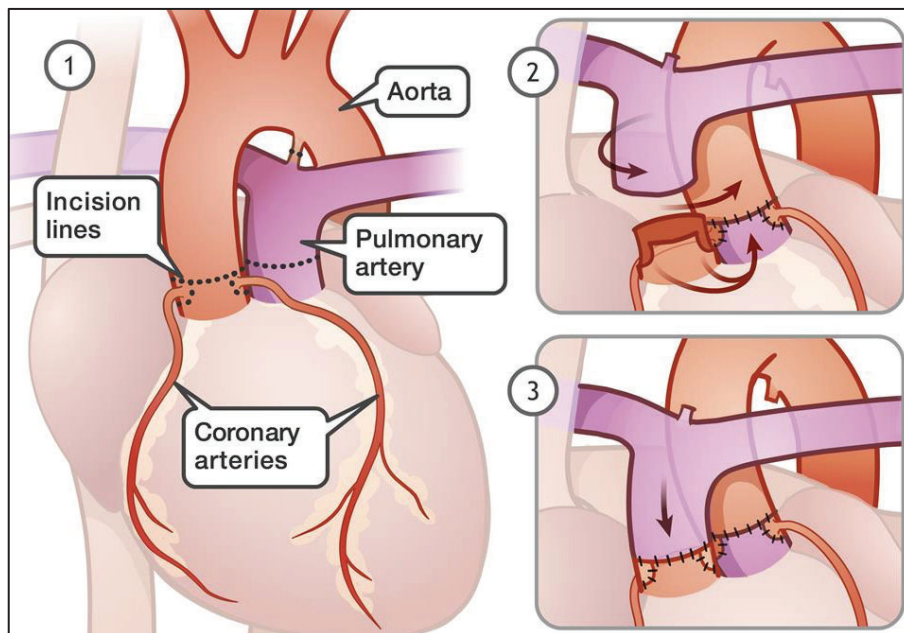


Fig. 14: Switch arterial. Imagen extraída de AboutKidsHealth.ca – SickKids Hospital

4.5. REMODELADO CARDIACO

En el corazón con TGA y en el resto de CC, hay cambios estructurales, eléctricos y funcionales, que son secundarios a la alteración anatómica de la cardiopatía, a las complicaciones cardíacas postquirúrgicas, y, más recientemente estudiados, a los mecanismos adaptativos del miocardio ante la alteración circulatoria de la TGA.

Los mecanismos de adaptación miocárdicos son responsables de una reorganización estructural y molecular de los miocitos, conocida como remodelado cardíaco, que podría ya estar presente en etapas prenatales.

El remodelado cardíaco consta de diferentes fases: en las fases iniciales se produce una disfunción cardíaca subclínica, con una remodelación determinada por diversos factores como la geometría del corazón (según el tipo de CC), la orientación y la elasticidad de las fibras miocárdicas, la interacción entre los distintos segmentos cardíacos, la situación de carga y volumen, la perfusión miocárdica y la activación eléctrica; en esta fase los cambios se

consideran reversibles. Si los mecanismos que produjeron el remodelado se mantienen, se pasa finalmente a una fase de no retorno, generalmente irreversible, con la presentación clínica del fallo cardiaco (64–66). El interés del estudio del remodelado cardiaco en las CC se centra en detectar precozmente cambios de remodelado que puedan ser reversibles, y así predecir y evitar complicaciones irreversibles con la terapia adecuada.

4.6. ESTUDIO DE LAS CARDIOPATÍAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Los pacientes con CC requieren vigilancia evolutiva durante toda su vida. El concepto de corrección quirúrgica no implica normalidad cardíaca, y esa primicia debe ser comprendida por la familia del niño inicialmente, y luego por el mismo paciente, durante toda su vida adulta. La frecuencia en que se realizan los controles cardiológicos es determinada por las características de cada cardiopatía y adaptada a cada caso en particular.

Tras la corrección anatómica de la TGA, el control cardiológico se realiza en las consultas ambulatorias de Cardiología, y consta de Anamnesis, Exploración física, Electrocardiografía y Ecocardiografía. Otras pruebas complementarias como la Ergoespirometría y el Holter de 24 horas se realizan en situaciones protocolizadas según la edad del paciente, la clínica asociada, y la presencia de alteraciones en las pruebas complementarias habituales (67).

Así también, pruebas de imagen adicionales tales como la Resonancia magnética cardíaca (RMc) y la Angiotomografía computarizada (AngioTC) se solicitan según indicaciones específicas, ya que, aunque ofrecen muchas veces más definición y exactitud, también presentan más inconvenientes sobre todo en edades pediátricas: el AngioTC por la presencia de irradiación, y la RMc por el costo adicional y el tiempo necesario para su realización, con frecuente requerimiento de sedación para su realización (68).

Ante esto, la ecocardiografía ha evolucionado llamativamente en los últimos años, con técnicas cada vez más fiables, que demuestran alteraciones morfométricas y funcionales; pese a esto, en pediatría, su uso se limita a exploraciones cortas que permiten evaluar datos estructurales, morfológicos, o defectos residuales tras la cirugía, sin incluir parámetros de funcionalidad cardíaca (70).(69) Específicamente, en el estudio de la TGA, existe poca información sobre la función miocárdica en niños intervenidos con *switch* arterial; a esto se suma que muchas de las técnicas ecocardiográficas utilizadas para estudiar la funcionalidad cardíaca se han validado en adultos, pero en niños aún hay muy poca información y validación (70).

Algunas posibles causas de la escasez de estudios funcionales ecocardiográficos pueden ser el poco conocimiento sobre los parámetros de estudio funcional disponibles actualmente, el inconveniente de que los mismos pueden requerir un tiempo largo de adquisición (y aquí se suma la poca experiencia en la técnica adecuada en el paciente pediátrico), y finalmente la creencia de que, tras el *switch* arterial, el miocardio presenta completa normalidad funcional dada la corrección anatómica.

4.7. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN CARDIACA

4.7.1. *ESTRUCTURA MIOCÁRDICA*

El miocardio es un músculo estriado especializado, cuyas fibras están dispuestas en una banda única; su contracción y la relajación dependen de la secuencia de estimulación eléctrica en la banda y la relación entre sus segmentos (figura 15) (71–74).



Fig. 15: Banda desplegada en toda su extensión.

AP: arteria pulmonar; SD: segmento derecho; SI: segmento izquierdo; SD: segmento descendente; SA: segmento ascendente; A: aorta (72)

Las fibras musculares miocárdicas están dispuestas en diferentes direcciones; mientras que en el VD se disponen de forma longitudinal (capa profunda) y circunferencial (capa superficial), en el VI las longitudinales también son profundas, pero las circunferenciales forman una capa media, añadiéndose otras fibras de disposición oblicua que conforman la capa más superficial; esta disposición contribuye a la función más compleja del miocardio izquierdo, con movimientos de torsión, translación, rotación y engrosamiento (figura 16) (75). El VD, con movimientos menos elaborados, presenta una mayoría de fibras longitudinales; este es un hecho importante, ya que ante una injuria que pueda condicionar a un posterior remodelado, las fibras longitudinales son las que se afectan más precozmente. Así, debemos tener en cuenta que, ante una alteración hemodinámica, los cambios funcionales más precoces se producirán en las capas miocárdicas más profundas, con especial preferencia en el VD (76,77).

Function of myocardial band

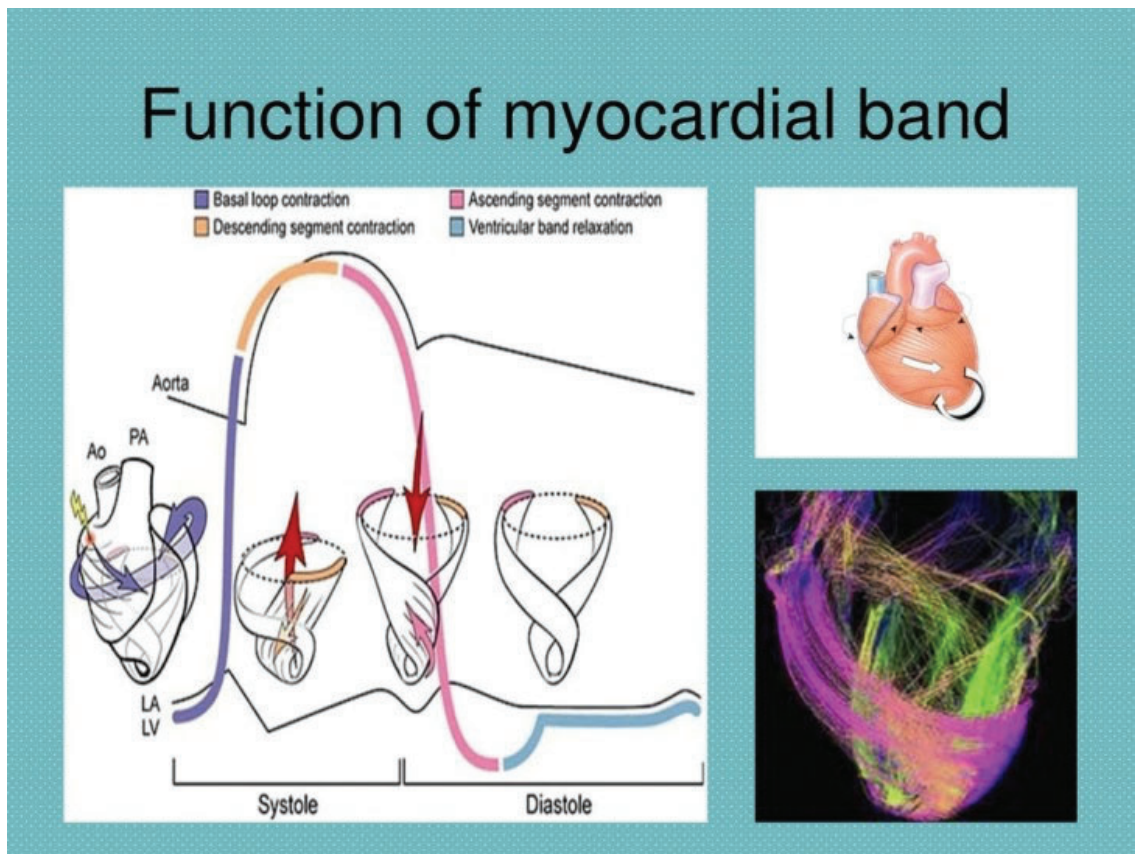


Fig. 16: esquema de la contracción muscular y la disposición de las fibras miocárdicas.
<https://vetmarketportal.com.ar/nota/1142/el-corazon-helicoidal--una-nueva-forma-de-ver-la-anatomia-cardiaca/>

4.7.2. FASES DEL CICLO CARDIACO

La evaluación de la función cardíaca analiza cómo el corazón cumple su objetivo: expulsar sangre para dar una perfusión adecuada de los tejidos. Mediante la relajación y la contracción del miocardio, el corazón logra realizar su ciclo, manteniendo un adecuado llenado ventricular y expulsando sangre hacia la circulación sistémica y pulmonar (78).

El ciclo cardíaco consta de cinco fases principales (Figura 15):

- 1) RELAJACIÓN ISOVOLUMÉTRICA: marca el inicio de la diástole después del cierre de las válvulas semilunares aórtica y pulmonar. El miocardio empieza a relajarse y la presión intraventricular disminuye, pero aún no se produce la apertura de válvulas auriculoventriculares (AV) mitral y tricúspide.
- 2) DIÁSTOLE PRECOZ: la presión ventricular disminuye por debajo de la presión auricular, y se inicia la fase de llenado ventricular con la apertura de las válvulas (AV). La sangre fluye de las aurículas a los ventrículos de forma pasiva.
- 3) CONTRACCIÓN AURICULAR (TELEDIÁSTOLE): las aurículas se contraen y completan el llenado ventricular de forma activa.
- 4) CONTRACCIÓN ISOVOLUMÉTRICA: la sístole se inicia con la contracción del miocardio, lo que aumenta la presión intraventricular. Cierre de válvulas AV mientras aún no se produjo el cierre de las semilunares.
- 5) EYECCIÓN: se inicia cuando la contracción miocárdica logra aumentar la presión ventricular y abrir las válvulas semilunares, iniciándose la expulsión de la sangre.

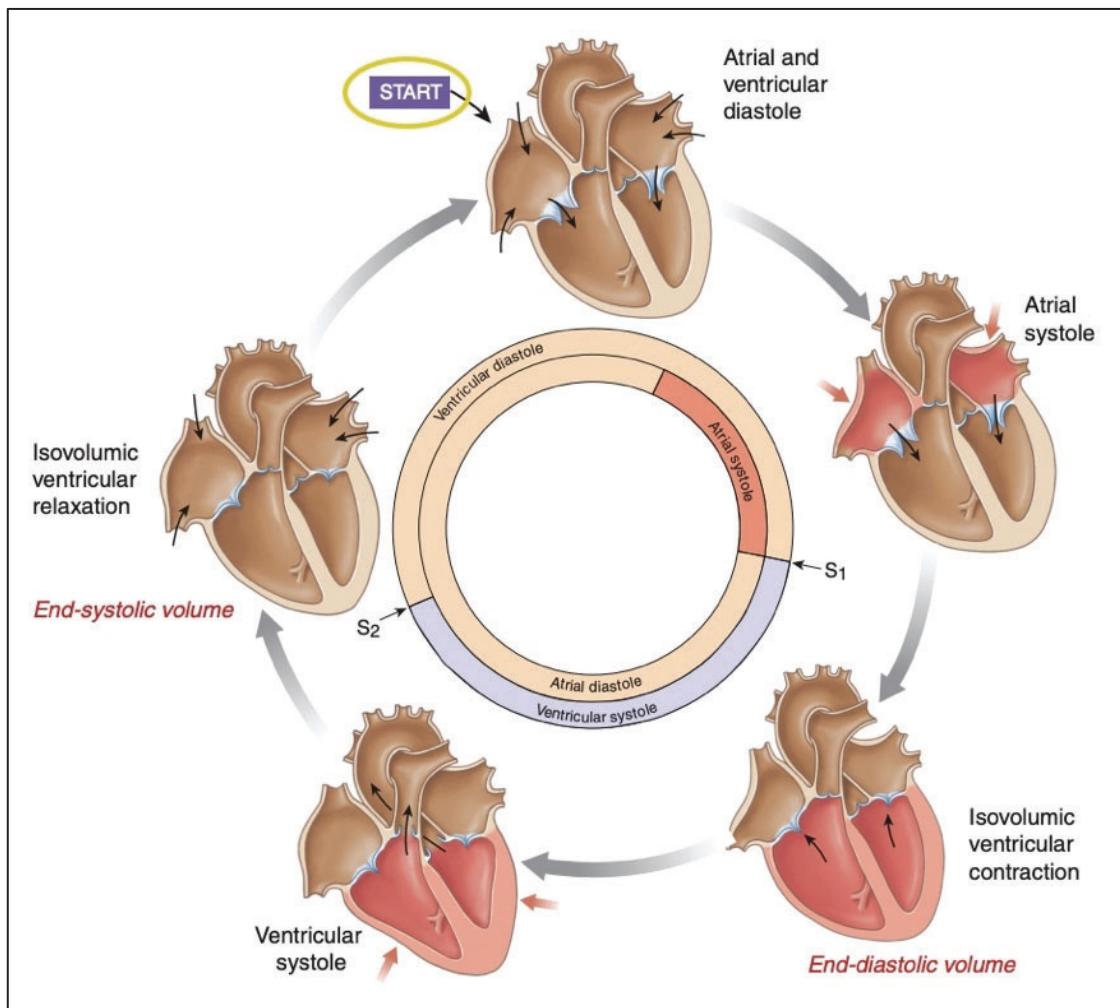


Fig. 15: Fases del ciclo cardíaco. Imagen extraída de “Advances in physiology education” (78)

4.7.3. TÉCNICAS DE ESTUDIO DE LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR

Los parámetros usados clásicamente para estudiar la función cardíaca se basan en métodos indirectos, a partir de la cuantificación del tamaño de las cavidades cardíacas y de la evaluación de los flujos sanguíneos de entrada y salida de las cavidades cardíacas (70).(69)

Actualmente, al estudio clásico de la función cardíaca se está añadiendo cada vez más la utilización de técnicas de valoración no solo de los flujos sanguíneos, sino del movimiento miocárdico directamente. Esto representa una gran ventaja en el campo de las CC, ya que estas técnicas son menos influenciadas por los cambios en la precarga y la poscarga (79–81).

Los métodos ecocardiográficos utilizados en el estudio completo de la función cardíaca se pueden resumir en los siguientes apartados:

- **ECOCARDIOGRAFÍA BIDIMENSIONAL**

La ecocardiografía bidimensional (Eco 2D) permite estudiar la anatomía cardíaca con la visualización de imágenes estáticas y dinámicas. La morfometría cardíaca es uno de los parámetros más importantes, con la cual se determina el situs cardíaco, atrial y visceral, las anomalías específicas de cada cardiopatía y otras posibles alteraciones estructurales (82). Se estudian parámetros como diámetros, área y volumen cavitarios, y diámetros vasculares; con dichas mediciones se pueden obtener ratios derivados (índice de esfericidad, etc.) (80,83).

En la valoración funcional, la Eco 2D permite visualizar de forma directa, global y segmentaria el movimiento cardíaco durante todo el ciclo, aportando una valiosa información cualitativa del funcionamiento miocárdico (Figura 16) (84).



Fig. 16:
Ecocardiografía 2D.
Imagen realizada por la doctoranda

- MODO M

El modo M tiene la gran ventaja de relacionar la imagen con el tiempo real, pudiendo especificar la medición de cavidades (morfometría) según su tiempo en el ciclo; se obtienen así diámetros cavitarios sistólico y diastólico, ratios como la relación AI/aorta, valoración del colapso inspiratorio de la Vena Cava Inferior (VCI), entre otros (80).

Además, se puede valorar la función sistólica ventricular. El cálculo de la Fracción de Eyección del VI (FEVI) mediante el método Teichholz proporciona información sobre la función sistólica radial, y dada su fácil realización y reproducibilidad, es el parámetro de funcionalidad más utilizado en la práctica cardiológica habitual. Aunque las fibras radiales son las más implicadas en la función ventricular, su alteración es tardía (las fibras longitudinales y torsionales se afectan antes), por lo que al estudio de la FEVI se deben añadir otros parámetros de valoración más precoz (86).(85)

Los métodos que valoran la función sistólica longitudinal, por lo tanto, detectan alteraciones de forma más precoz, son el TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) para el ventrículo derecho, el MAPSE (Mitral Annular Plane Systolic Excursion) para el ventrículo izquierdo y el SAPSE (Septal Annular Plane Systolic Excursion) (Figura 17) (86–88).

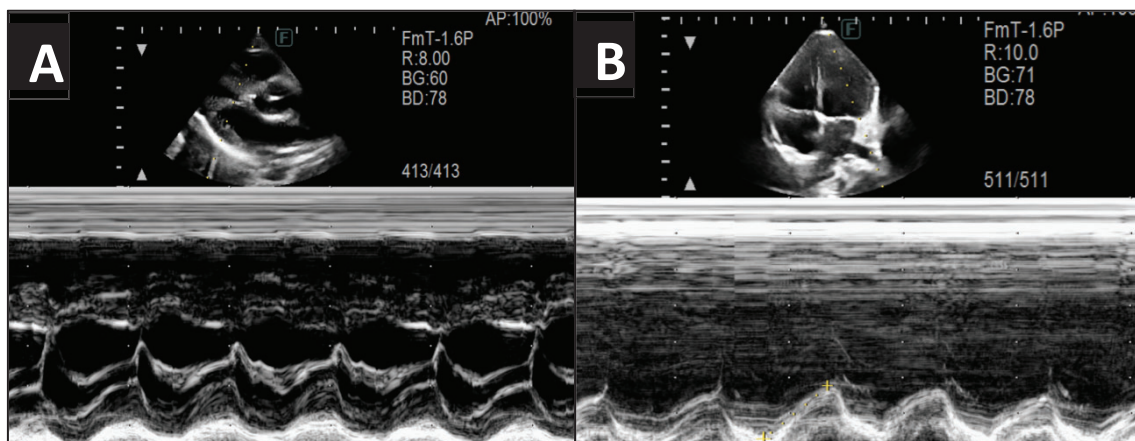


Fig. 17: Modo M. A) FE medida por Teichholz. B) MAPSE. Imágenes de modo M realizadas por la doctoranda

- DOPPLER ESPECTRAL (CONVENCIONAL)

El análisis de las señales de Doppler se utiliza para interpretar la función cardíaca de forma indirecta, valorando los flujos transvalvulares y vasculares con la medición de diferencias de velocidades (Doppler continuo o CW) o determinando la velocidad en un punto específico del flujo (Doppler pulsado o PW) (89).

Aunque también se utiliza en el estudio de la función cardíaca sistólica, su utilidad principal está en el estudio de la función diastólica. Para ello, se analizan las ondas de flujo transvalvular mitral o tricuspídeo: onda E en la diástole precoz, onda A en la contracción auricular (diástole tardía). Hay que tener en cuenta que en vida fetal el llenado ventricular depende de la contracción atrial, por lo que la onda A predomina sobre la E (patrón invertido, onda $E < A$), pasando ya en la primera semana a un patrón normal con un llenado pasivo predominante sobre la contracción atrial (onda $E > A$, aumento de la ratio E/A) (18).

La valoración del flujo atrioventricular en el recién nacido se encuentra limitada, tanto por la elevada frecuencia cardíaca neonatal, que condiciona a una frecuente fusión de ambas ondas de llenado ventricular, como por el hecho de que la onda E es sensible a los cambios en la precarga (89). A pesar de estas limitaciones, el estudio de las ondas diastólicas y la relación entre ellas aporta gran información sobre la funcionalidad diastólica a cualquier edad (Figura 18) (82,90).

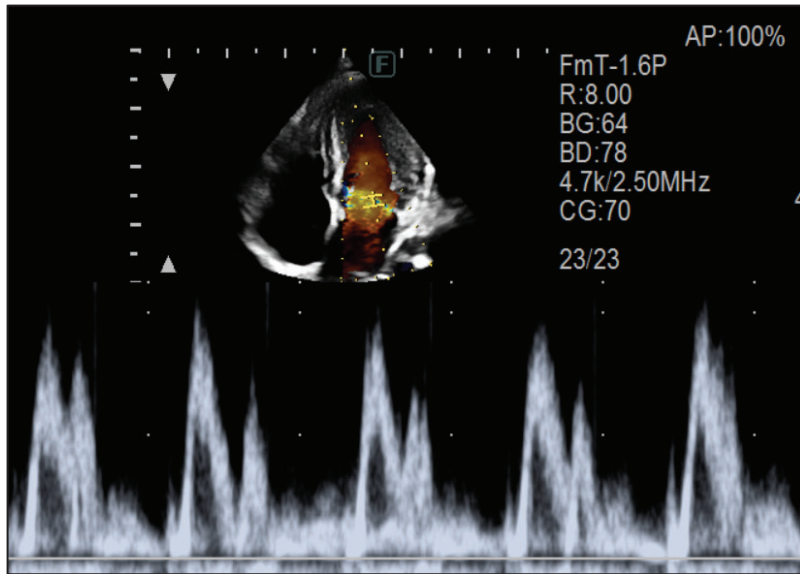


Fig. 18: Doppler transvalvular.

Imagen realizada por la doctoranda

Otra utilidad del Doppler pulsado es la valoración de la función diastólica del ventrículo izquierdo mediante el estudio del flujo venoso pulmonar. Los valores de referencia de las ondas S, D y A han sido validadas en niños mayores, pero en recién nacidos y lactantes existe una variación muy llamativa, y aunque es de utilidad en casos específicos, su uso en pediatría está limitado (90,91).

- DOPPLER PULSADO TISULAR (PW-TDI)

El PW-TDI es una herramienta ecocardiográfica robusta y reproducible, que permite una valoración de la función regional y global del corazón. El PW-TDI aplicado a nivel del miocardio anular (mitral o tricúspide), permite obtener ondas del movimiento miocárdico que corresponden a las observadas en el Doppler transvalvular espectral (e', a' y s') (80,92).

El PW-TDI no sufre la influencia de la precarga y la poscarga, y además en pacientes con frecuencias cardíacas elevadas no sufre la fusión de las ondas diastólicas (E y A) observada con el flujo transmitral (Figura 19) (93).

La principal desventaja del PW-TDI es que solo analiza la función longitudinal global, y es muy dependiente del ángulo de insonación, lo cual es especialmente importante en la evaluación de niños con CC, con una gran variabilidad de geometría ventricular (92,93).

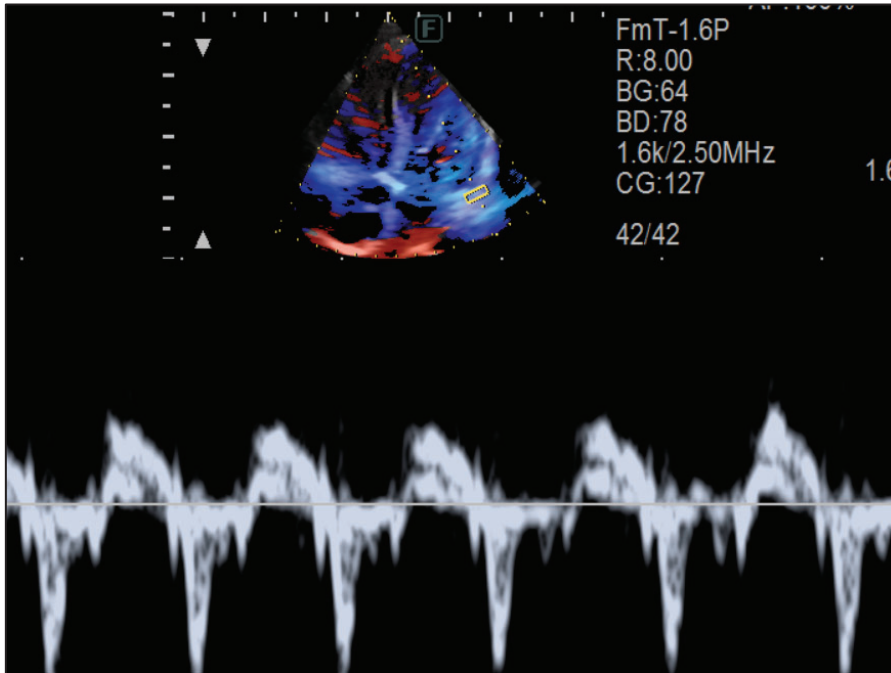


Fig. 19: TD-PW. Imagen realizada por la doctoranda

- **2D-SPECKLE TRACKING (ST)**

Permite el estudio funcional mediante el mapeo de áreas miocárdicas brillantes (*speckles*) y su seguimiento (*tracking*), analizando aspectos complejos de la función miocárdica como la torsión, rotación, translación, el *strain* (deformación miocárdica) y el *strain-rate* (SR) (Figura 20) (93,94).

Esta técnica tiene la ventaja de demostrar, de forma más precoz que con otras, ciertos cambios funcionales presentes en el remodelado cardiaco. La desventaja es que, al haber sido diseñada para corazones adultos, pacientes con edades pediátricas pueden no colaborar suficientemente en la adquisición de imágenes óptimas y con varios ciclos de adquisición; además, requiere de un análisis offline con un tiempo extra de estudio para obtención de resultados (95,96).

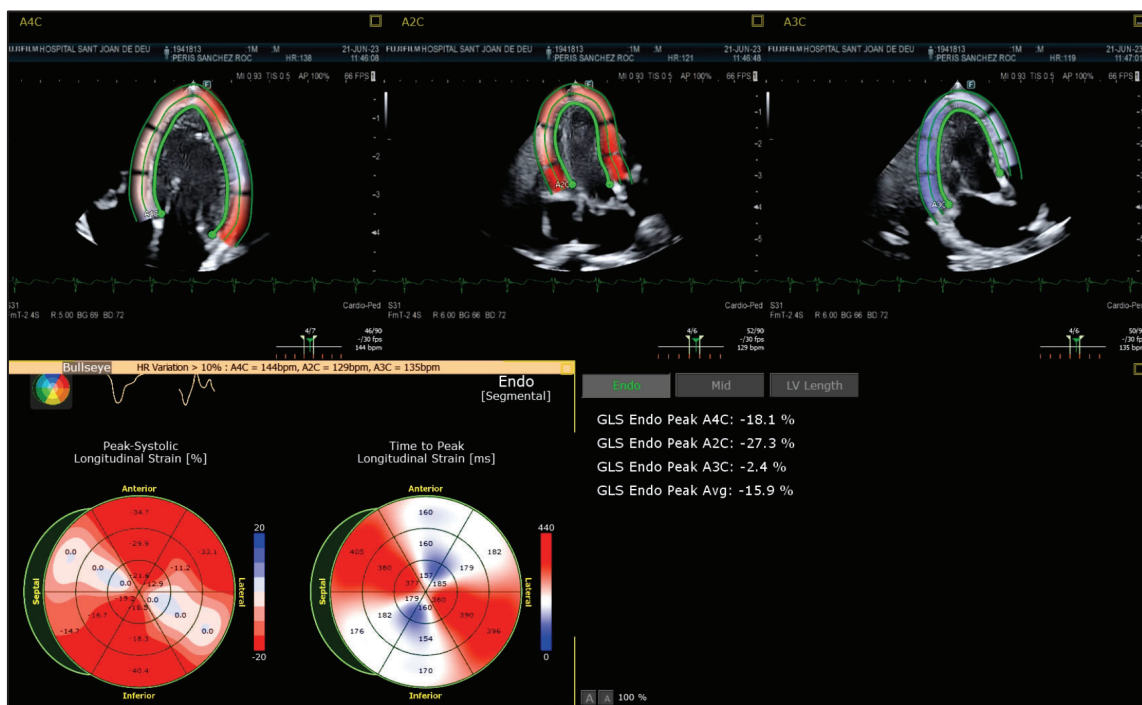


Fig. 20: 2D- Speckle tracking. Imagen adquirida por la doctoranda

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Este trabajo de investigación surge de la necesidad de ampliar los conocimientos sobre la utilidad de la ecocardiografía en las CC; en los últimos años se ha ampliado la tecnología disponible para el estudio funcional ecocardiográfico, con lo cual contamos con herramientas más avanzadas, pero aún poco utilizadas en niños.

Los pacientes afectados de cardiopatía congénita compleja presentan un remodelado cardiovascular subclínico que varía según el tipo de cardiopatía; Hemos elegido a la TGA como cardiopatía a estudiar, por la gran importancia que representa en la edad pediátrica, tanto por su incidencia elevada en edades neonatales, su alta exigencia en el manejo en todas las fases de su evolución, la complejidad de su anatomía pre y postquirúrgica, y los significativos cambios y avances en su manejo y tratamiento corrector.

En la actualidad, el estudio ecocardiográfico de las CC se centra más en el VI, sobre todo por el hecho de que soporta la presión sistémica, con su elaborado sistema de relajación y contracción. El VD, a su vez, con su anatomía peculiar en que las cámaras de entrada, cavidad y de salida se disponen geométricamente complicada para su estudio ecocardiográfico, reduce la cantidad de estudios realizados sobre el mismo. Esto, sumado a que su importancia es menos destacada, ya que soporta presiones inferiores (pulmonares) y que las cardiopatías en las que debe soportar presión sistémica son cada vez menos frecuentes, hace que el VD quede en un segundo plano, siendo el “olvidado” en muchos estudios de funcionalidad cardíaca (75,77,79). En relación con la TGA, los estudios que valoran el remodelado cardíaco son escasos, y en su mayoría realizados en adultos y en pacientes intervenidos con técnicas de corrección fisiológica (54,97,98). Estando ya la corrección anatómica establecida como técnica quirúrgica de elección, se hace evidente la necesidad de contar con más información sobre el estado funcional en dichos pacientes.

Es necesario, por lo tanto, que los cardiólogos pediátricos tengamos claro cuáles son los parámetros que pueden alterarse ya en vida fetal, cuáles se mantendrán en vida postnatal prequirúrgica, y cuáles persistirán alterados a pesar de la adecuada corrección anatómica. Esto nos dará una información valiosa para la toma de decisiones terapéuticas precoces y oportunas, que podrían conducir a su reversibilidad y una mejor calidad de vida.

LAS HIPÓTESIS DEL TRABAJO SON:

- 1) Los niños con TGA presentan un remodelado cardiovascular que puede observarse desde la vida prenatal.
- 2) Los niños con TGA sometidos a corrección anatómica (*switch* arterial) presentan un remodelado cardiovascular que puede observarse en el seguimiento postoperatorio a mediano plazo.
- 3) Los parámetros ecocardiográficos de funcionalidad cardíaca son herramientas útiles en la detección de los cambios funcionales en vida fetal, postnatal prequirúrgica, y también en niños con TGA ya intervenidos.

OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

6.1. PRINCIPAL

Demostrar alteraciones de la función cardiovascular mediante ecocardiografía en pacientes con TGA.

6.2. ESPECIFICOS

- 1) Estudiar la funcionalidad cardiovascular en la TGA en vida fetal y postnatal.
- 2) Comparar los parámetros ecocardiográficos de los pacientes con TGA con los de controles sanos, en vida fetal y postnatal.
- 3) Determinar los efectos del tratamiento quirúrgico sobre la morfología y la funcionalidad cardíaca en pacientes con TGA sometidos a cirugía correctora anatómica.

MATERIAL Y MÉTODOS, Y RESULTADOS

7. MATERIAL Y MÉTODOS, Y RESULTADOS

7.1. PRIMER ARTÍCULO:

Walter C, Soveral I, Bartrons J, Escobar MC, Carretero JM, Quirado L, Gómez O, Sánchez-de-Toledo J. Comprehensive Functional Echocardiographic Assessment of Transposition of the Great Arteries: From Fetus to Newborn. *Pediatric Cardiology*. 2020 April; 41(4):687-694.

SJR (Scimago Journal Rank) 2020: 0.646; Q2 en Cardiology and Cardiovascular Medicine.

RESUMEN DEL PRIMER ARTÍCULO

Estudio prospectivo observacional realizado en el Hospital Sant Joan de Déu, en el departamento de Cardiología Pediátrica y BCNatal, entre 2011 y 2018.

Se ha estudiado la morfología y funcionalidad en fetos y en neonatos con TGA en situación prequirúrgica, y se comparado con corazones normales.

Se han incluido a 21 fetos y a 21 neonatos antes de la corrección quirúrgica de la TGA, y se han comparado con 50 y 63 controles sanos respectivamente.

Los fetos se han examinado en el tercer trimestre y los neonatos tras las primeras 48 horas de vida.

Los hallazgos que hemos detectado en los corazones de los fetos con TGA respecto a los controles han sido los siguientes:

- Alargamiento global en las cuatro cavidades, con aumento en los índices de esfericidad: AI 1,78 versus 1,16, $p=0,022$; AD 1,17 versus 0,91, $p=0,035$; VI 2,42 versus 1,84, $p<0,001$; VD 1,97 versus 1,67, $p=0,017$.

- Aumento del área de la AD: 2,42 versus 1,84 cm², p= 0,022.
- Área ventricular derecha ligeramente mayor que la izquierda, pero sin significación estadística: índice de área ventricular de 1,23 versus 1,08 en los controles, p=0,150.
- Mayor diámetro en la válvula aórtica, 6,94 versus 5,56 mm, p=0,001. La válvula pulmonar no ha presentado diferencias respecto a los controles.
- Parámetros de funcionalidad derecha e izquierda elevados, tanto sistólica (onda s' tricuspídea 8,79 versus 7,65 cm/s, p=0,028; FEVI 71 versus 62,56 %, p=0,035) como diastólica (onda A tricuspídea 63,60 versus 55,92 cm/s, p=0,018; onda A mitral 56,47 versus 49,72 cm/s, p=0,009).
- Velocidad en arteria pulmonar aumentada (94 versus 70 cm/s, p<0,001). La velocidad aórtica no ha presentado diferencias.
- Gasto cardiaco aórtico aumentado: 662 versus 338 ml/min, p=0,001; el gasto pulmonar no ha presentado diferencias con los controles.
- Qp/Qs disminuido: 0,89 versus 1,26, p=0,005.

En la fase neonatal prequirúrgica, los corazones con TGA han presentado las siguientes características:

- Aumento de las cavidades derechas: en el área de la AD (3,1 versus 2,1 cm², p<0,001) y en el diámetro basal del VD (16,7 versus 14,7 mm, p=0,001), confiriendo al corazón un aspecto globuloso.
- Cavidades izquierdas con aumento del índice de excentricidad del VI (1,3 versus 1, p<0,001) adoptando una morfología característica en "forma de banana".
- Septo interventricular más engrosado (3,8 versus 3,2 mm, p<0,001).
- Válvula aórtica de mayor diámetro que la válvula pulmonar (9,2 versus 7,7 mm, p<0,001). La válvula pulmonar no ha demostrado diferencias respecto a los controles.

- Istmo aórtico más estrecho (4,7 versus 5,4 mm, $p=0,007$).
- Taquicardia sinusal, 149 versus 126 lpm (latidos por minuto), $p<0,001$.
- Parámetros de función biventricular elevados, tanto los de función sistólica (FAC VD 49 versus 29%, $p<0,001$; TAPSE 9,8 versus 8,7 mm, $p=0,037$; onda s' tricuspídea 7,7 versus 5,6 cm/s, $p<0,001$; FEVI 71 versus 63,7 %, $p<0,001$; s' mitral 6 versus 4,4 cm/s, $p<0,001$) como diastólica (onda E tricuspídea 88,1 versus 51 cm/s, $p<0,001$; onda A tricuspídea 71,8 versus 57,9 cm/s, $p<0,001$; e' tricuspídea 12,1 versus 7,8 cm/s, $p<0,001$; onda E mitral 91,3 versus 58,4 cm/s, $p<0,001$; onda A mitral 74,4 versus 50,6 cm/s, $p<0,001$; onda e' mitral 8,3 versus 6,8 cm/s, $p=0,003$; onda a' mitral 8 versus 6,5 cm/s, $p=0,016$).
- Velocidades más elevadas en las válvulas pulmonar y aórtica, 114 versus 81 cm/s, $p<0,001$, y 98 versus 75 cm/s, $p<0,001$, respectivamente.
- Gasto cardiaco elevado, tanto pulmonar (1.061 versus 738 ml/min, $p<0,001$) como aórtico (1,146 versus 685 ml/min, $p<0,001$), manteniendo el Qp/Qs sin cambio respecto a los controles sanos.



Comprehensive Functional Echocardiographic Assessment of Transposition of the Great Arteries: From Fetus to Newborn

Carin Walter¹ · Iris Soveral² · Joaquim Bartrons¹ · María Clara Escobar¹ · Juan Manuel Carretero¹ · Laura Quirado² · Olga Gómez² · Joan Sánchez-de-Toledo¹

Received: 30 August 2019 / Accepted: 17 December 2019 / Published online: 10 January 2020
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

Abstract

To improve the understanding of the pathophysiology of transposition of the great arteries with intact ventricular septum (TGA/IVS) and the cardiac remodeling occurring from fetal to neonatal life, we performed a morphometric and functional echocardiographic assessment in fetuses and newborns. This was a prospective case-control study performed in a tertiary referral center, which included fetuses and newborns with a diagnosis of TGA/IVS between 2011 and 2018. Morphometry and systolic and diastolic function parameters were compared with age and body surface-matched healthy controls. Twenty-one TGA/IVS patients were included during the study period and morphometric and functional echocardiographic data were recorded. TGA/IVS patients showed morphometric and functional changes of increased overall volume and output, predominantly in the aortic component from fetus to newborn, probably due to compensatory mechanisms secondary to brain hypoxia.

Keywords Transposition of great arteries · Congenital heart disease · Echocardiography · Pulmonary hypertension

Introduction

Transposition of the great arteries (TGA) is the most common cyanotic congenital heart disease (CHD) in newborns, with an incidence of 0.2–0.4 per 1000 live births [1–6], nearly half of the cases are TGA with intact ventricular septum (IVS) [7]. Over the last two decades, due to the advances in surgical techniques, improvements in neonatal care and a better prenatal diagnosis, results on TGA/IVS have achieved survival rates of up to 90% at 15 years of age [5, 8–12]. However, there are some conditions associated with a poorer prognosis in such patients [1, 3, 13–20]. These structural and functional changes, also known as

cardiovascular remodeling, can be studied by new echocardiographic techniques [2, 3].

The morphometric and functional pattern associated with TGA in the fetal and early neonatal period has not been fully described. This information could be of high relevance to correlate the findings with medium/long-term prognosis [4, 5]. In this study we aim to 1) describe early neonatal cardiovascular remodeling by echocardiography in 21 newborns with TGA/IVS compared to 50 healthy controls, 2) compare neonatal to fetal echocardiographic changes.

Materials and Methods

This was a prospective observational study performed at the Hospital Sant Joan de Déu (Pediatric Cardiology Department and BCNatal) in Barcelona, which is a tertiary referral center for fetal and pediatric CHD.

Fetal and sequential neonatal evaluations were performed between 2011 and 2018. Fetuses and newborns with a diagnosis of TGA (conotruncal abnormality in which there is a situs solitus with atrioventricular concordance and ventriculo-arterial discordance), without other cardiac anomalies, were included in the study.

✉ Olga Gómez
ogomez@clinic.cat

¹ Pediatric Cardiology, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

² Fetal I+D Fetal Medicine Research Center, BCNatal –Barcelona Center for Maternal–Fetal and Neonatal Medicine (Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu), Institut Clínic de Ginecologia Obstetrícia i Neonatologia, Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer, Universitat de Barcelona, Centre for Biomedical Research On Rare Diseases (CIBER-ER), Sabino de Arana street 1, 08028 Barcelona, Spain

Patients with chromosomal or other genetic anomalies as well as those with other major cardiac anomalies, preterm delivery, or small weight for gestational age were excluded from the study. Fetal data were recovered from retrospective echocardiographic evaluations performed in the third gestational trimester by specialists from the Fetal Cardiology Department, and compared with healthy gestational age-matched controls (± 1 week). Gestational age was calculated based on the crown–rump length obtained at first trimester ultrasound. Perinatal characteristics were collected from interviews and revision of medical records. The study was approved by the institutional Ethics Committee and written informed consent was obtained in all pregnancies from the parents or legal guardians of the patients included.

Neonatal cases were compared with body surface-matched controls ($\pm 0.01 \text{ m}^2$) recruited during the same study period, from healthy newborns with no known maternal or gestational conditions potentially affecting cardiovascular remodeling. Early neonatal echocardiography was performed by experienced pediatric cardiologists between 48 and 96 h after birth.

Clinical characteristics such as gestational age at birth, delivery, Apgar score, umbilical artery pH, newborn’s anthropometric data (weight, body surface according to the Dubois formula), co-morbidities, and gestational/neonatal complications were recorded.

Fetal echocardiographic data were recovered from examinations using a Siemens Sonoline Antares (Siemens Medical Systems, Malvern, PA, USA) with a curved-array 2–6 MHz and 2–10 MHz transducer. All newborns underwent echocardiography using an iE33 XMatrix (Philips Ultrasound, Bothell, WA) with X5–1 and/or S8–3 transducers, recording images and videos from echo planes recommended in the international guidelines to assess cardiac structural and functional parameters.

Cardiac morphometric measurements included cardiothoracic ratio, cardiac right/left, atrial/ventricular and longitudinal/transversal (valvular, basal, and mid-transverse) diameters, atrial and ventricular area and volume, ventricular sphericity indexes, septal/lateral wall thicknesses, wall

thickness asymmetry, and relative wall thickness. Right-to-left ratios were calculated dividing right by left measurements (basal and mid-transverse ventricular diameters, pulmonary and aortic valve diameters, and free ventricular wall thickness). Systolic function included heart rate, LV shortening fraction (SF) and ejection fraction (EF), RV fractional area change (FAC), right and left stroke volumes (SV) and cardiac output (CO), tricuspid and mitral annular-plane systolic excursion (TAPSE, SAPSE, and MAPSE, respectively), peak systolic myocardial velocities (s), right and left ejection time, and isovolumetric contraction time. Diastolic function was assessed by ventricular inflow peak velocities in early diastole (E) and atrial contraction (A), E/A ratio and ventricular inflow timings, peak tricuspid and mitral valve annular velocity in early diastole (e') and atrial contraction (a'), early diastolic velocity ratio (E/ e'), and isovolumetric relaxation time. Neonatal examination was performed while patients were resting quietly or asleep.

Data were analyzed using the IBM SPSS Statistics 23 statistical package. Kolgorov–Smirnov test of normality was performed for continuous variables. Comparisons were performed using Student’s t test for normally distributed variables and non-parametric tests (Mann–Whitney U or Wilcoxon W) for those not following a normal distribution, as appropriate. For simplicity, all continuous variables are presented as mean (standard deviation). Categorical variables are presented as percentages and groups were compared using chi-square test.

Results

Fetal Results

The fetal population consisted of 21 patients with TGA/IVS and 50 healthy controls. The groups were similar in gestational age/estimated fetal weight at the time of examination. Baseline and fetal characteristics of both groups are described in Table 1. No cases of gestational diabetes, preeclampsia, or other congenital malformations were

Table 1 Baseline and clinical characteristics of fetal study population

Fetal	TGA/IVS (n=21)	Controls (n=50)	p value
Gestational age at scan (weeks)	31.34 \pm 4.10	32.28 \pm 3.5	0.772
Umbilical artery PI	1.07 \pm 0.25	0.99 \pm 0.21	0.245
Median cerebral artery PI	2.34 \pm 0.45	1.97 \pm 0.43	0.005*
Median cerebral artery peak systolic velocity	49.90 \pm 10.27	49.25 \pm 13.58	0.879
Cerebro-placental ratio	2.26 \pm 0.67	2.08 \pm 0.56	0.334
DV PI	0.49 \pm 0.18	0.51 \pm 0.14	0.660

Data shown as mean \pm SD. *Indicates statistically significant differences between groups
DV ductus venosus, PI pulsatility index

observed. Fetal echocardiographic data are summarized in Table 2. Compared to controls, fetuses with TGA/IVS had similar global area but more elongated hearts (LA sphericity 1.78 ± 0.22 versus 1.16 ± 0.23 , $p = 0.022$; RA sphericity 1.17 ± 0.02 versus 0.91 ± 0.15 , $p = 0.035$; LV sphericity 2.42 ± 0.47 versus 1.85 ± 0.42 , $p < 0.001$; RV sphericity 1.97 ± 0.38 versus 1.67 ± 0.33 , $p = 0.017$), with a decreased left ventricle (LV) wall thickness (septum 3.02 ± 0.92 versus

Table 2 Fetal echocardiography results in the study populations

	TGA/IVS (n=21)	Controls (n=50)	p value
Heart rate (bpm)	140 ± 8	142 ± 10	0.427
Cardiac output			
Aorta (right) SV (ml)	4.74 ± 2.67	2.68 ± 1.36	< 0.001*
Aorta (right) VTI	11.56 ± 3	9.6 ± 2	0.013*
Aorta (right) CO (ml/min)	662 ± 370	388 ± 192	0.001*
Pulmonar(left) SV (ml)	3.71 ± 1.57	3.15 ± 1.50	0.127
Pulmonar(left) VTI	10.45 ± 2.64	9.81 ± 2.06	0.722
Pulmonar (left) CO (ml/min)	515 ± 213	454 ± 204	0.223
Qp/Qs ^a	0.89 ± 0.36	1.26 ± 0.50	0.005*
Morphometry			
RA area (cm ²)	2.42 ± 0.76	1.84 ± 0.73	0.022*
LA area (cm ²)	1.74 ± 0.54	1.70 ± 0.61	0.703
Righ/left ventricular area	1.23 ± 0.33	1.08 ± 0.38	0.150
RA sphericity ^b	1.17 ± 0.02	0.91 ± 0.15	0.035*
LA sphericity ^b	1.78 ± 0.22	1.16 ± 0.23	0.022*
RV basal sphericity ^b	1.97 ± 0.38	1.67 ± 0.33	0.017*
LV basal sphericity ^b	2.42 ± 0.47	1.85 ± 0.42	< 0.001*
Septal thickness	3.02 ± 0.92	3.49 ± 0.69	0.039*
LVPW diastole (mm)	3.02 ± 0.81	3.52 ± 0.79	0.035*
Relative left wall thickness ^c	0.55 ± 0.21	0.70 ± 0.22	0.008*
Aortic valve diameter (mm)	6.94 ± 1.44	5.56 ± 1.42	0.001*
Pulmonary valve diameter (mm)	6.61 ± 1.17	6.11 ± 1.52	0.185
Aortic/pulmonary valves ratio	1.1 ± 0.23	0.97 ± 0.15	0.001*
Right function			
Fractional area change (%)	27.36 ± 11.73	28.32 ± 11.06	0.742
Aortic velocity (cm/s)	81.6 ± 18	82.5 ± 14	0.836
S' (cm/s)	8.79 ± 1.94	7.65 ± 1.30	0.028*
E (cm/s)	45.56 ± 8.31	42.99 ± 8.27	0.164
A (cm/s)	63.60 ± 10.29	55.92 ± 10.78	0.018*
E/A	0.72 ± 0.08	0.79 ± 0.12	0.048*
Left function			
Simpson ejection fraction (%)	71.00 ± 14.29	62.56 ± 11.13	0.035*
Pulmonary velocity (cm/s)	94 ± 19	70 ± 14	< 0.001*
E (cm/s)	40.29 ± 6.44	38.25 ± 8.30	0.170
A (cm/s)	56.47 ± 7.31	49.72 ± 8.07	0.009*
E/A	0.71 ± 0.09	0.77 ± 0.12	0.163

Data shown as mean ± SD

CO cardiac output, LA left atrium, LV left ventricle, LVPW left ventricle posterior wall, bpm beats per minute, MPI myocardial performance index, IVS interventricular septum, RA right atrium, RV right ventricle, SV stroke volume, TGA/IVS transposition of the great arteries and intact ventricular septum, VTI velocity-time integral

* Indicates statistically significant differences between groups

^aQp/Qs calculated as ratio between pulmonary and systemic cardiac output (VTI × outflow tract area × HR)

^bSphericity: calculated as longitudinal/transverse diameters

^cRelative wall thickness: (end-diastolic septum thickness + end-diastolic posterior wall thickness) / end-diastolic mid-ventricular diameter

3.49 ± 0.69 mm, p = 0.039; posterior wall 3.02 ± 0.81 versus 3.52 ± 0.79 mm, p = 0.035). No clear ventricular dominance was observed (right/left ventricular area 1.23 ± 0.33 versus 1.08 ± 0.38, p = 0.150). Compared to controls, TGA/IVS fetuses aortic valves were bigger than the pulmonary valves (aortic/pulmonary valves ratio 1.1 ± 0.23 versus 0.97 ± 0.15, p = 0.001). Biventricular systolic function (tricuspid s' 8.79 ± 1.94 versus 7.65 ± 1.3 cm/s, p = 0.028; left Simpson's EF 71 ± 14.29 versus 62.56 ± 11.13%, p = 0.035) tended to be better and diastolic A wave velocities (tricuspid 63.60 ± 10.29 versus 55.92 ± 10.78 cm/s, p = 0.018; mitral 56.47 ± 7.31 versus 49.72 ± 8.07 cm/s, p = 0.009) were higher in fetuses with TGA/IVS. In these fetuses, the aortic cardiac output was increased, pulmonary velocities were increased too, but pulmonary cardiac output was similar

to controls resulting in lower QP/QS (0.89 versus 1.26, p = 0.005). Pulsatility index in middle cerebral artery was higher in TGA/IVS fetuses (Table 1).

Neonatal Results

The neonatal population consisted of 21 patients with a diagnosis of TGA/IVS, and 63 healthy controls. Both postnatal study groups were similar in terms of gestational age at birth, gender, weight, and body surface (Table 3). All newborns were full-term with normal birth weight. Cardiac morphometric differences between controls and TGA/IVS newborns are shown in Fig. 1. The echocardiographic morphometric and functional data after birth are summarized in Tables 4 and 5, respectively. Compared to controls, TGA/

Table 3 Baseline and clinical characteristics of neonatal study population

Neonatal	TGA/IVS (n=21)	Controls (n=63)	p value
Gestational age at delivery (weeks)	39 ± 1.6	39.5 ± 1.3	0.197
Gender (male)	13 (62%)	28 (44%)	0.166
5-min APGAR score < 7	1/21 (4.8%)	0	0.002*
UA pH < 7.1	1/21 (4.8%)	0	0.081
CPR at delivery	1/21 (4.8%)	0	0.081
Birthweight (grams)	3296 ± 472	3292 ± 382	0.990
Balloon atrioseptostomy BAS	16/21 (76.2%)	-	-
Treatment with PGE (days)	7.67 ± 5.5	-	-
Hemoglobin saturation pre-surgery (%)	83.7 ± 6.1	-	-
Age at surgery (days)	10.4 ± 5.8	-	-
Length of hospital stay (days)	35.7 ± 18.4	2.4 ± 2.9	< 0.001*

Data shown as mean ± SD

CPR cardiopulmonary resuscitation, PGE prostaglandin E1, TGA/IVS transposition of the great arteries and intact ventricular septum

* Indicates statistically significant differences between groups

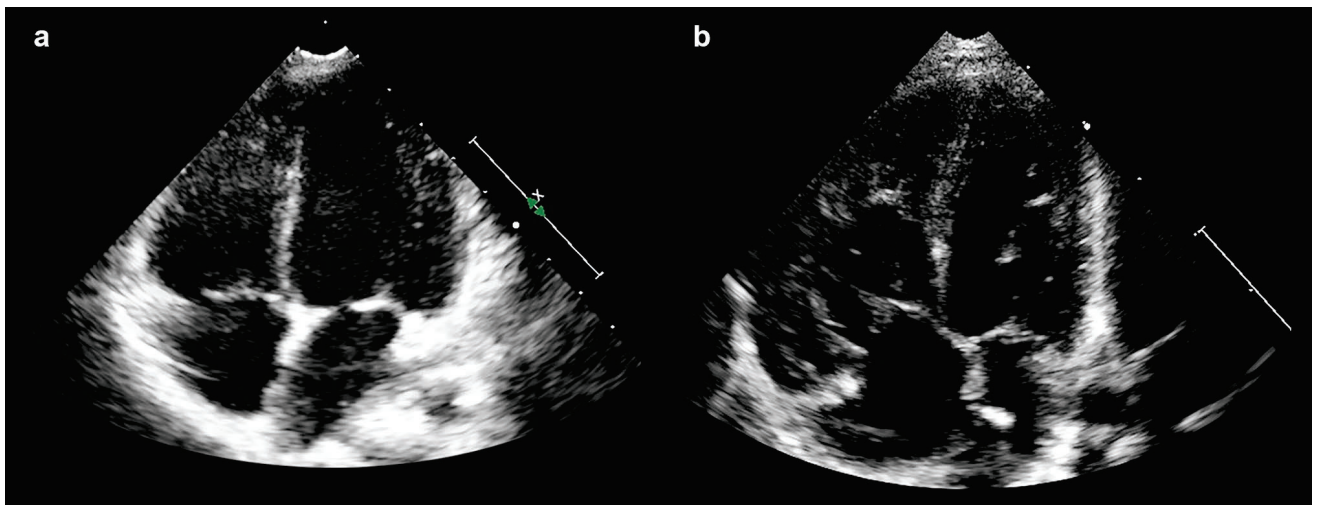


Fig. 1 a Normal newborn heart. b Morphometric cardiac changes in TGA/IVS newborn

Table 4 Neonatal echocardiographic morphometric results

Cavities dimensions	TGA/IVS (n=21)	Controls (n=63)	p value
RA area(cm ²)	3.1± 1.1	2.1± 0.4	<0.001*
RA sphericity ^a	1.05± 0.18	0.95± 0.2	0.057
LA area(cm ²)	2.6± 0.9	2.0± 0.4	<0.001*
LA sphericity ¹	1.3± 0.2	1± 0.19	<0.001*
RV diastolic area(cm ²)	3.2± 0.9	2.9± 0.5	0.064
RV basal diameter(mm)	16.7± 3	14.7± 1.7	0.001*
RV basal sphericity ^a	1.5± 0.34	1.7± 0.21	0.020*
LV diastolic area(cm ²)	3.4± 0.7	3.5± 0.6	0.716
LV anteroposterior diameter (mm)	19.3± 2.9	18.1± 2.3	0.193
LV lateroseptal diameter(mm)	15.4± 2.7	17.0± 1.9	0.034
LV excentricity Index	1.3± 0.15	1± 0.14	<0.001
IVS diastolic diameter(mm)	3.8± 0.85	3.2± 0.6	<0.001*
Relative left wall thickness ^b	0.43± 0.11	0.35± 0.10	0.002*
Aortic valve diameter(mm)	9.2± 0.9	7.7± 0.6	<0.001*
Aortic isthmus diameter (mm)	4.7± 1.2	5.4± 0.7	0.007*
Pulmonary valve diameter (mm)	7.9± 1	8.1± 0.6	0.144

Data shown as mean±SD

IVS interventricular septum, LA left atrium, LV left ventricle, PPHN persistent pulmonary hypertension, RA right atrium, RV right ventricle, TGA/IVS transposition of the great arteries and intact ventricular septum

* Indicates statistically significant differences between groups

^aSphericity: calculated as longitudinal/transverse diameters

^bRelative wall thickness calculated as: (end-diastolic septum thickness+end-diastolic posterior wall thickness)/end-diastolic mid-ventricular diameter

IVS cases showed larger hearts due to larger atriums with a globally large RA and an elongated LA. They also had an increased basal diameter in the RV without changes in longitudinal diameters, resulting in a lower sphericity index. Within the LV the lateroseptal diameter was lower in TGA/IVS resulting in an increased eccentricity index (1.3± 0.15 versus 1± 0.14, $p < 0.001$). The interventricular septum was thicker (diastolic 3.8± 0.85 versus 3.2± 0.6mm, $p < 0.001$; systolic 5.3± 1.6 versus 4.1± 0.8mm, $p = 0.025$). Compared to controls, patients with TGA/IVS showed bigger aortic valves (9.2± 0.9 versus 7.7± 0.6mm, $p < 0.001$) but smaller isthmuses (4.7± 1.2 versus 5.4± 0.7mm, $p < 0.001$). On the contrary, the pulmonary valve was not enlarged, resulting in an increased aortic-to-pulmonary ratio (1.1± versus 0.9±, $p < 0.001$). These morphological changes were associated with an increased global systolic and diastolic biventricular cardiac function and an increased heart rate. In both ventricles we observed higher systolic values. In the RV the circumferential (FAC 49± 7 versus 29± 23%, $p < 0.001$), and longitudinal systolic functions (TAPSE 9.8± 2.9 versus 8.7± 1.7mm, $p = 0.037$; RV s' 7.7± 1.8 versus 5.6± 1.5cm/s, $p < 0.001$) were higher. In the LV the circumferential and longitudinal functions were higher as well (Simpson EF 71.8± 8.2 versus 63.7± 8.4%, $p < 0.001$; lateral s' 6± 1.7 versus 4.4± 1.1cm/s, $p < 0.001$; and pulmonary velocity 114± 33 versus 81± 12cm/s, $p < 0.001$).

These patients also showed higher diastolic velocities. In postnatal TGA/IVS both aortic and pulmonary cardiac output were increased, resulting in a similar QP/QS to the controls (1.1 versus 0.95, $p = 0.884$).

From a clinical standpoint, PGE was begun immediately after birth in all TGA/IVS patients. Balloon atrioseptostomy (BAS) was performed in 16 patients (76%), and the mean hemoglobin saturation before surgery was 83.7%. One patient had a low umbilical artery pH (≤ 7.1), 5 min Apgar was low (< 7) and CPR was needed.

Discussion

To better understand cardiac remodeling in TGA/IVS we studied and compared fetal and early neonatal echocardiographic findings.

Our findings reveal that TGA/IVS fetuses and neonates have morphometric and functional echocardiographic features showing more elongated hearts with higher systemic cardiac output during fetal life that carry on into the postnatal period.

There were mild morphometric changes seen in fetuses without the left ventricular dominance previously described by Blanc et al. [13], but consistent with his observations, we found an elevation in pulmonary velocities. This finding

Table 5 Neonatal echocardiography functional results

	TGA/IVS (n=21)	Controls (n=63)	p value
Heart rate (bpm)	149± 13.9	126± 18	< 0.001*
Cardiac output			
Aortic (right) VTI (cm)	12.6± 4.1	11.4± 2.4	0.105
Aortic (right) CO (ml/min)	1146± 436	685± 225	< 0.001*
Aortic (right) CI (L/min/m ²)	3.89± 2.75	2.88± 1.2	0.024*
Pulmonary(left) VTI (cm)	14.6± 4.9	11.4± 2.4	< 0.001*
Pulmonary (left) CO (ml/min)	1061± 330	738± 195	< 0.001*
Pulmonary (left) CI (l/min/m ²)	3.6± 2.4	3.2± 1.0	0.281
Qp/Qs ^a	1.1± 0.7	0.95± 0.3	0.884
RV function			
FAC (%)	49± 7	29± 23	< 0.001*
TAPSE (mm)	9.8± 2.9	8.7± 1.7	0.037*
s' (cm/s)	7.7± 1.8	5.6± 1.5	< 0.001*
IVC time(ms)	38± 13	45± 15	0.043*
ET correctedby Heart Rate b	0.45± 0.05	0.41± 0.09	0.041*
Aortic velocity (cm/s)	98± 25	75± 15	< 0.001*
Tricuspid E (cm/s)	88.1± 29.3	51± 14.9	< 0.001*
Tricuspid A (cm/s)	71.8± 22.1	57.9± 13.2	< 0.001*
Tricuspid E/A	1.2± 0.5	0.9± 0.3	0.026*
e' (cm/s)	12.1± 5.4	7.8± 2.6	< 0.001*
a' (cm/s)	10.5± 3.5	8.9± 2.4	0.045*
IVR time(ms)	44.7± 11	45.4± 15	0.882
MPI ^c	0.46± 0.11	0.45± 0.13	0.869
E/e'	8± 3.2	6.9± 2.6	0.214
LV function			
SF (%)	42.2± 9.1	37.8± 6.7	0.020*
SimpsonEF (%)	71.8± 8.2	63.7± 8.4	0.001*
MAPSE (mm)	6.4± 1.5	6± 1.4	0.391
Lateral s' (cm/s)	6± 1.7	4.4± 1.1	< 0.001*
Lateral IVC time(ms)	45.1± 15.9	51.1± 12.3	0.120
Lateral ET correctedby HR ^b	0.41± 0.06	0.37± 0.08	0.063
VFC ^d	0.26± 0.06	0.20± 0.06	0.001*
Pulmonary velocity (cm/s)	114± 33	81± 12	< 0.001*
SAPSE (mm)	6.3± 2.3	5.3± 1.2	0.024*
Septal s' (cm/s)	5.3± 1.9	4.1± 0.8	< 0.001*
Septal IVC time(ms)	41± 12.4	50± 11.7	0.005*
Mitral E (cm/s)	91.3± 26	58.4± 15.5	< 0.001*
Mitral A (cm/s)	74.4± 19.2	50.6± 13.5	< 0.001*
Mitral E/A	1.3± 0.5	1.2± 0.3	0.397
Lateral e' (cm/s)	8.3± 2.4	6.8± 1.8	0.003*
Lateral a' (cm/s)	8± 3.6	6.5± 1.9	0.016*
Lateral IVR time(ms)	49.7± 23.4	54.4± 12.4	0.163
LateralMPI c	0.59± 0.2	0.59± 0.14	0.630
Septal e' (cm/s)	6.4± 2.8	5.1± 1.3	0.012*
Septal a' (cm/s)	7.3± 3.6	5.8± 1.4	0.005*
Septal IVR time(ms)	44.1± 11	49.7± 11.8	0.030*

Table 5 (continued)

	TGA/IVS (n=21)	Controls (n=63)	p value
SeptalMPI c	0.51± 0.17	0.54± 0.14	0.629
E/e'	11.7± 4	9.1± 3.2	0.009*

Data shown as mean±SD

bpm Beats per minute, CO cardiac output, CI cardiac index, EF ejection fraction, ET ejection time, FAC fractional area change, IVC isovolumetric contraction, IVR isovolumetric relaxation, LV left ventricle, MPI myocardial performance index, RV right ventricle, SF shortening fraction, TGA/IVS transposition of the great arteries and intact ventricular septum, VFC velocity of circumferential fiber shortening, VTI velocity-time integral

* Indicates statistically significant differences between groups

^aQp/Qs calculated as ratio between pulmonary and systemic cardiac output (VTI × outflow tract area × HR)

^bET corrected by HR (heart rate) calculated as ET/total cardiac cycle duration

^cMPI calculated as (IVCT + IVRT)/ET

^dVFC: calculate as SF/ET

could be related to the higher PaO₂ content of the blood that crosses the foramen ovale to the pulmonary microvasculature and produces vasodilation and consecutive higher pulmonary velocities. This situation decreases the ductal flow and elevates the pulmonary venous return to the left atrium with secondary higher left atrium pressures that hinders the foramen ovale flow, which normalizes the left cardiac output [3, 5–9]. Moreover, probably due to compensatory mechanisms secondary to brain hypoxia, there was an elevation in aortic VTI [10], in addition to the increased aortic valve diameter which seems to be secondary to anatomic changes observed in conotruncal cardiopathies [4], and contributes to the higher right cardiac output. The elevation in global output volumes in TGA/IVS produces biventricular elevation in function parameters, both in systole and diastole, especially on the right side.

The observed changes became more evident after birth, due to the sudden exposure to the non-physiologic postnatal hypoxia situation. The postnatal decrease in pulmonary resistances, however, balances the overall cardiac output.

Most patients were clinically stable after birth. The adaptive changes due to the hypoxia were remarkable at 48 h of life, with compensatory tachycardia, larger cavities, increased global function, and overall increased cardiac output. The RV being exposed to systemic vascular resistance produces early remodeling of the right-sided cavities, with a global right atrium enlargement and a change in ventricular shape, which becomes spherical. This spherical right ventricle and the thicker interventricular septum compress the left ventricle in the lateroseptal diameter. The decrease in pulmonary resistances increases pulmonary output. Moreover, the patients showed larger aortic valves and higher aortic output, which equalizes cardiac outputs in postnatal life. In order to manage higher volumes and pressures, both sides increase their systo-diastolic function. Another anatomic

difference detected was the smaller isthmuses in TGA/IVS, which made it a real challenge to differentiate normal aorta from real aortic coarctation.

In conclusion, TGA/IVS patients show morphometric and functional changes of increased overall volume and output predominantly in the aortic component from fetus to newborn, probably due to compensatory mechanisms secondary to brain hypoxia. We describe for the first time morphometric and functional changes associated with TGA/IVS in neonatal pre-surgical period and compare them with the changes observed in fetal life. Our data provide new insights with respect to our current knowledge of TGA/IVS.

We recognize that the relatively small number of patients, both in the postnatal and fetal periods, might have limited the power to detect subtle cardiac dysfunction. Moreover, the variables assessed in our study provide only an estimation of ventricular shape and function. Finally, different ultrasound machines were used for fetal and neonatal echocardiographic assessment, which precludes direct comparison between prenatal and postnatal values.

Funding Research reported in this publication was supported by the Erasmus+ Programme of the European Union (Framework Agreement number: 2013–0040). This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein. Additionally, the research leading to these results has received funding from Hospital Clinic de Barcelona (Ajut Josep Font, Barcelona, Spain), “la Caixa” Foundation (LCF/PR/GN14/10270005, LCF/PR/GN18/10310003), the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), (PI14/00226, PI15/00263, PI15/00130, INT16/00168, PI17/00675) included in the National Plan I+D+I, and the European Regional Development Fund (ERDF) program “A way to make Europe”, the Cerebra Foundation for the Brain Injured Child (Carmarthen, Wales, UK), and AGAUR 2017 SGR Grant No. 1531.L.G–O has received a Grant from FI AGAUR (2016FI–B01184).

Conflict of interest All authors declare that they have non-financial interests.

References

- Patra S, Rama Sastry UM, Mahimaiha J, Subramanian AP, Shankarappa RK, Nanjappa MC (2015) Spectrum of cyanotic congenital heart disease diagnosed by echocardiographic evaluation in patients attending paediatric cardiology clinic of a tertiary cardiac care centre. *Cardiol Young* 25(5):861–867
- Paladini D, Volpe P, Sglavo G, Vassallo M, De Robertis V, Marasini M, Russo MG (2008) Transposition of the great arteries in the fetus: assessment of the spatial relationships of the arterial trunks by four-dimensional echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31(3):271–276
- Tuo G, Paladini D, Montobbio G, Volpe P, Cheli M, Calevo MG, Marasini M (2017) Prenatal echocardiographic assessment of foramen ovale appearance in fetuses with D-transposition of the great arteries and impact on neonatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 42(1):48–56
- Öner T, Özdemir R, Güven B, Yilmazer MM, Doksöz Ö, Meşe T, Tavlı V (2016) Evaluation of myocardial function in pediatric patients with transposition of great arteries after arterial switch operation. *Anatol J Cardiol* 16(1):55–61
- Li YF, Zhou KY, Fang J, Wang C, Hua YM, Mu DZ (2016) Efficacy of prenatal diagnosis of major congenital heart disease on perinatal management and perioperative mortality: a meta-analysis. *World J Pediatr* 12(3):298–307
- Hoffman JL, Kaplan S (1990) The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 39(12):1890–1900
- Teitel D (2016) Recognition of undiagnosed neonatal heart disease. *Clin Perinatol* 43(1):81–98
- Masutani S, Seki M, Taketazu M, Senzaki H (2009) Successful management of the persistent pulmonary hypertension of the newborn with transposition of the great arteries by restricted patency of the ductus arteriosus: a simple and rational novel strategy. *Pediatr Cardiol* 30(7):1003–1005
- Hung JH, Huang PT, Weng ZC, Chen CY, Chao KC, Yang MJ, Hung J (2008) Prenatal diagnosis of dextrotransposition of the great arteries. *J Chin Med Assoc* 71(10):541–545
- Escobar-Diaz MC, Freud LR, Bueno A, Brown DW, Friedman KG, Schidlow D, Emani S, Del Nido PJ, Tworetzky W (2015) Prenatal diagnosis of transposition of the great arteries over a 20-year period: improved but imperfect. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45(6):678–682
- Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermon L, Le Bidois J, Aggoun Y, Acar P, Villain E, Kachaner J, Sidi D (1999) Prenatal diagnosis of transposition of great vessels reduces neonatal morbidity and mortality. *Arch Mal Coeur Vaiss* 92(5):637–640
- Martins P, Castela E (2008) Transposition of the great arteries. *Orphanet J Rare Dis* 3:27
- Blanc J, Fouron JC, Sonesson SE, Raboisson MJ, Huggoni, Gendron R, Berger A, Brisebois S (2016) Ventricular outputs, central blood flow distribution and flow pattern through the aortic isthmus of fetuses with simple transposition of the great arteries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 95(6):629–634
- Mukherjee D, Lindsay M, Zhang Y, Lardaro T, Osen H, Chang DC, Brenner JL, Abdullah F (2010) Analysis of 8681 neonates with transposition of the great arteries: outcomes with and without Rashkind balloon atrial septostomy. *Cardiol Young* 20(4):373–380
- Gu X, Zhang Y, Han J, Liu X, Ge S, He Y (2018) Isolated premature restriction or closure of foramen ovale in fetuses: echocardiographic characteristics and outcome. *Echocardiography* 35:1189–1195
- McQuillen PS, Hamrick SE, Perez MJ, Barkovich AJ, Glidden DV, Karl TR, Teitel D, Miller SP (2006) Balloon atrial septostomy is associated with preoperative stroke in neonates with transposition of the great arteries. *Circulation* 113(2):280–285
- Skinner J, Hornung T, Rumball E (2008) Transposition of the great arteries: from fetus to adult. *Heart* 94(9):1227–1235
- Freed DH, Robertson CM, Sauve RS, Joffe AR, Rebeyka IM, Ross DB, Dyck JD (2006) Western Canadian Complex Pediatric Therapies Project Follow-up Group: Intermediate-term outcomes of the arterial switch operation for transposition of great arteries in neonates: alive but well? *J Thorac Cardiovasc Surg* 132(4):845–852
- Oxenius A, Hug MI, Dodge-Khatami A, Cavigelli-Brunner A, Bauersfeld U, Balmer C (2010) Do predictors exist for a successful withdrawal of preoperative prostaglandin E(1) from neonates with d-transposition of the great arteries and intact ventricular septum? *Pediatr Cardiol* 31(8):1198–1202
- Beattie LM, McLeod KA (2009) Prostaglandin E2 after septostomy for simple transposition (2009). *Pediatr Cardiol* 30(4):447–451
- Rodriguez-Guerineau L, Perez-Cruz M, Gomez Roig MD, Cambra FJ, Carretero J, Prada F, Gómez O, Crispi F, Bartrons J (2018) Cardiovascular adaptation to extrauterine life after intrauterine growth restriction. *Cardiol Young* 28(2):284–291
- Guirado L, Crispi F, Masoller N, Bennasar M, Marimon E, Carretero J, Gratacós E, Martínez JM, Friedberg MK, Gómez O (2018) Biventricular impact of mild to moderate fetal pulmonary valve stenosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 51(3):349–356
- Godfrey ME, Friedman KG, Drogosz M, Rudolph AM, Tworetzky W (2017) Cardiac output and blood flow redistribution in fetuses with D-loop transposition of the great arteries and intact ventricular septum: insights into pathophysiology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 50(5):612–617
- Porayette P, van Amerom JF, Yoo SJ, Jaeggi E, Macgowan CK, Seed M (2015) MRI shows limited mixing between systemic and pulmonary circulations in foetal transposition of the great arteries: a potential cause of in utero pulmonary vascular disease. *Cardiol Young* 25(4):737–744
- Vaujois L, Boucoiran I, Preuss C, Brassard M, Houde C, Fouron JC, Raboisson MJ (2017) Relationship between interatrial communication, ductus arteriosus, and pulmonary flow patterns in fetuses with transposition of the great arteries: prediction of neonatal desaturation. *Cardiol Young* 27(7):1280–1288
- Punn R, Silverman NH (2011) Fetal predictors of urgent balloon atrial septostomy in neonates with complete transposition. *J Am Soc Echocardiogr* 24(4):425–430
- Ishii Y, Inamura N, Kawazu Y, Kayatani F, Arakawa H (2013) 'l-shaped' sign in the upper mediastinum: a novel potential marker for antenatal diagnosis of D-transposition of the great arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(6):667–671
- Vigneswaran TV, Zidere V, Miller OI, Simpson JM, Sharland GK (2017) Usefulness of the prenatal echocardiogram in fetuses with isolated transposition of the great arteries to predict the need for balloon atrial septostomy. *Am J Cardiol* 119(9):1463–1467. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.01.017>
- Sallaam S, Natarajan G, Aggarwal S (2016) Persistent pulmonary hypertension of the newborn with D-transposition of the great arteries: management and prognosis. *Congenit Heart Dis* 11(3):239–244

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

7.2. SEGUNDO ARTÍCULO:

Walter CC, Escobar-Diaz MC, Cesar S, Garrido BAM, Sanchez-de-Toledo J. Functional and morphometric changes in children after neonatal arterial *switch* operation for transposition of the great arteries. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2022 September-December;15(5-6):447-452.

SJR (Scimago Journal Rank) 2022: 0.302; Q3 en Cardiology and Cardiovascular Medicine.

RESUMEN DEL SEGUNDO ARTÍCULO

Estudio observacional realizado en el departamento de Cardiología Pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu, entre 2018 y 2019.

Se ha descrito en este trabajo la morfología y funcionalidad cardiovascular en niños afectados de TGA intervenidos en etapa neonatal.

Se han estudiado 21 niños con edades promedio de 3,3 años de vida y se han comparado con 52 controles sanos.

Los corazones de los niños con TGA intervenidos de *switch* arterial han presentado las siguientes características ecocardiográficas:

- Morfología cardíaca de aspecto globuloso, con un VD acortado y ensanchado (índice de esfericidad basal 1,5 vs 1,8, $p=0,016$).
- Senos de Valsalva con un diámetro aumentado, 19,4 versus 17,3 mm, $p=0,001$.
- Parámetros de función sistólica con valores disminuidos, tanto en el VD (FAC VD 51 versus 61%, $p=0,006$; TAPSE 13 versus 20 mm, $p=0,001$; onda s' tricuspídea 7 versus 12 cm/s, $p=0,001$) como en el septo interventricular (SAPSE 9,3 versus 12 mm, $p=0,001$; onda s' septal 5 versus 7 cm/s, $p=0,001$) y en el VI (MAPSE 11,1 versus 13 mm, $p=0,001$;

VFC 0,154 versus 0,175, $p=0,006$). También la función diastólica con valores disminuidos en el análisis del PW-TDI (onda e' tricuspídea 12 versus 15 cm/s, $p=0,001$; onda a' tricuspídea 5,2 versus 10 cm/s, $p=0,001$; onda e' mitral 14 versus 16,8 cm/s, $p=0,017$; onda a' mitral 4 versus 7 cm/s, $p=0,001$) y aumentados en el análisis de la onda E transvalvular tricuspídea (82 versus 66 cm/s, $p=0,001$), lo cual ha resultado en una ratio E/e' aumentado (6,8 versus 4,4, $p=0,001$).

- Velocidad de flujo valvular pulmonar aumentada, 124 versus 82 cm/s, $p=0,001$.
- Estimación de la presión pulmonar sistólica sin cambios respecto a los controles.
- Análisis de 2D-ST con diferencias en la tensión longitudinal sistólica del VI en los segmentos apicales (-22,5 versus -29%, $p=0,005$). Los cambios observados en la tensión del VD no han alcanzado significación estadística.

ORIGINAL ARTICLE

Functional and morphometric changes in children after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries

Carin Cristina Walter^{1,2}, Maria Clara Escobar-Diaz^{1,2}, Sergi Cesar^{1,2}, Bosco Alejandro Moscoso Garrido³, Joan Sanchez-de-Toledo^{1,2,4}

¹Department of Pediatric Cardiology, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona, Spain, ²Cardiovascular Research Group, Sant Joan de Déu Research Institute, Barcelona, Spain, ³Department of Pediatric Cardiac Surgery, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona, Spain, ⁴Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, United States

ABSTRACT

- Background** : The increase in the survival of patients with D-Transposition of the great arteries (TGA) after arterial switch operation (ASO) has now turned our focus to the evaluation of mid and long-term outcomes. Although most patients are followed by conventional echocardiography, the study of cardiac functionality and morphometric parameters in children with TGA after ASO is scarce. The present study aims to describe the functional and morphometric echocardiographic changes in children after ASO.
- Methods** : We performed an observational study in patients aged 1–5 years with TGA who underwent neonatal ASO. Morphometric and functional echocardiographic parameters were analyzed in 21 patients and compared with 52 age-matched healthy controls.
- Results** : We found morphological and functional changes, especially in the right ventricle, which is more globular (right ventricle [RV] basal sphericity index 1.5 vs. 1.8, $P = 0.016$), and with a decreased systolic function compared to healthy controls (fractional area change 51 vs. 58%, $P = 0.006$; tricuspid annular plane systolic excursion 13 vs. 20 mm, $P = 0.001$; s' 7 vs. 12 cm/s, $P = 0.001$). In the speckle-tracking strain imaging, there was a decrease in the longitudinal deformation of the apical septal myocardium (–23% vs. –27%; $P = 0.005$). Preoperative systemic overload to the right ventricle could be an important factor in the origin of these changes.
- Conclusions** : In patients with TGA after ASO, there are morphometric and functional echocardiographic changes, such as globular form and decreased function, especially in the RV; the effect of these changes on long-term outcomes would require prospective follow-up studies.
- Keywords** : Arterial switch operation, cardiac function, right ventricle function, transposition of the great arteries

This is an open access journal, and articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as appropriate credit is given and the new creations are licensed under the identical terms.

For reprints contact: WKHLRPMedknow_reprints@wolterskluwer.com

How to cite this article: Walter CC, Escobar-Diaz MC, Cesar S, Garrido BA, Sanchez-de-Toledo J. Functional and morphometric changes in children after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Ann Pediatr Card* 2022;15:447-52.

Access this article online

Quick Response Code:



Website:

www.annalspc.com

DOI:

10.4103/apc.apc_46_22

Address for correspondence: Dr. Carin Cristina Walter, Department of Pediatric Cardiology, Sant Joan de Déu Hospital, Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

E-mail: cristina.walter@sjd.es

Submitted: 23-Mar-2022 Revised: 05-May-2022 Accepted: 04-Dec-2022 Published: 01-Mar-2023

INTRODUCTION

D-transposition of the great arteries (TGA) is the most common cyanotic congenital heart disease (CHD) in neonates characterized by ventriculoarterial discordance.^[1] Patients with TGA present at birth with cyanosis, and because blood circulates in two parallel circuits, the absence of a sufficient shunt can evolve into severe hypoxemia and shock.^[2] Since 1975, the arterial switch operation (ASO) has become the preferred surgical technique for TGA involving anatomical and physiologic repair. Advances in surgical techniques and perioperative management have dramatically reduced the mortality rates in patients with TGA after ASO.^[2-5] Although most of these patients remain asymptomatic, decreased exercise capacity,^[5-7] due to chronotropic impairment, coronary anomalies, or increased right ventricle (RV) pressure is a common feature in the long-term follow-up.^[8,9] The current challenge lies in identifying parameters which might predict long-term morbidity after ASO.

Many studies have focused on RV function after atrial switch operation, where the RV supports the systemic circulation and at long-term follow-up, they have found RV dysfunction and low exercise capacity, one of the most limiting factors in the quality of life.^[10-12] On the contrary, in the current post-ASO era, there is lesser focus on the echocardiographic assessment of RV after the ASO as opposed to the atrial switch operation.^[13-19] Detailed functional evaluation of both ventricles, especially the RV, is not routinely practiced at many centers.^[7,20-22]

The present study is a detailed morphometric and functional echocardiographic assessment of the right and left ventricles in infants and children, postneonatal ASO.

METHODS

This observational study was performed at the pediatric cardiology department of a tertiary referral center for pediatric CHD. Echocardiographic evaluations were conducted between 2018 and 2019.

We included 21 children, aged 1–5 years, diagnosed with simple TGA and treated with ASO who did not have any major complications during their hospital stay. The fact that our center is a referral hospital means that some patients, coming from other locations, have been operated on a few days late. Despite this, all underwent surgery in the 1st month of life.

We excluded patients with other cardiac malformations, extracardiac malformations, genetic abnormalities, prematurity, and low birth weight for gestational age. Patients with complications such as arrhythmias and pulmonary or systemic hypertension at follow-up were excluded from the study. All patients had a Technical Performance Score class 1 (no residual shunt, valvular or

coronary insufficiency, or other significant postsurgical sequelae).^[23] The cases were compared to 52 healthy controls, paired by age, gender, and body surface area.

The same echocardiography expert in CHD performed an echocardiographic evaluation on each patient without sedation. The echocardiographic images were recorded with the iE33 xMatrix (Philips Ultrasound, Bothell, WA) ultrasound, with the X5–1 transducer, using static images and videos recorded according to the international guidelines.^[24,25]

The following morphometric parameters were recorded by 2D and M-mode: transverse and longitudinal diameters of the right and left cavities, areas, volumes, parietal thickness, and vascular diameters. Sphericity indices and comparative ratios between right and left cavities were calculated. Measurements of semilunar valve rings were not included due to the structural shape alteration they suffer after the ASO and Lecompte maneuver. The study of cardiac functionality was made with 2D, M-mode, and Doppler, and the myocardial mechanics were evaluated using speckle-tracking echocardiography (STE). RV systolic function was studied by 2D for fractional area change (FAC) and with M-mode for tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE). Left ventricular (LV) systolic function was studied by 2D for ejection fraction (EF) (Simpson) and by M-mode for EF (Teichholz), shortening fraction (SF), and mitral annular plane systolic excursion (MAPSE). For both ventricles, the systolic function was studied with pulsed-wave tissue Doppler (PW-TD) for myocardial systolic peak (s') and isovolumic contraction time (IVCT), and with conventional pulsed Doppler for ejection time (ET) and pulmonary and aortic velocity. Velocity of the fractional myocardial circumference (VFC) was calculated as SF/ET. The diastolic function of both ventricles was analyzed with measurement of the E and A waves in transvalvular pulsed Doppler, the e' and a' waves, and isovolumic relaxation time (IVRT) in PW-TD, and the resulting E/A and E/ e' ratios. The function of the septum was studied in systole with measurement of septal annular plane systolic excursion (SAPSE), s' and IVCT, and in diastole measuring e' , a' , and IVRT, and E/ e' ratio. An STE was done, analyzing in the RV the longitudinal parameters of myocardial deformity, and in the LV both longitudinal and circumferential myocardial deformity, at basal and papillary muscle plane levels. To minimize the effect of respiratory changes and increase the reliability of the detected data, the average values of three consecutive cycles were used in Doppler and M-mode systolic excursion (TAPSE, MAPSE, and SAPSE) measurements. Offline analysis was performed using the Philips-specific QLAB version 10.7 program. The obtained parameters were compared with the available Z-scores.^[26-30] The data were analyzed using the IBM SPSS version 23 (Stata Corp, College Station, Texas, USA).

Continuous variables were analyzed with Kolmogorov-Smirnov normality test; normally distributed variables with the Student's *t*-test, nonparametric variables with Mann-Whitney U or Wilcoxon W, and categorical variables were compared with the Chi-square test and presented as percentages.

All procedures were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee (CEIC Fundació Sant Joan de Déu - PIC-83-15) and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants, for whom identifying information is included in the study.

RESULTS

Twenty-nine patients with simple TGA underwent ASO from 2015 to 2018 at our institution. Of those, 21 (62% male) had their surgery at a median age of 10 days (2-37) and were available for follow-up at a median age of 3.3 years (1.7-4.9) after ASO. The demographic characteristics are shown in Table 1. At follow-up, all TGA patients were asymptomatic, with a normal physical examination and without medication. Surgical characteristics are described in Table 2.

Morphometric echocardiographic evaluation detected differences between patients and controls [Table 3]. TGA patients had smaller left atrium (sphericity index 1.4 vs. 1.2, *P* = 0.048; volume 8.6 vs. 10.8 ml, *P* = 0.015), a more globular RV (basal sphericity index 1.5 vs. 1.8, *P* = 0.016), larger sinus of Valsalva (19.4 mm [Z-score 0.99] vs. 17.3 mm [Z-score - 0.22], *P* = 0.001), and smaller left pulmonary branches compared to

controls (7 mm [Z-score -1.18] vs. 8.3 mm [Z-score -0.4], *P* = 0.047).

Cardiac functionality studies revealed changes in systolic and diastolic parameters in both LV and RV [Tables 4 and 5] when compared with normal controls. The main difference was seen in RV systolic function that showed lower values of FAC and TAPSE (FAC 51 vs. 61%, *P* = 0.006; TAPSE 13 [Z-score - 3] vs. 20 mm [Z-score - 1.38], *P* = 0.001; *s'* 7 [Z-score - 2.3] vs. 12 cm/s [Z-score 0.17], *P* = 0.001), and higher outflow tract velocities (124 vs. 82 cm/s, *P* = 0.001). Of note, there was no increase in RV pressure documented in our cohort, according to the tricuspid regurgitation velocity measurements. Lower systolic performance was also identified within the evaluation of septal parameters (SAPSE 9.3 vs. 12 mm, *P* = 0.001; *s'* 5 [Z-score -2.52] vs. 7 cm/s [Z-score 0.09], *P* = 0.001; TCIV 74 vs. 60, *P* = 0.001). Although LV EF and SF were similar and within normal range, MAPSE and VFC were significantly lower (MAPSE 11.1 vs. 13 mm, *P* = 0.001; VFC 0.154 vs. 0.175, *P* = 0.006) in patients with TGA.

Diastolic functional parameters of TGA patients were different compared to controls. Compared with controls, TGA patients had lower PW-TD values (*e'* tricuspid 12 [Z-score -0.48] vs. 15 cm/s [Z-score 0.51], *P* = 0.001; *a'* 5.2 [Z-score -1.38] vs. 10 cm/s [Z-score 0.63], *P* = 0.001; *e'* lateral mitral 14 [Z-score -0.23] vs. 16.8 cm/s [Z-score 0.82], *P* = 0.017; *a'* lateral mitral 4 [Z-score - 1.22] vs. 7 cm/s [Z-score 0.71], *P* = 0.001), higher tricuspid Doppler velocities (E 82 vs. 66 cm/s, *P* = 0.001; A 56 vs. 46 cm/s, *P* = 0.004) and, increased E/*e'* ratio (6.8 vs. 4.4, *P* = 0.001).

STE evaluation showed a normal global strain in both ventricles [Table 6]. There was a decrease in longitudinal deformation of the apical septum (-22.5% vs. -29%; *P* = 0.005) compared to controls.

Table 1: Demographic characteristics of the study population

	TGA (n=21)	Controls (n=52)	P
Age	3.3 (1.6)	3.4 (1.3)	0.924
Weight (kg)	16 (4)	17 (3.7)	0.662
Body surface (m ²)	0.67 (0.15)	0.69 (0.11)	0.976
Gender, n (%)			
Male	13 (62)	34 (65)	0.779
Female	8 (38)	18 (35)	

Data shown as median (IQR). IQR: Interquartile range, TGA: Transposition of the great arteries

Table 2: Surgical characteristics

Demographic and surgical parameters	
Gender, n (%)	
Male	13 (62)
Female	8 (38)
Age at surgery (days)	10 (29)
CBP time (min)	125 (60)
Aortic cross-clamp time (min)	80 (50)
MV after surgery (days)	3 (4.5)

Data shown as median (IQR). CPB: Cardiopulmonary bypass, MV: Mechanical ventilation, IQR: Interquartile range

DISCUSSION

This study showed that in the medium-term echocardiographic follow-up after ASO, TGA patients present ventricular changes that are most evident in the RV, both in morphology (shortening and widening in shape) and functionality (lower systolic and diastolic values). Similar to previous reports, the study showed changes in longitudinal parameters and preserved circumferential parameters of systolic and diastolic function. Since the introduction of anatomical correction of TGA with the ASO, many studies have focused on cardiac function, especially on the LV. In a study performed three decades ago, Colan et al.^[31] in a large group of patients followed around 4 years after neonatal ASO, did not find evidence of abnormal systolic or diastolic left ventricular function with conventional

Table 3: Morphometric echocardiographic results

	TGA (n=21)	Z-score	Controls (n=52)	Z-score	P
RA sphericity	1.1 (0.17)		1 (0.14)		0.061
RV longitudinal diameter (mm)	45.5 (9.4)		47.6 (8.4)		0.292
RV basal diameter (mm)	29.5 (6.9)		26 (6.4)		0.073
RV basal sphericity	1.5 (0.32)		1.8 (0.27)		0.016
RV medial sphericity	2.4 (0.52)		2.6 (0.41)		0.255
RV diastolic area (cm ²)	8.9 (3.7)	-1.12	8.5 (3.7)	-1.31	0.631
LA longitudinal diameter (mm)	29.5 (4.2)	-1.16	30.1 (7.6)	-1.15	0.651
LA transverse diameter (mm)	21.5 (3.2)	-1.7	24 (3.7)	-0.8	0.002
LA sphericity	1.4 (0.24)		1.2 (0.21)		0.048
LA volumen (cm ³)	8.6 (3.2)	-1.23	10.8 (3.4)	-0.48	0.015
LV basal sphericity	1.7 (0.2)		1.7 (0.2)		0.227
LV medial sphericity	1.9 (0.4)		2 (0.3)		0.247
LV diastolic area (cm ²)	12.4 (3.2)	-1.34	13 (3.3)	-1.29	0.211
Sinus of Valsalva (mm)	19.4 (4)	0.99	17.3 (2.3)	-0.22	0.001
Right pulmonary branch (mm)	7 (2.2)	-2.05	8.3 (2)	-1.13	0.129
Left pulmonary branch (mm)	7 (2.1)	-1.18	8.5 (1.5)	-0.4	0.047
Diastolic interventricular septum (mm)	5.6 (1.4)	0.23	5.2 (1.3)	0.21	0.636
Diastolic LV posterior wall (mm)	5.6 (1.4)	1.1	5 (1.2)	0.43	0.125

Data shown as median (IQR). LA: Left atrium, LV: Left ventricle, RA: Right atrium, RV: Right ventricle, TGA: Transposition of the great arteries, IQR: Interquartile range

Table 4: Right ventricular systolic and diastolic functional parameters

	TGA (n=21)	Z-score	Controls (n=52)	Z-score	P
HR (bpm)	87 (26)	-1.3	97.5 (23.25)	-0.38	0.082
FAC (%)	51 (6)		61 (11)		0.006
TAPSE (mm)	13 (3)	-3	20 (4)	1.38	0.001
s' (cm/s)	7 (1)	-2.3	12 (2)	0.17	0.001
IVCT (ms)	77 (21)		69 (21)		0.058
ET	246 (34)		222 (32)		0.001
Pulmonary velocity (cm/s)	124 (48)		82 (12)		0.001
E (cm/s)	82 (10)		66 (18)		0.001
A (cm/s)	56 (25)		46 (11)		0.004
E/A	1.4 (0.2)		1.5 (0.3)		0.926
e' (cm/s)	12 (1.8)	-0.48	15 (2.7)	0.51	0.001
a' (cm/s)	5.2 (2.7)	-1.38	10 (3)	0.63	0.001
IVRT (ms)	53 (34)		63 (20)		0.508
E/e'	6.8 (1.6)		4.4 (1.3)		0.001

Data shown as median (IQR). TGA: Transposition of the Great Arteries, HR: Heart rate, bpm: Beats per minute, FAC: Fractional area change, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, IVCT: Isovolumetric contraction time, ET: Ejection time, IVRT: Isovolumetric relaxation time, IQR: Interquartile range

echocardiographic methods (hemodynamic and 2D, Doppler, and M-mode parameters). More recently, Klitsie et al.^[7] studied 20 patients with echocardiography and STE and found an initial decrease in LV performance that recovers to normal values within the 1st year after ASO. When they studied the RV, they found that systolic and diastolic function was still impaired within the first postoperative year.

RV function after the atrial switch operation has been well documented. On the contrary, there is little available information on the subpulmonary RV following ASO due to inherent difficulty in echo assessment of the RV due to its geometry and presence of longitudinal fibers, needing novel echocardiographic parameters. Amoozgar et al.^[32] detected a mild alteration in tricuspid PW-TD

velocities in a study of 33 patients compared to controls. To our knowledge, there are no studies reporting RV morphometry parameters of these patients. In our study, we detected significant changes in RV morphometry with the RV being significantly more globular. Interestingly enough, those RV morphometric changes were already present at fetal life, in the preoperative period, as reported in a previous study.^[33]

The effects of the right ventricle assuming a systemic position might have led to significant changes in its geometry and myocardial architecture, which might persist despite early surgical correction. Furthermore, increased flow velocities in the branch pulmonary arteries or subtle obstruction following the Lecompte maneuver might prevent normal RV mechanics from being restored.

In contrast to the atrial switch operation, ASO avoids pressure overload of the RV. However, these effects on the RV before surgical correction might not be reversible in early childhood. Impaired cardiac morphometry and function could be a sign of decreased exercise capacity in the long run.

When we studied RV systolic function, we found lower values, albeit in normal ranges, compared to controls and higher velocities in the right outflow tract as expected for the Lecompte maneuver. Regarding RV diastolic function, we also found slightly decreased values (within normal limits).

Furthermore, in our study, the STE evaluation demonstrated subtle abnormal changes in the LV systolic longitudinal strain at the apical segments with an overall preserved global strain.^[7,13-15,18] These changes were previously described by Pettersen et al.^[13] in teenage patients, which make us hypothesize that changes in LV strain patterns could persist despite early ASO. Similarly, Malakan et al.^[18] studied 20 infants (6-18 months) after

Downloaded from http://journals.lww.com/aepc by BHDW5ePpKkav1ZEoum1tQIN4a+kLHEZpsllHo4XMI0hCwCXC1AW nYQp/IIQHDA3i3D00dRv7/TVSFI4C3V/C1Y0abgQZXdgGj2MwIzleI= on 05/09/2023

Table 5: Left ventricular and septal systolic and diastolic functionality

	TGA (n=21)	P- score	Controls (n=52)	P- score	Z
HR (bpm)	87 (26)	-1.3	97.5 (23.25)	-0.38	0.082
Teichholz EF (%)	70 (11.5)	1.23	72 (8.2)	1.62	0.173
SF (%)	38.3 (9.6)	0.54	40 (7.2)	1.15	0.234
Simpson EF (%)	63.5 (6.7)		64 (7)		0.734
MAPSE (mm)	11.1 (2.1)		13 (3.4)		0.001
Lateral s' (cm/s)	6.7 (1.6)	-0.45	7.4 (1.3)	0.1	0.069
Lateral IVCT (ms)	77 (21)		69 (21)		0.733
Lateral ET	250 (43)		234 (34)		0.114
VFC*	0.154 (0.02)		0.175 (0.03)		0.006
Aortic velocity (cm/s)	91 (26)		109 (18)		0.087
E (cm/s)	97 (21)		101 (18)		0.289
A (cm/s)	54 (15)		65 (16)		0.003
E/A	1.8 (0.9)		1.6 (0.3)		0.062
Lateral e' (cm/s)	14 (3)	-0.23	16.8 (3)	0.82	0.017
Lateral a' (cm/s)	4 (1.7)	-1.22	7 (1.6)	0.71	0.001
Lateral IVRT (ms)	67 (10)		63 (24)		0.84
Septal functionality					
SAPSE (mm)	9.3 (2)		12 (2.9)		0.001
Septal s' (cm/s)	5 (0.8)	-2.52	7 (1.1)	0.09	0.001
Septal IVCT (ms)	74 (16.5)		60 (13)		0.001
Septal e' (cm/s)	12 (2.2)	0.25	12 (2)	0.25	0.92
Septal a' (cm/s)	4.7 (1.5)	-0.72	6 (2.1)	0.15	0.006
Septal IVRT (ms)	60 (18)		60 (18)		0.94
E/e'	6.8 (2.3)		6.2 (1.8)		0.534

Data shown as median (IQR). TGA: Transposition of the great arteries, HR: Heart rate, bpm: Beats per minute, IVCT: Isovolumetric contraction time, ET: Ejection time, IVRT: Isovolumetric relaxation time, EF: Ejection fraction, SF: Shortening fraction, MAPSE: Mitral annular plane systolic excursion, VFC: Velocity of fractional myocardial circumference, calculated as SF/ET, SAPSE: Septal annular plane systolic excursion, IQR: Interquartile range

Table 6: Myocardial deformation analysis with speckle-tracking echocardiography

	TGA (n=21)	Controls (n=52)	Z
Longitudinal – 4C LV			
Apex	-23 (4.5)	-25 (5)	0.064
Lateroapical	-22 (7)	-23 (5.5)	0.638
Lateromedial	-20 (2.5)	-22 (5)	0.058
Laterobasal	-19 (5)	-20 (6)	0.187
Septoapical	-22.5 (6.2)	-29 (6.5)	0.005
Septomedial	-19.5 (6)	-20 (5.5)	0.278
Basomedial	-18 (3)	-19 (5.5)	0.862
Global strain	-20.2 (4.8)	-21.8 (3.5)	0.081
Longitudinal – 4C RV			
Apex	-17 (6.5)	-19 (7.5)	0.672
Lateroapical	-18 (8)	-18 (9)	0.726
Lateromedial	-20 (9.5)	-23 (10)	0.080
Laterobasal	-18 (10)	-19 (8.5)	0.344
Global strain	-16.7 (7.2)	-19.3 (8)	0.179
Circumferential SAX - Global strain			
Basal plane	-18.6 (5.3)	-19.1 (5.4)	0.948
Muscular plane	-22.1 (6.8)	-21.3 (5.6)	0.751

Data shown as median (IQR). TGA: Transposition of the great arteries, 4C LV: Four chambers view left ventricle, 4C RV: Four chambers view right ventricle, SAX: Short axis, IQR: Interquartile range

ASO and found only longer systolic longitudinal strain in the LV, without differences in global strain. Of note, none of these studies included RV strain assessment. In our cohort, the observed RV strain changes did not reach statistical significance.

Conclusion

In patients with TGA after ASO, there are morphometric and functional echocardiographic changes, such as globular form and decreased function, especially in the RV. Based on our findings, a comprehensive echocardiographic evaluation including morphometry and advanced functional assessment of both ventricles should be included in the follow-up of children with TGA after ASO. Further studies encompassing morphometric and functional echo evaluation of both ventricles in a larger number of individuals, might provide insights into the long-term functional capacity of adult survivors of ASO.

Acknowledgment

The authors would like to thank Dr. Lorenzo Jiménez – Pediatric Cardiology Department, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain, for his great support and collaboration in this research.

Financial support and sponsorship

Nil.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

REFERENCES

- Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. Orphanet J Rare Dis 2008;3:27.
- Kirzner J, Pirmohamed A, Ginns J, Singh HS. Long-term management of the arterial switch patient. Curr Cardiol Rep 2018;20:68.
- Fredriksen PM, Pettersen E, Thaulow E. Declining aerobic capacity of patients with arterial and atrial switch procedures. Pediatr Cardiol 2009;30:166–71.
- Villafañe J, Lantin-Hermoso MR, Bhatt AB, Tweddell JS, Geva T, Nathan M, et al. D-transposition of the great arteries: The current era of the arterial switch operation. J Am Coll Cardiol 2014;64:498–511.
- Kuebler JD, Chen MH, Alexander ME, Rhodes J. Exercise performance in patients with D-Looptransposition of the great arteries after arterial switch operation: Long-term outcomes and longitudinal assessment. Pediatr Cardiol 2016;37:283–9.
- Giardini A, Khambadkone S, Rizzo N, Riley G, Pace Napoleone C, Muthialu N, et al. Determinants of exercise capacity after arterial switch operation for transposition of the great arteries. Am J Cardiol 2009;104:1007–12.
- Klitsie LM, Roest AA, Kuipers IM, Hazekamp MG, Blom NA, Ten Harkel AD. Left and right ventricular performance after arterial switch operation. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:1561–7.
- Warmerdam EG, Magni F, Leiner T, Doevendans PA, Sieswerda GT, van Wijk SW, et al. Echocardiography and MRI parameters associated with exercise capacity

Downloaded from http://journals.lww.com/aapc by BMDMF5ePHKavzEoumTICIN4a+kLlHEZgshHo4XMiohCwWCX1AW nYQp/IOH7HD3I3D00dHY7VSVF4C3VC1y0abogQZXdgGj2MwZLel= on 05/09/2023

Walter, et al.: Echocardiographic changes after arterial switch operation

- in patients after the arterial switch operation. *J Cardiol* 2020;76:280–6.
9. Pasquali SK, Marino BS, McBride MG, Wernovsky G, Paridon SM. Coronary artery pattern and age impact exercise performance late after the arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1207–12.
 10. Eicken A, Michel J, Hager A, Tanase D, Kaemmerer H, Cleuziou J, et al. Limited ventricular preload is the main reason for reduced stress reserve after atrial baffle repair. *Pediatr Cardiol* 2017;38:353–61.
 11. Couperus LE, Vliegen HW, Zandstra TE, Kiès P, Jongbloed MR, Holman ER, et al. Long-term outcome after atrial correction for transposition of the great arteries. *Heart* 2019;105:790–6.
 12. Buys R, Budts W, Reybrouck T, Gewillig M, Vanhees L. Serial exercisetesting in children, adolescents and young adults with Senning repair for transposition of the great arteries. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:88.
 13. Pettersen E, Fredriksen PM, Urheim S, Thaulow E, Smith HJ, Smevik B, et al. Ventricular function in patients with transposition of the great arteries operated with arterial switch. *Am J Cardiol* 2009;104:583–9.
 14. Grotenhuis HB, Cifra B, Mertens LL, Riessenkampff E, Manlhiot C, Seed M, et al. Left ventricular remodelling in long-term survivors after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:101–7.
 15. Wang C, Li VW, So EK, Cheung YF. Left ventricular stiffness in adolescents and young adults after arterial switch operation for complete transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol* 2020;41:747–54.
 16. van Wijk SW, Driessen MM, Meijboom FJ, Takken T, Doevendans PA, Breur JM. Evaluation of left ventricular function long term after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol* 2019;40:188–93.
 17. de Koning WB, van Osch-Gevers M, Ten Harkel AD, van Domburg RT, Spijkerboer AW, Utens EM, et al. Follow-up outcomes 10 years after arterial switch operation for transposition of the great arteries: Comparison of cardiological health status and health-related quality of life to those of the a normal reference population. *Eur J Pediatr* 2008;167:995–1004.
 18. Malakan Rad E, Ghandi Y, Kocharian A, Mirzaaghayan M. Left ventricular function after arterial switch operation as assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with simple transposition of the great arteries. *J Tehran Heart Cent* 2016;11:105–10.
 19. Xiao Y, Zhang P, Su W, Dong N. Early and mid-term follow-up of patients receiving arterial switch operation: A single-center experience. *J Thorac Dis* 2018;10:732–9.
 20. Kalogeropoulos AP, Deka A, Border W, Pernetz MA, Georgiopoulou VV, Kiani J, et al. Right ventricular function with standard and speckle-tracking echocardiography and clinical events in adults with D-transposition of the great arteries post atrial switch. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:304–12.
 21. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Giamouzis G, Pernetz MA, Anadiotis A, McConnell M, et al. Myocardial deformation imaging of the systemic right ventricle by two-dimensional strain echocardiography in patients with D-transposition of the great arteries. *Hellenic J Cardiol* 2009;50:275–82.
 22. Iriart X, Roubertie F, Jalal Z, Thambo JB. Quantification of systemic right ventricle by echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:120–7.
 23. Muter A, Evans HM, Gauvreau K, Colan S, Newburger J, Del Nido PJ, et al. Technical performance score's association with arterial switch operation outcomes. *Ann Thorac Surg* 2021;111:1367–73.
 24. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: A report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465–95.
 25. Cohen MS, Eidem BW, Cetta F, Fogel MA, Frommelt PC, Ganame J, et al. Multimodality imaging guidelines of patients with transposition of the great arteries: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:571–621.
 26. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of Z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: An echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:922–34.
 27. Sluysmans T, Colan S. Structural measurements and adjustment for growth. In: *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease. From Fetus to Adult*. Ch. 5. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2009.
 28. Colan SD. Normal echocardiographic values for cardiovascular structures. In: *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease. Appendix 1*. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2009. p. 765–85.
 29. Daubeney PE, Blackstone EH, Weintraub RG, Slavik Z, Scanlon J, Webber SA. Relationship of the dimension of cardiac structures to body size: An echocardiographic study in normal infants and children. *Cardiol Young* 1999;9:402–10.
 30. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: Reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:715–9.
 31. Colan SD, Trowitzsch E, Wernovsky G, Sholler GF, Sanders SP, Castaneda AR. Myocardial performance after arterial switch operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *Circulation* 1988;78:132–41.
 32. Amoozgar H, Salamina S, Amirghofran AA, Cheriki S, Borzoe M, Ajami G, et al. Evaluation of cardiac and valvular function after arterial switch operation: A midterm follow-up. *Int Cardiovasc Res J* 2013;7:83–92.
 33. Walter C, Soveral I, Bartrons J, Escobar MC, Carretero JM, Quirado L, et al. Comprehensive functional echocardiographic assessment of transposition of the great arteries: From fetus to newborn. *Pediatr Cardiol* 2020;41:687–94.

DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

En este trabajo de tesis, se ha evaluado la presencia de remodelado cardiovascular en niños afectados de TGA que han sido corregidos mediante la técnica de *switch* arterial. La evaluación del remodelado se ha iniciado en la vida fetal y continuado hasta los primeros años de vida, para lo cual se han utilizado parámetros ecocardiográficos de valoración morfológica y funcional.

Se ha incluido dos artículos que analizan, de forma independiente, el remodelado cardiovascular que acontece en la transición de la vida fetal a la postnatal y aquellos que aparecen tras la corrección quirúrgica.

Para el primer artículo se ha utilizado una cohorte de 21 fetos y 21 recién nacidos afectados de TGA y sus resultados han sido comparados con cohortes de fetos y recién nacidos sanos respectivamente. En el segundo artículo se ha utilizado una cohorte de 21 niños afectados de TGA de entre 1 y 5 años de edad, intervenidos en su momento con la técnica de *switch* arterial, y sus resultados se han comparado con una cohorte de 52 niños sanos.

8.1. HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS PRENATALES

Nuestras observaciones han revelado que los fetos con TGA presentan corazones morfológicamente más alargados, con funcionalidad sistólica y diastólica aumentada y que generan un mayor gasto cardíaco sistémico que los controles sanos.

El alargamiento global de las cavidades cardíacas, reflejado por el aumento significativo en los índices de esfericidad de las cuatro cavidades, ha sido previamente observado y reportado en la literatura científica por otros autores (99,100). Este cambio morfológico se podría explicar por la situación fisiológica peculiar que se produce en los corazones con TGA, originada por un mayor contenido de oxígeno (PaO₂) de la sangre que atraviesa el foramen oval. Esta sangre "hipersaturada" que se dirige a la circulación pulmonar genera vasodilatación de la microvasculatura pulmonar, aumentando así el flujo pulmonar y consecuentemente el retorno venoso pulmonar hacia la aurícula izquierda. Al aumentar el volumen también aumenta la presión en la aurícula izquierda, dificultando el cortocircuito fisiológico desde la aurícula derecha a la aurícula izquierda a través de la fosa oval, generando así una sobrecarga de volumen de las cavidades derechas (101). La redistribución de flujos resultante podría contribuir al aspecto alargado observado en corazones fetales con TGA (99) y podría justificar las observaciones de Blanc et al. (100) reportando dominancia de cavidades ventriculares izquierdas en corazones de fetos estudiados en edades gestacionales más tempranas, cuando aún no se ha producido el supuesto aumento compensatorio de la precarga derecha.

Además, otro hallazgo de nuestro estudio morfológico es que se ha confirmado un mayor diámetro de la válvula aórtica comparado con la válvula pulmonar (6,94 versus 5,56 mm, $p=0,001$), ya descrito habitualmente en la literatura como característico de las cardiopatías conotruncuales (102).

Los parámetros de funcionalidad biventricular, tanto sistólica (FEVI y onda s' tricuspídea) como diastólica (ondas A mitral y tricuspídea), han mostrado valores más elevados en los fetos con TGA. Probablemente esta situación funcional global se dé por el aumento en los flujos intracardiacos ya descritos, o quizás por la necesidad de compensar la situación de hipoxia a la que se someten los fetos con TGA.

El análisis del gasto cardiaco aórtico ha evidenciado valores elevados en los fetos con TGA, probablemente por el aumento en el diámetro valvular aórtico (94 versus 70 cm/s, $p < 0,001$). Esto se traduce en un Qp/Qs disminuido (0,89 versus 1,26, $p = 0,005$), tal como ha sido reportado en estudios con fetos de edades similares a nuestra cohorte (99). Los resultados descritos contrastan con el aumento del Qp/Qs reportado en fetos analizados en edades más tempranas, una situación que podría ser debida al aumento de flujo pulmonar, característico de esta fase (100).

8.2. ECOCARDIOGRAFÍA NEONATAL PREQUIRÚRGICA

En la fase neonatal prequirúrgica, los cambios morfológicos y funcionales son llamativos, evidenciando una dilatación de las cavidades derechas, aumento de la función biventricular, taquicardia y, consecuentemente, un gasto cardiaco globalmente aumentado.

Desafortunadamente, los datos publicados de funcionalidad cardiaca en esta etapa son escasos, lo cual nos dificulta contrastar estos hallazgos.

Los cambios en las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas, propios de la transición a la vida extrauterina, junto con la hipoxia y el aumento de la poscarga derecha, característicos de la fisiología de la TGA en vida posnatal, son claves para entender el remodelado cardiovascular observado en estos pacientes.

Comparados con recién nacidos sanos, los pacientes con TGA de esta cohorte presentaban un corazón de aspecto globuloso (Figura 21) con unas cavidades derechas de tamaño aumentado (área de AD: 3,1 vs. 2,1 cm², $p < 0,001$; diámetro basal de VD: 16,7 vs. 14,7 mm, $p = 0,001$). En cambio, las cavidades izquierdas, tal como ha sido descrito por otros autores, tenían un aspecto alargado característico con un índice de excentricidad del VI mayor (1,3 vs. 1, $p < 0,001$) (103). Es probable que este hallazgo sea por la compresión generada por el VD globuloso descrito antes.

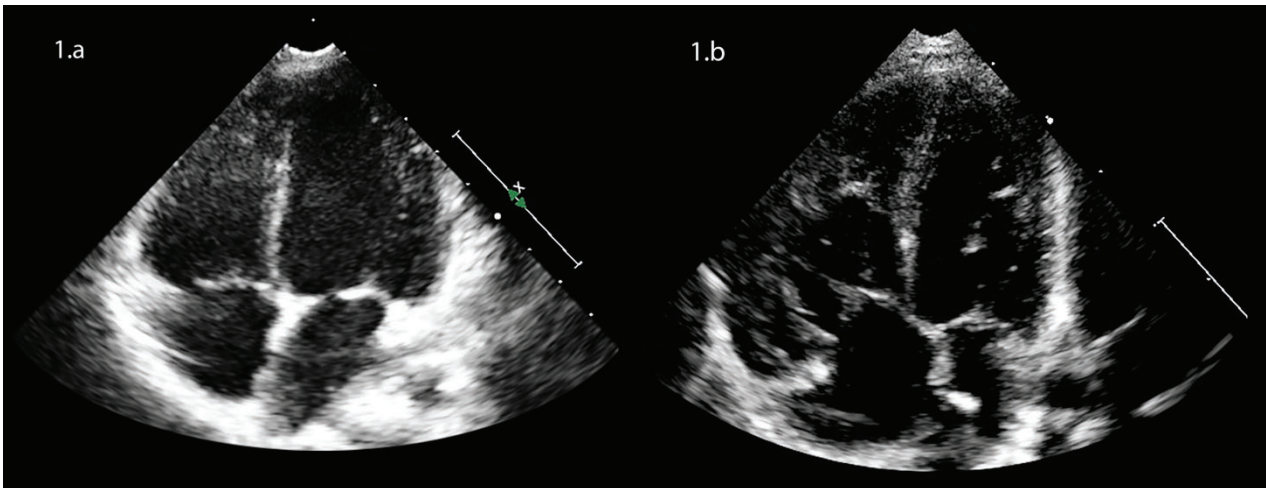


Fig. 21: Ecocardiografía 2D, plano de 4 cámaras. Neonato sano (1.a); Neonato con TGA (1.b). Imagen adquirida por la doctoranda

Tal y como sucede en otros defectos conotruncales, el tamaño de la válvula aórtica de los recién nacidos con TGA está aumentado (diámetro de 9,2 vs. 7,7 mm, $p < 0,001$), probablemente relacionado con la falta de giro del tronco arterial común en etapas tempranas de la formación del corazón (18). Este hallazgo contrasta con la presencia de istmos aórticos de tamaño reducido en la cohorte de pacientes con TGA (4,7 vs. 5,4 mm, $p = 0,007$). Aunque la coartación aórtica no sea estadísticamente más frecuente en estos pacientes, el tamaño del arco y la sospecha de coartación es una duda recurrente en la evaluación ecocardiográfica prequirúrgica de los recién nacidos con TGA (105,106).(104,105)

Además de los cambios morfológicos descritos, los corazones de los recién nacidos con TGA de nuestra cohorte presentaban parámetros de función sistólica aumentada tanto del VD (FAC VD 49 vs. 29%, $p < 0,001$; TAPSE 9,8 vs. 8,7 mm, $p = 0,037$; onda s' 7,7 vs. 5,6 cm/s, $p < 0,001$) como del VI (FEVI 71 vs. 63,7 %, $p < 0,001$; s' 6 vs. 4,4 cm/s, $p < 0,001$). Este aumento de función sistólica se acompañaba de un aumento generalizado en los flujos transtricuspidéos (onda E 88,1 vs. 51 cm/s, $p < 0,001$; onda A 71,8 vs. 57,9 cm/s, $p < 0,001$) y mitrales (onda E 91,3 vs. 58,4 cm/s, $p < 0,001$; onda A 74,4 vs. 50,6 cm/s, $p < 0,001$) y de un aumento significativo en los valores de PW-TDI tricuspídeo (e'

12,1 vs. 7,8 cm/s, $p < 0,001$) y mitral (e' 8,3 vs. 6,8 cm/s, $p = 0,003$; a' 8 vs. 6,5 cm/s, $p = 0,016$).

Estos hallazgos que, a nuestro entender, no han sido descritos previamente, pueden responder a la particular distribución de la precarga y de la poscarga que caracteriza la fisiología de los recién nacidos con TGA. En situación de TGA, la exposición postnatal del VD a la resistencia sistémica, probablemente condicione una distensión de las fibras miocárdicas permitiendo, según el principio de *Frank-Starling* (106), un mayor rendimiento contráctil durante los primeros días de vida (Figura 22). En el VI, aunque la interdependencia ventricular condicione un cambio significativo de su morfología, la exposición al sistema de baja resistencia pulmonar puede justificar el aumento de contractilidad observado.

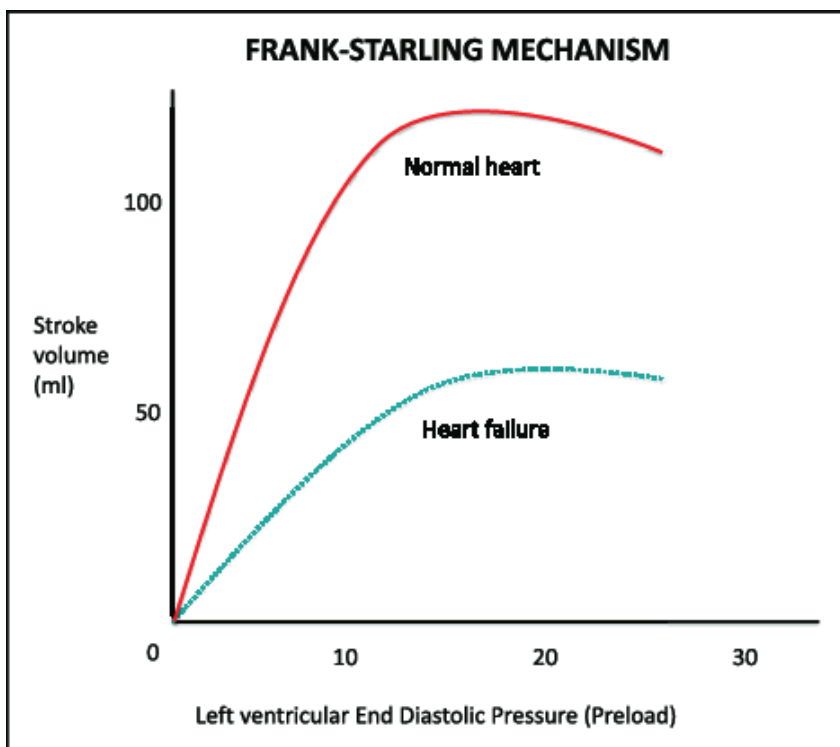


Fig. 22: Curva de Frank-Starling. Efecto de los cambios de volumen en la contractilidad miocárdica (107).

Esta función contráctil aumentada puede que justifique el incremento en la velocidad del flujo transpulmonar (114 vs. 81 cm/s, $p < 0,001$) y aórtico (98 vs. 75 cm/s, $p < 0,001$) observada en estos pacientes. Así pues, teniendo en cuenta estos valores de flujo transvalvular aumentados y la característica taquicardia presente en estos pacientes (149 vs. 126 lpm, $p < 0,001$), los valores de gasto cardiaco tanto pulmonar (1.061 versus 738 ml/min, $p < 0,001$) como aórtico (1,146 versus 685 ml/min, $p < 0,001$) están aumentados en los pacientes de nuestra cohorte. A diferencia de lo observado en época fetal en la que el aumento de Q_s se acompaña de un Q_p/Q_s disminuido, los recién nacidos con TGA mantienen una relación Q_p/Q_s normal.

8.3. SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO A MEDIO PLAZO

Las ecocardiografías obtenidas en el seguimiento ambulatorio de niños sometidos a cirugía correctora de TGA en el neonatal, mostraron cambios morfológicos y de función que afectaban característicamente al VD.

El VD de estos pacientes estaba ensanchado (índice de esfericidad basal de 1,5 vs 1,8, $p=0,016$) y les confería un aspecto globuloso particular (108). Estos hallazgos son similares a los observados en el periodo neonatal y resulta difícil saber si se trata de cambios conformacionales adquiridos en etapas tempranas de la vida o si son consecuencia de los cambios postquirúrgicos relacionados con la cirugía correctora de TGA. La distorsión que sufren las ramas pulmonares sometidas a la maniobra de Lecompte durante la cirugía de corrección de la TGA, podrían jugar un papel determinante en estos cambios morfológicos observados en el VD. En este sentido, la velocidad de flujo valvular pulmonar de esta cohorte estaba significativamente aumentada (124 vs. 82 cm/s, $p=0,001$). Desafortunadamente, no hemos encontrado en la literatura estudios que nos permitan contrastar estos resultados y ampliar la hipótesis planteada.

A diferencia de lo observado en el periodo neonatal, este cambio morfológico característico del VD, se asocia a una disminución de la función ventricular tanto del VD (FAC VD 51 vs. 61%, $p=0,006$; TAPSE 13 vs. 20 mm, $p=0,001$; onda s' 7 vs. 12 cm/s, $p=0,001$) como del VI (MAPSE 11,1 versus 13 mm, $p=0,001$; VFC 0,154 versus 0,175, $p=0,006$; 2D-ST apical longitudinal de -22,5 vs. -29%, $p=0,005$). Además, esta disfunción sistólica observada, se acompañaba de una alteración significativa en los parámetros de relajación miocárdica medidos mediante PW-TDI a nivel tricuspídeo (onda e' 12 vs. 15 cm/s, $p=0,001$; onda a' 5,2 vs. 10 cm/s, $p=0,001$) y mitral (onda e' 14 vs. 16,8 cm/s, $p=0,017$; onda a' 4 vs. 7 cm/s, $p=0,001$) sugiriendo la presencia de una disfunción ventricular global de larga duración.

Aunque la literatura sobre el estudio de la función del VD es escasa, la disfunción sistólica y diastólica del VD se ha reportado previamente (65,109).(64,109) De la misma manera, a pesar de que la función del VI no había sido motivo de preocupación en el seguimiento de estos pacientes, nuestros resultados se suman a los reportados por Malakan et al. (81) y Pettersen et al. (110). Los resultados de estos estudios en cohortes de pacientes de 2 años de vida y adolescentes, respectivamente, sugieren que estos cambios observados en el VI se instauran después de la cirugía en etapas tempranas y persisten a medio/largo plazo.

La implicación de estos hallazgos en etapas más avanzadas de la vida está todavía por determinar y nos obliga a continuar monitorizando la evolución de estos pacientes.

8.4. Limitaciones

Una de las principales limitaciones de los resultados obtenidos en este trabajo de tesis deriva de la utilización de cohortes distintas para evaluar los cambios en la morfología y función cardiovascular de fetos, recién nacidos y niños con TGA. En concreto, en el primer estudio, se utilizaron dos cohortes distintas de fetos y recién nacidos con TGA para realizar las comparaciones con cohortes de fetos y recién nacidos sanos. Así pues, no podemos atribuir una relación de causalidad a las diferencias observadas entre las cohortes de fetos y recién nacidos y deberíamos contrastar estos resultados con los obtenidos en una cohorte de fetos seguidos de forma longitudinal.

Por otro lado, los resultados obtenidos en el segundo estudio se basan en el estudio de 21 niños con TGA estudiados en régimen ambulatorio con un rango de edades muy amplio (1 – 5 años). Así pues, los resultados y diferencias obtenidas en este estudio deberían ser refrendados por estudios que incluyeran una población de estudio más amplia.

CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

- 1) El estudio ecocardiográfico de los pacientes con TGA pone de manifiesto un remodelado cardiaco, presente desde la vida fetal y que se mantiene durante la primera infancia.
- 2) Los fetos con TGA presentan corazones con alteraciones morfológicas globales, un aumento de la función global y un mayor gasto cardiaco.
- 3) Los cambios visibles en vida fetal en los corazones con TGA, se hacen más evidentes en el periodo postnatal inmediato.
- 4) Tras la corrección anatómica, el seguimiento ecocardiográfico a medio plazo demuestra una persistencia de las alteraciones morfológicas, pero con una función globalmente disminuida respecto a los controles.

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Zaidi S, Brueckner M. Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease. *Circ Res*. 2017;120(6):923–40.
2. Van Der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241–7.
3. Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Dec 13;3(1):27.
4. Desai K, Rabinowitz EJ, Epstein S. Physiologic diagnosis of congenital heart disease in cyanotic neonates. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(2):274–83.
5. Rohit M, Rajan P. Approach to Cyanotic Congenital Heart Disease in Children. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020 May 13;87(5):372–80.
6. Patra S, Rama Sastry UMK, Mahimaiha J, Subramanian AP, Shankarappa RK, Nanjappa MC. Spectrum of cyanotic congenital heart disease diagnosed by echocardiographic evaluation in patients attending paediatric cardiology clinic of a tertiary cardiac care centre. *Cardiol Young*. 2015 Jun 10;25(5):861–7.
7. Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):e1502-8.
8. Tan CMJ, Lewandowski AJ. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(5):373–86.
9. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 19;39(12):1890–900.
10. Birmingham A. Extreme Anomaly of the Heart and Great Vessels. *J Anat Physiol*. 1892 Oct;27(Pt 1):139–50.
11. Marathe SP, Talwar S. Surgery for transposition of great arteries: A historical perspective. *Ann Pediatr Cardiol*. 2015;8(2):122–8.
12. Skinner J, Hornung T, Rumball E. Transposition of the great arteries: From fetus to adult. Vol. 94, *Heart*. 2008. p. 1227–35.
13. Kreutzer G, Neirotti R, Galíndez E, Coronel AR, Kreutzer E. Anatomic correction of transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977 Apr;73(4):538–42.
14. Turon-Viñas A, Riverola-De Veciana A, Moreno-Hernando J, Bartrons-Casas J, Prada-Martínez FH, Mayol-Gómez J, et al. Características y evolución de la transposición de grandes vasos en el periodo neonatal. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):114–9.

15. Kumar B, Jayant A, Munirathinam G, Mahajan S. Tricuspid valve straddling: An uncommon cause of left ventricular outflow tract obstruction in transposition of great artery with ventricular septal defect. *Ann Card Anaesth.* 2018;21(1):61–4.
16. Dhillon GS, Fernandes CJ, Khan A, Heinle JS, Lopez KN. Transposition of the great arteries: When echocardiography does not match the clinical picture. *Journal of Clinical Ultrasound.* 2018 Nov 30;46(9):617–22.
17. Hazekamp MG, Gomez AA, Koolbergen DR, Hraska V, Metras DR, Mattila IP, et al. Surgery for transposition of the great arteries, ventricular septal defect and left ventricular outflow tract obstruction: European Congenital Heart Surgeons Association multicentre study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2010 Dec;38(6):699–706.
18. Rudolph AM. Perinatal and postnatal changes in the circulation. In: *Congenital Diseases of the Heart Clinical-Physiological Considerations.* Third. A John Wiley & Sons, Ltd., Publication; 2009. p. 25–36.
19. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(6):493–503.
20. Stefopoulou M, Johnson J, Herling L, Lindgren P, Kiserud T, Acharya G. Fetal Superior Vena Cava Blood Flow and Its Fraction of Cardiac Output: A Longitudinal Ultrasound Study in the Second Half of Pregnancy. *Front Pediatr.* 2021;9(July):1–15.
21. Schrauben EM, Saini BS, Darby JRT, Soo JY, Lock MC, Stirrat E, et al. Fetal hemodynamics and cardiac streaming assessed by 4D flow cardiovascular magnetic resonance in fetal sheep. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2019 Jan;21(1):8.
22. Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Prenatal Diagnosis of Fetal Heart Failure. *Diagnostics.* 2023 Feb 18;13(4):779.
23. Vena F, Bartolone M, D’Alberti E, Vasta A, Mazza A, D’Ambrosio V, et al. Echocardiographic features and outcome of restrictive foramen ovale in fetuses with and without cardiac malformations: Literature review. *Journal of Clinical Ultrasound.* 2023 Feb 1;51(2):240–8.
24. Yamamoto Y, Takahashi K, Takamizu A, Ogawa T, Yoshida K, Itakura A. Normative change with gestation in fetal intraventricular pressure difference with color M-mode Doppler echocardiography. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023 Jul;49(7):1743–9.
25. Suciú LM, Prelipean I, Făgărășan A, Giesinger RE, McNamara PJ. Normative echocardiography data of myocardial adaptation to extrauterine life: a review of prospective studies. *Front Pediatr.* 2023 Jun 16;11.
26. López Farré AntonioMMCarlos. Fisiología Cardíaca. In: *Libro de la salud cardiovascular.* Madrid: Fundación BBVA; 2009. p. 41–7.

27. Yusrawati Y, Iqbal M, Azwan RJ, Utama BI, Serudji J, Karmia H rifa. Fetus Cardiovasculer. *Journal of Midwifery*. 2022;7(1):24.
28. Sarris GE, Balmer C, Bonou P, Comas J V., Da Cruz E, DI Chiara L, et al. Clinical guidelines for the management of patients with transposition of the great arteries with intact ventricular septum. Vol. 27, *Cardiology in the Young*. Cambridge University Press; 2017. p. 530–69.
29. Gottschalk I, Walter A, Menzel T, Weber EC, Wendt S, Sreeram N, et al. D-Transposition of the great arteries with restrictive foramen ovale in the fetus: the dilemma of predicting the need for postnatal urgent balloon atrial septostomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Mar 27;309(4):1353–67.
30. Donofrio MT, Bremer YA, Moskowitz WB. Diagnosis and management of restricted or closed foramen ovale in fetuses with congenital heart disease. *American Journal of Cardiology*. 2004 Nov 15;94(10):1348–51.
31. Berning RA, Silverman NH, Villegas M, Sahn DJ, Martin GR, Rice MJ. Reversed shunting across the ductus arteriosus or atrial septum in utero heralds severe congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):481–6.
32. Domínguez Manzano P, Mendoza Soto A, Román Barba V, Moreno Galdó A, Galindo Izquierdo A. Hipertensión arterial pulmonar y cirugía de switch arterial neonatal para la corrección de la transposición de grandes arterias. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(9):836–41.
33. Litin S. *Mayo Clinic Family Health Book*. 5th ed. Press MC, editor. Mayo Clinic Press; 2018.
34. Słodki M, Axt-Flidner R, Zych-Krekora K, Wolter A, Kawecki A, Enzensberger C, et al. New method to predict need for Rashkind procedure in fetuses with dextro-transposition of the great arteries. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;51(4):531–6.
35. Chobot V, Hornberger LK, Hagen-Ansert S, Sahn DJ. Prenatal Detection of Restrictive Foramen Ovale. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1990;3(1):15–9.
36. Punn R, Silverman NH. Fetal predictors of urgent balloon atrial septostomy in neonates with complete transposition. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011 Apr;24(4):425–30.
37. Li YF, Zhou KY, Fang J, Wang C, Hua YM, Mu DZ. Efficacy of prenatal diagnosis of major congenital heart disease on perinatal management and perioperative mortality: a meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*. 2016;12(3):298–307.
38. OCHSNER JL, COOLEY DA, HARRIS LC, McNAMARA DG. Treatment of complete transposition of the great vessels with the Blalock-Hanlon operation. *Circulation*. 1961;24:51–4.

39. Trusler GA, Mustard WT. Palliative and Reparative Procedures for Transposition of the Great Arteries. *Annals of Thoracic Surgery*. 1974;17(4):410–22.
40. BAFES TG. A new method for surgical correction of transposition of the aorta and pulmonary artery. *Surg Gynecol Obstet*. 1956;102(2):227–33.
41. O’Shea MA, Williams WG, McLaughlin PR, LeBlanc JG, Morch JE, Rowe RD, et al. Management of transposition after the baffles procedure: a case report and review of our experience. *Ann Thorac Surg*. 1983 Apr;35(4):430–5.
42. Mavroudis C, Backer CL, Siegel A, Gevitz M. Revisiting the Baffles Operation: Its Role in Transposition of the Great Arteries. *Ann Thorac Surg*. 2014 Jan;97(1):373–7.
43. Kelly CJ, Christiaens D, Batalle D, Makropoulos A, Cordero-Grande L, Steinweg JK, et al. Abnormal Microstructural Development of the Cerebral Cortex in Neonates With Congenital Heart Disease Is Associated With Impaired Cerebral Oxygen Delivery. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(5).
44. Vignol FS, Aikawa P, da Silveira TB, Tavella RA, Mahtani-Chugani V, Sanz EJ, et al. Neurodevelopmental Outcomes among Brazilian Children with Cyanotic Congenital Heart Disease and Its Associated Factors. *Medicina (B Aires)*. 2022;58(11):1669.
45. Cassidy AR, White MT, DeMaso DR, Newburger JW, Bellinger DC. Executive function in children and adolescents with critical cyanotic congenital heart disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2015;21(1):34–49.
46. Tran NN, Votava-Smith JK, Wood JC, Panigrahy A, Wee CP, Borzage M, et al. Cerebral oxygen saturation and cerebrovascular instability in newborn infants with congenital heart disease compared to healthy controls. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251255.
47. Senning A. Surgical correction of the transposition of the great vessels. *Surgery*. 1959;45(6):966–80.
48. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, Souza LC, Neger F, Galantier M, et al. Anatomic correction of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976 Sep;72(3):364–70.
49. Mustard WT. Successful two-stage correction of Transposition of the great vessels. *Surgery*. 1964;55:469–72.
50. Warnes CA. Transposition of the great arteries. *Circulation*. 2006;114(24):2699–709.
51. Bhende V V, Sharma TS, Subramaniam KG, Sharma AS, Kumar A, Patel PR, et al. Mid-Term Outlook Following Modified Senning’s Operation for the Correction of Transposition of the Great Arteries: A Case Series and Review of Literature. *Cureus*. 2023 Mar;15(3):e36770.
52. Martins Paula. Transposition of the Great Arteries. In: Glenn Levine, editor. *Color Atlas of Cardiovascular Disease*. 2015. p. 14.

53. Nartowicz SA, Jakielska E, Cieplucha A, Ratajczak P, Grajek S, Lesiak M, et al. Clinical factors affecting survival in patients with D-transposition of the great arteries after atrial switch repair: A meta-analysis. *Kardiol Pol.* 2023;81(1):38–47.
54. Couperus LE, Vliegen HW, Zandstra TE, Kiès P, Jongbloed MRM, Holman ER, et al. Long-term outcome after atrial correction for transposition of the great arteries. *Heart.* 2019;105(10):790–6.
55. Peters M, Port S, Sanders H, Sulemanjee N, Tajik AJ. Survival Into the Seventh Decade of Life Following Mustard Repair. *JACC Case Rep.* 2023 Jun;16:101885.
56. Chow PC, Liang XC, Lam WWM, Cheung EWY, Wong KT, Cheung YF. Mechanical Right Ventricular Dyssynchrony in Patients After Atrial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries. *American Journal of Cardiology.* 2008 Mar 15;101(6):874–81.
57. Kirzner J, Pirmohamed A, Ginns J, Singh HS. Long-term Management of the Arterial Switch Patient. *Curr Cardiol Rep.* 2018 Jun 26;20(8):68.
58. Yacoub MH, Radley-Smith R, Maclaurin R. Two-stage operation for anatomical correction of transposition of the great arteries with intact interventricular septum. *Lancet.* 1977 Jun 18;1(8025):1275–8.
59. Bex JP, Lecompte Y, Baillet F HE. Anatomical correction of transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg.* 1980;29(1):86–8.
60. Van Praagh R, Jung WK. The arterial switch operation in transposition of the great arteries: anatomic indications and contraindications. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1991 Dec;39 Suppl 2:138–50.
61. Rickers C, Kheradvar A, Sievers HH, Falahatpisheh A, Wegner P, Gabbert D, et al. Is the Lecompte technique the last word on transposition of the great arteries repair for all patients? A magnetic resonance imaging study including a spiral technique two decades postoperatively. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(6):817–25.
62. Lacour-Gayet F. Complexity stratification of the arterial switch operation: a second learning curve. *Cardiol Young.* 2012;22(6):739–44.
63. Villafañe J, Lantin-Hermoso MR, Bhatt AB, Tweddell JS, Geva T, Nathan M, et al. the Current Era of the Arterial Switch Operation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;64(5):498–511.
64. Klitsie LM, Roest AAW, Kuipers IM, Hazekamp MG, Blom NA, Ten Harkel ADJ. Left and right ventricular performance after arterial switch operation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2014;147(5):1561–7.
65. McGinn C, Casey FA, Watson C, Morrison L. Paediatric heart failure – understanding the pathophysiology and the current role of cardiac biomarkers in clinical practice. *Cardiol Young.* 2023 Apr 23;33(4):503–13.

66. Giardini A, Khambadkone S, Rizzo N, Riley G, Napoleone CP, Muthialu N, et al. Determinants of Exercise Capacity After Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries. *Am J Cardiol*. 2009 Oct 1;104(7):1007–12.
67. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan S V., Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2021 May 1;74(5):436.
68. Fogel MA, Anwar S, Broberg C, Browne L, Chung T, Johnson T, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance/European Society of Cardiovascular Imaging/American Society of Echocardiography/Society for Pediatric Radiology/North American Society for Cardiovascular Imaging Guidelines for the Use of Cardiac Magnetic Resonance in Pediatric Congenital and Acquired Heart Disease: Endorsed by The American Heart Association. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2022 Jun;15(6).
69. Mahle WT, Gonzalez JH, Kreeger J, Marx G, Duldani G, Silverman NH. Echocardiography of transposition of the great arteries. *Cardiol Young*. 2012 Dec 18;22(6):664–70.
70. Medrano López C, Guía Torrent JM, Rueda Núñez F, Moruno Tirado A. [Update on pediatric cardiology and congenital heart disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2009 Jan;62 Suppl 1:39–52.
71. Aguilar JC, Herná Ndiz Martínez A. La disposición de las fibras miocárdicas en una banda condiciona la morfología y la función del corazón The Band Arrangement of Myocardial Fibres Determines Cardiac Morphology and Function. 2016;66(10):768–70.
72. Trainini J, Mora Llabata V, Lowenstein J, Beraudo M, Wernicke M, Trainini A. La teoría de la banda miocárdica. Nuevos descubrimientos que apoyan el complejo mecanismo de torsión miocárdica. *Revista de ecocardiografía práctica y otras técnicas de imagen cardíaca*. 2020;3(1):14–8.
73. Mora V, Roldán I, Romero E, Saurí A, Romero D, Pérez-Gozalbo J, et al. Myocardial contraction during the diastolic isovolumetric period: Analysis of longitudinal strain by means of speckle tracking echocardiography. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2018;5(3).
74. Torrent Guasp F. La mecánica agonista-antagonista de los segmentos descendente y ascendente de la banda miocárdica ventricular. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54(9):1091–102.
75. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006 Apr;92 Suppl 1(Suppl 1):i2-13.
76. Kalogeropoulos AP, Deka A, Border W, Pernetz MA, Georgiopoulou V V., Kiani J, et al. Right ventricular function with standard and speckle-tracking echocardiography and clinical events in adults with D-transposition of the great arteries post atrial switch. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2012 Mar;25(3):304–12.

77. Chrysohoou C, Antoniou CK, Kotrogiannis I, Metallinos G, Aggelis A, Andreou I, et al. Role of right ventricular systolic function on long-term outcome in patients with newly diagnosed systolic heart failure. *Circ J*. 2011;75(9):2176–81.
78. Silverthorn DU. Constructing the Wiggers diagram using core concepts: a classroom activity. *Adv Physiol Educ*. 2022;46(4):714–23.
79. Iriart X, Roubertie F, Jalal Z, Thambo JB. Quantification of systemic right ventricle by echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Feb;109(2):120–7.
80. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006 Dec;19(12):1413–30.
81. Malakan Rad E, Ghandi Y, Kocharian A, Mirzaaghayan M. Left Ventricular Function after Arterial Switch Operation as Assessed by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Patients with Simple Transposition of the Great Arteries. *J Tehran Heart Cent*. 2016 Jul 6;11(3):105–10.
82. Colan SD. Normal Echocardiographic Values for Cardiovascular Structures. In: *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease*. Wiley; 2016. p. 883–901.
83. Cohen MS, Eidem BW, Cetta F, Fogel MA, Frommelt PC, Ganame J, et al. Multimodality Imaging Guidelines of Patients with Transposition of the Great Arteries: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Jul;29(7):571–621.
84. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 May;23(5):465–95; quiz 576–7.
85. Sciuk F, Vilsmaier T, Kramer M, Langer M, Kolbinger B, Li P, et al. Left ventricular systolic function in subjects conceived through assisted reproductive technologies. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10(March):1–12.
86. Zanardini C, D'Antonio F, Hvingel B, Vårtun Å, Prefumo F, Flacco ME, et al. Agreement between anatomical M-mode and tissue Doppler imaging in the assessment of fetal atrioventricular annular plane displacement in uncomplicated pregnancies: A prospective longitudinal study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019;45(11):2150–7.
87. Hernandez-Suarez DF, Lopez-Menendez F, Roche-Lima A, Lopez-Candales A. Assessment of Mitral Annular Plane Systolic Excursion in Patients With Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Cardiol Res*. 2019;10(2):83–8.

88. Núñez-Gil IJ, Rubio MD, Cartón AJ, López-Romero P, Deiros L, García-Guereta L, et al. Determinación de valores normalizados del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) en 405 niños y adolescentes españoles. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(8):674–80.
89. Lopez L, Saurers DL, Barker PCA, Cohen MS, Colan SD, Dwyer J, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Pediatric Transthoracic Echocardiogram: Recommendations From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2024 Feb;37(2):119–70.
90. Chan N, Wang TKM, Anthony C, Hassan OA, Chetrit M, Dillenbeck A, et al. Echocardiographic Evaluation of Diastolic Function in Special Populations. *Am J Cardiol*. 2023 Sep 1;202:131–43.
91. Portela Dias J, Guedes-Martins L. Fetal Pulmonary Venous Return: From Basic Research to the Clinical Value of Doppler Assessment. *Pediatr Cardiol*. 2023 Oct 28;44(7):1419–37.
92. Arnold R, Gorenflo M, Böttler P, Eichhorn J, Jung C, Goebel B. Tissue doppler derived isovolumic acceleration in patients after atrial repair for dextrotransposition of the great arteries. *Echocardiography*. 2008 Aug;25(7):732–8.
93. Peixoto AB, Bravo-valenzuela NJ, Rocha LA. Spectral Doppler, tissue Doppler, and speckle-tracking echocardiography for the evaluation of fetal cardiac function : an update. 2021;(1):99–106.
94. Fujikura K, Makkiya M, Farooq M, Xing Y, Humphrey W, Mustehsan MH, et al. Speckle-tracking echocardiography with novel imaging technique of higher frame rate. *J Clin Med*. 2021;10(10).
95. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Mar;29(3):209-225.e6.
96. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou V V, Giamouzis G, Pernetz MA, Anadiotis A, McConnell M, et al. Myocardial deformation imaging of the systemic right ventricle by two-dimensional strain echocardiography in patients with d-transposition of the great arteries. *Hellenic J Cardiol*. 2009;50(4):275–82.
97. Wang C, Li VWY, So EKF, Cheung YF. Left Ventricular Stiffness in Adolescents and Young Adults After Arterial Switch Operation for Complete Transposition of the Great Arteries. *Pediatr Cardiol*. 2020 Apr;41(4):747–54.
98. Buys R, Budts W, Reybrouck T, Gewillig M, Vanhees L. Serial exercise testing in children, adolescents and young adults with Senning repair for transposition of the great arteries. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Oct 15;12:88.

99. Patey O, Carvalho JS, Thilaganathan B. Urgent neonatal balloon atrial septostomy in simple transposition of the great arteries: predictive value of fetal cardiac parameters. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021;57(5):756–68.
100. Blanc J, Fouron JC, Sonesson SE, Raboisson MJ, Huggon I, Gendron R, et al. Ventricular outputs, central blood flow distribution and flow pattern through the aortic isthmus of fetuses with simple transposition of the great arteries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(6):629–34.
101. Grzyb A, Szymkiewicz-Dangel J. Cerebroplacental hemodynamics in fetuses with transposition of the great arteries and usefulness in predicting neonatal condition. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2023;62(3):414–21.
102. Trippel A, Pallivathukal S, Pfammatter JP, Hutter D, Kadner A, Pavlovic M. Dimensions of the ascending aorta in conotruncal heart defects. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(5):831–7.
103. Toma D, Gabor-Miklosi D, Cerghit-Paler A, Şuteu CC, Cosma MC, Mărginean C, et al. Impaired Speckle-Tracking-Derived Left Ventricular Longitudinal Strain Is Associated with Transposition of Great Arteries in Neonates: A Single-Center Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(1).
104. Liebman J, Cullum L, Belloc NB. Natural history of transposition of the great arteries. Anatomy and birth and death characteristics. *Circulation*. 1969;40(2):237–62.
105. Al-Mukhaini KS, Mohamed AM. Transposition of the great arteries and coarctation of the aorta in an infant presenting with bronchiolitis: An incidental finding. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2017;17(3):e348–51.
106. Delicce AV, Makaryus AN. Physiology, Frank Starling Law. 2023 Jan 30.
107. Sahni M, Asrani P, Jain SK. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Management of Neonatal Heart Failure. *Neoreviews*. 2015 Oct 1;16(10):e575–85.
108. Walter C, Soveral I, Bartrons J, Escobar MC, Carretero JM, Quirado L, et al. Comprehensive Functional Echocardiographic Assessment of Transposition of the Great Arteries: From Fetus to Newborn. *Pediatr Cardiol*. 2020 Apr 1;41(4):687–94.
109. Amoozgar H, Salaminia S, Amirghofran AA, Cheriki S, Borzoe M, Ajami G, et al. Evaluation of Cardiac and Valvular Function after Arterial Switch Operation: A Midterm Follow-Up. *Int Cardiovasc Res J*. 2013;7(3):83–92.
110. Pettersen E, Fredriksen PM, Urheim S, Thaulow E, Smith HJ, Smevik B, et al. Ventricular Function in Patients With Transposition of the Great Arteries Operated With Arterial Switch. *American Journal of Cardiology*. 2009 Aug 15;104(4):583–9.