

## Anuario 2012: Cardiopatías congénitas. Las revistas de las Sociedades Nacionales presentan una selección de las investigaciones que han impulsado avances recientes en Cardiología Clínica

**Almanac 2012: Congenital heart disease. The National Society Journals present selected research that has driven recent advances in Clinical Cardiology**

Michael Burch<sup>a</sup>✉, and Nathalie Dedieu<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Great Ormond Street Hospital. Londres, Reino Unido.

<sup>b</sup> Departamento de Cardiología Pediátrica, Royal Brompton Hospital. Londres, Reino Unido.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido en Heart: 21 de mayo de 2012  
Aprobado en Heart: 29 de mayo de 2012

Recibido en CorSalud: 20 de octubre de 2012  
Aprobado en CorSalud: 21 de octubre de 2012

*Este artículo fue publicado por primera vez en la revista Heart [2012;98(21):1555-61. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301538. En línea el 2 de septiembre de 2012] y se reproduce con permiso de los autores y de la Red de Editores de la Sociedad Europea de Cardiología. Es una publicación simultánea en todas las revistas de las Sociedades Nacionales pertenecientes a la Sociedad Europea de Cardiología y en otras revistas seleccionadas.*

### RESUMEN

Este Anuario destaca trabajos recientes sobre cardiopatías congénitas que han sido publicados en las principales revistas de Cardiología. Se citan más de 100 artículos. Los subtítulos se utilizan para agrupar los trabajos relevantes y permitir que los lectores se concentren en sus temas de interés, pero no pretenden abarcar todos los aspectos de las cardiopatías

congénitas.

**Palabras Clave:** Cardiopatías Congénitas; Insuficiencia Cardíaca; Cirugía; Cateterismo Cardíaco

### ABSTRACT

This Almanac highlights recent papers on congenital heart disease in the major cardiac journals. Over 100 articles are cited. Subheadings are used to group relevant papers and allow readers to focus on their areas of interest, but are not meant to be comprehensive for all aspects of congenital cardiac disease.

**Key words:** Heart Defects, Congenital; Heart Failure; Surgery; Heart Catheterization

✉ M Burch  
Great Ormond Street Hospital  
Londres WC1N 3JH, UK  
Correo electrónico: [burchm@gosh.nhs.uk](mailto:burchm@gosh.nhs.uk)

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las cardiopatías congénitas en Europa fue recientemente informada en dos importantes trabajos. Los datos de una base de datos central para 29 registros poblacionales en 16 países mostraron una prevalencia total de 8 por 1000<sup>1</sup>. La tasa de detección global de cardiopatías congénitas prenatales no cromosómicas fue sólo del 20 %, aunque el 40 % de los casos graves fueron diagnosticados antes del nacimiento. Se calcula que cada año en la Unión Europea nacen 36.000 niños con cardiopatía congénita y otros 3.000 son diagnosticados con esta misma afección, pero mueren por interrupción del embarazo debido a la anomalía fetal. En una revisión sistemática<sup>2</sup> de 114 artículos y 2.409.1867 nacidos vivos, la prevalencia de las cardiopatías congénitas aumentó con el tiempo de 0,6/1000 en 1930 a 9,1/1000 después de 1995. El índice se estabilizó en los últimos 15 años, pero significa que 1,35 millones de niños nacen cada año con cardiopatía congénita. La prevalencia fue mayor en Europa que en América del Norte.

Mediante la utilización de datos del Registro de malformaciones congénitas de París<sup>3</sup> se observó un aumento del riesgo de cardiopatías congénitas por causa de las técnicas de reproducción asistida. El mayor riesgo variaba con el método de la técnica de reproducción asistida y el tipo de anomalía cardíaca. Los autores especulan que esto puede ser debido a la tecnología para la reproducción o a la causa subyacente de infertilidad de la pareja.

## GENÉTICA

Tres cuartas partes de los pacientes con síndrome de supresión 22q11.2 (22q11.2DS) presentan una cardiopatía congénita y, aunque es una práctica común hacer la prueba del 22q11.2DS a todos los niños con lesiones cardíacas típicas, muchos pacientes adultos no han sido investigados. Se realizó una revisión en una población adulta de 479 pacientes con lesiones típicas<sup>4</sup> (tetralogía de Fallot, atresia pulmonar y comunicación interventricular). Ya se conocía que veinte pacientes presentaban 22q11.2DS pero se detectó una microsupresión en otros 24 pacientes. Los autores consideran que, como el síndrome tiene implicaciones clínicas y reproductivas significativas, las pruebas genéticas deben ser consideradas en todos los pacientes adultos con tetralogía de Fallot y atresia pulmonar con comunicación interventricular.

La tetralogía de Fallot es común en individuos con

supresión hemicigota del cromosoma 22q11.2 que elimina el factor de transcripción cardíaco TBX1. Los exones TBX1 fueron secuenciados en 93 pacientes con tetralogía no sindrómica<sup>5</sup>. Se realizaron análisis de polimorfismo de un solo nucleótido en 356 pacientes con tetralogía, en sus padres y en controles sanos. Se identificaron tres nuevas variantes no presentes en 1.000 cromosomas de controles sanos étnicamente idénticos. Este estudio demostró que las variantes poco frecuentes de TBX1 con consecuencias funcionales están presentes en una pequeña proporción de pacientes con tetralogía no sindrómica. El tema controversial de la utilización e interpretación de las pruebas genéticas fue revisado por Caleshu *et al.*<sup>6</sup>.

En un estudio de siete familias se demostró que la transposición familiar de las grandes arterias era causada por múltiples mutaciones en los genes de lateralidad<sup>7</sup>. Esto proporciona evidencia de que algunos casos de transposición familiar son causados por mutaciones en los genes de lateralidad, y por lo tanto, forman parte del mismo espectro patológico del síndrome de heterotaxia, lo cual habla en favor de un modo oligogénico o complejo de herencia en estas genealogías. El editorial de Keavney<sup>8</sup> consideró lo anterior como un paso útil en la comprensión de la transposición. La homocisteína es conocida como un factor de riesgo independiente para la cardiopatía congénita por lo que se puede esperar que las anomalías genéticas que afectan a la homocisteína influyan en la incidencia de problemas cardíacos congénitos. Esto quedó demostrado cuando una variante funcional del intrón-1 de metionina sintetasa reductasa aumentó significativamente el riesgo de cardiopatía congénita en la población China de Han<sup>9</sup>.

## CARDIOLOGÍA FETAL

La cardiología fetal sigue siendo una piedra angular de la práctica cardíaca congénita. El artículo de Marek *et al.*<sup>10</sup> ofrece una visión general única del diagnóstico prenatal en la República Checa, que en virtud de la estricta organización de los servicios de salud permitió el desarrollo de un registro nacional integral durante más de dos décadas. Se alcanzaron algunos éxitos particulares y en los últimos años, el diagnóstico prenatal del síndrome de cavidades izquierdas hipoplásicas alcanzó el 95,8 %, mientras que la transposición se diagnostica en sólo el 25,6 % de los casos.

Existe un debate sobre si el desarrollo prenatal de las cámaras cardíacas depende del flujo, pero un mag-

nífico artículo de Stressig *et al.*, realizado en Bonn<sup>11</sup>, demostró que el flujo preferencial a las cavidades derechas en el contexto de una hernia diafragmática sí perjudica el desarrollo de las cavidades izquierdas.

El bloqueo aurículo-ventricular fetal aislado se examinó en un estudio retrospectivo europeo de 175 casos<sup>12</sup>. Los factores de riesgo para un mal resultado fueron la gestación < 20 semanas, la frecuencia ventricular < 50/min, la hidropesía y la función ventricular afectada. No se ha observado un efecto significativo del tratamiento con corticoides. En un estudio multicéntrico francés, 13.141 pacientes con bloqueo aurículo-ventricular no inmune, diagnosticados en el útero o hasta la edad de 15 años, recibieron un seguimiento a largo plazo y mostraron resultados sorprendentemente buenos, sin muertes o miocardiopatía dilatada en un seguimiento medio de  $11,6 \pm 6,7$  años.

El bloqueo aurículo-ventricular puede reflejar la exposición prenatal a anticuerpos anti-SSA/Ro maternos, y ha sido demostrada la elevada mortalidad asociada con el lupus neonatal cardíaco<sup>14</sup>. En un estudio no aleatorizado multicéntrico con 20 fetos expuestos a anticuerpos maternos de lupus<sup>15</sup> se observó que el tratamiento intravenoso con gamma globulina y esteroides, mejoró potencialmente los resultados para estos niños, con una supervivencia mayor a la esperada. Sin embargo, un estudio prospectivo con 165 fetos expuestos a anticuerpos anti-Ro/La encontró que la prolongación aurículo-ventricular fetal no predijo la progresión a bloqueo cardíaco, de modo que se cuestionó la conducta diagnóstico-terapéutica basada en la estrategia de identificación y tratamiento de prolongación aurículo-ventricular fetal<sup>16</sup>.

El tratamiento farmacológico transplacentario para taquiarritmias del feto fue revisado en un estudio multicéntrico<sup>17</sup>, el cual mostró la superioridad de la flecaïnida y la digoxina. Sin embargo, al no ser aleatorio, este estudio no fue lo suficientemente sólido.

### **MIOCARDIOPATÍA, INSUFICIENCIA CARDÍACA Y TRASPLANTE**

El cribado pre-participativo para la miocardiopatía está ganando más atención en los medios de comunicación. Un estudio italiano sobre el valor del cribado pre-participativo de los niños mediante ECG, demostró que la persistencia, pasada la pubertad, de la inversión de la onda T, se asoció con un mayor riesgo de miocardiopatía<sup>18</sup>.

Saber cuándo proponer el trasplante en los pacien-

tes ambulatorios sigue siendo un tema difícil. Se realizó una revisión del riesgo de muerte y el trasplante en la miocardiopatía dilatada pediátrica utilizando una base de datos multicéntrica. Los autores mostraron que un aumento del diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo se asociaba con un mayor riesgo de trasplante pero no con la muerte<sup>19</sup>. Un trabajo realizado por Giardini *et al.*<sup>20</sup> ha demostrado que las pruebas metabólicas de esfuerzo son útiles para predecir el pronóstico, pero los porcentajes de los valores predichos son mejores que los números absolutos. Generalmente el trasplante por cardiopatía congénita se considera un gran riesgo, a pesar de que en una pequeña serie de trasplante en adultos con enfermedades congénitas en el Reino Unido se muestran resultados alentadores<sup>21</sup>. Una revisión de una base de datos norteamericana de más de mil trasplantes por cardiopatías congénitas en adultos, confirmó la alta mortalidad a los 30 días, pero también una mejor supervivencia tardía después del trasplante. A pesar de que los trasplantes de corazón siguen siendo un recurso valioso, en la actualidad los resultados justifican la continua expansión de los programas de trasplante por cardiopatías congénitas en adultos<sup>22</sup>.

Una base de datos internacional mostró que la oxigenación extracorpórea por membrana no parece ser un apoyo circulatorio fiable a largo plazo en niños que esperan un trasplante cardíaco<sup>23</sup>. Afortunadamente, existen otras opciones de apoyo, y Stiller *et al.*<sup>24</sup> proporcionan una visión general útil del apoyo cardiovascular mecánico en lactantes y niños.

### **EL VENTRÍCULO ÚNICO**

Los pacientes con un ventrículo único siguen siendo un gran foco para los recursos de la cardiopatía congénita. Existen muchas controversias sobre el tratamiento de estos pacientes. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se utilizan a menudo en esta compleja circulación, pero los efectos de su vasodilatación no están claros. El trabajo en niños con derivaciones cavopulmonares bidireccionales demostró que el enalaprilato no aumentó el gasto cardíaco total, sino que redistribuyó el flujo a la parte inferior del cuerpo, con la consecuente disminución en la saturación arterial de oxígeno<sup>25</sup>. Los autores concluyeron que es difícil aumentar el gasto cardíaco en estos pacientes, y los inhibidores de la ECA se deben utilizar con precaución en pacientes con saturaciones aórticas limítrofes. Este trabajo se adapta bastante bien a los

resultados de un ensayo aleatorizado y multicéntrico, que encontró que la administración de enalapril a lactantes con ventrículo único en el primer año de vida no mejoró el crecimiento somático, la función ventricular o la gravedad de la insuficiencia cardíaca<sup>26</sup>. En un análisis posterior de su población de estudio, los autores también demostraron que el genotipo de renina aldosterona influye en la remodelación ventricular en niños con ventrículo único<sup>27</sup>.

Los resultados tardíos después del procedimiento de Fontan siguen siendo una preocupación. En algunos pacientes, con el tiempo, se produce una insuficiencia circulatoria progresiva, cuya fisiopatología subyacente no se entiende completamente. En una revisión de la evidencia actual sobre alteraciones en la vasculatura pulmonar en pacientes sometidos al procedimiento de Fontan, se discutió el potencial de los tratamientos aprobados para la hipertensión arterial pulmonar que pueden proporcionar beneficios<sup>28</sup>. La enfermedad hepática se reconoce ahora como un problema grave después del procedimiento de Fontan. A menudo se observaron disfunción hepática y cambios cirróticos en una serie de pacientes sometidos al procedimiento de Fontan<sup>29</sup>. Las complicaciones hepáticas se correlacionaron con la duración de la circulación de Fontan. Los autores concluyeron que estos pacientes necesitan evaluaciones regulares de la función hepática, aunque algunos marcadores incruentos de fibrosis hepática pueden ser utilizados de forma efectiva. En una reciente reunión de consenso sobre este problema, el grupo recomendó un protocolo de estudio prospectivo sobre la evaluación de la función hepática 10 años después de un procedimiento de Fontan<sup>30</sup>.

El uso de la anticoagulación después del procedimiento de Fontan sigue siendo controvertido. Se informó sobre un estudio multicéntrico y aleatorizado de heparina o warfarina después del procedimiento de Fontan<sup>31</sup>. Un total de 111 pacientes fueron aleatorizados. Hubo una incidencia de trombosis muy similar en ambos grupos: 12/57 con aspirina y 13/54 en el grupo de warfarina. Aunque no hubo diferencias, los autores concluyeron que como la tasa de trombosis fue tan alta, deben considerarse enfoques alternativos.

Otra controversia sobre el procedimiento de Fontan incluye el uso de fenestraciones, ya que aunque pueden mejorar los resultados quirúrgicos inmediatos, hay una preocupación acerca de las complicaciones tardías. Los resultados finales para la fenestración de

la vía venosa sistémica en el momento del procedimiento de Fontan se registraron en un estudio multicéntrico retrospectivo no aleatorizado<sup>32</sup>. De las 361 fenestraciones, hubo pocos resultados perjudiciales tardíos, con una media de  $8 \pm 3$  años después de la cirugía. Las saturaciones fueron de 89 % vs. 95 % en el grupo fenestrado.

### IMAGENOLOGÍA

La ecocardiografía tridimensional se está desarrollando rápidamente y su aplicación a la cardiopatía congénita puede ser uno de sus usos principales en los próximos años<sup>33</sup>. Otros métodos de imagenología emergentes incluyen una nueva técnica de ultrasonido de alta resolución<sup>34</sup>. Los autores describieron la técnica en adolescentes después de la reparación de la coartación en la infancia temprana, y demostraron un aumento del grosor preductal de la íntima y la media arterial, la masa del ventrículo izquierdo y de la rigidez en la aorta ascendente en adolescentes. Las anomalías cardiovasculares más pronunciadas después de la implantación de un *stent* en la coartación parecían estar relacionadas con la mayor edad del paciente en el momento de la intervención.

### CIRUGÍA

El registro holandés *Corvitia* Congénita (*CONCOR*, por sus siglas en inglés), para adultos con cardiopatía congénita, fue revisado para observar los resultados de la cirugía en adultos predominantemente jóvenes con esta afección<sup>35</sup>. Una quinta parte requirió cirugía cardiovascular durante un período de 15 años y en el 40 % la cirugía fue una reintervención. Los hombres con cardiopatía congénita tenían, con respecto a las mujeres, una mayor probabilidad de someterse a una cirugía en la edad adulta y una supervivencia consistentemente peor a largo plazo después de las reintervenciones.

Se informaron resultados funcionales detallados a los 8,1 años (rango 2,0-14,0) después de la operación de Ross en 45 sujetos (edad 24,6 años, rango de 16,9-52,2 años), que se sometieron a este procedimiento entre 1994 y 2006. Se utilizaron la resonancia magnética cardiovascular, la ecocardiografía y las pruebas de esfuerzo cardiopulmonares<sup>36</sup>. Los autores demostraron una leve disfunción del auto y el homoinjerto en la mayoría de los pacientes después del procedimiento de Ross, asociados con buena función ventricular y capacidad de ejercicio. La supervivencia tardía se com-

paró en un estudio de 918 pacientes sometidos al procedimiento de Ross y 406 pacientes con válvulas mecánicas entre 18-60 años de edad, que sobrevivieron a un procedimiento electivo (1994-2008). Con el uso del *propensity score matching*, la supervivencia tardía se comparó entre los dos grupos<sup>37</sup>. En pacientes comparables, no hubo diferencia en cuanto a la supervivencia tardía en la primera década postoperatoria entre el procedimiento de Ross y el implante de una válvula aórtica mecánica con óptimo auto-control de la anticoagulación. Los autores demostraron que la supervivencia en estos pacientes adultos jóvenes seleccionados fue excelente, tal vez como resultado del auto-control altamente especializado de la anticoagulación, mejor momento para la cirugía y una selección mejorada de los pacientes en los últimos años. A pesar del advenimiento del procedimiento de Ross, la cirugía valvular aórtica en niños sigue siendo un tema complejo y difícil, y una visión general útil fue proporcionada por d'Udekem<sup>38</sup>.

En un informe sobre el riesgo que la cirugía representa para el neurodesarrollo<sup>39</sup>, se revisaron las evaluaciones neuropsicológicas y estructurales cerebrales por imagenología en niños de 16 años con transposición de grandes vasos que se sometieron a la cirugía de intercambio arterial en la infancia. Los niños fueron aleatorizados a una derivación cardiopulmonar continua de bajo flujo o paro circulatorio total, pero se encontraron pocas diferencias significativas entre el grupo de tratamiento. Sin embargo, los adolescentes con transposición de grandes vasos que han sido sometidos a la cirugía de intercambio arterial tienen un mayor riesgo con respecto a su neurodesarrollo. Los autores consideran que es provechoso que los niños con cardiopatías congénitas sean vigilados permanentemente para detectar las dificultades que aparezcan.

### TETRALOGÍA DE FALLOT

Un estudio que utiliza datos de *speckle tracking* en pacientes con tetralogía de Fallot corregida demostró que la deformación del tracto de salida del ventrículo derecho se retrasa, causando una reducción en el tiempo de retardo ventricular derecho, lo cual está significativamente asociado a un deterioro de la función ventricular derecha<sup>40</sup>. La insuficiencia de la cavidad cardíaca derecha tardía es un problema grave en la tetralogía y en la transposición corregida congénitamente. En un estudio con 40 de estos pacientes,

mediante ecocardiografía con contraste, se encontró que la densidad microvascular miocárdica de la pared septal del ventrículo derecho en pacientes con hipertrofia, debido a la presión y/o sobrecarga de volumen, se reduce. Los autores consideran que esto puede estar relacionado con una disminución de la reserva de perfusión miocárdica y a una alteración de la función sistólica ventricular derecha<sup>41</sup>. Un informe del impacto de la fisiología restrictiva sobre la función del ventrículo derecho después de la corrección de la tetralogía, encontró que la rigidez diastólica del ventrículo derecho se incrementó<sup>42</sup>. Sin embargo, la respuesta lusitropica a agentes adrenérgicos  $\beta$  fue anormal, independientemente de la fisiología restrictiva. En una investigación de 29 niños asintomáticos con tetralogía corregida<sup>43</sup>, a pesar de una moderada dilatación ventricular derecha y bloqueo de rama derecha en comparación con los controles, los autores demostraron la ausencia de asincronía ventricular derecha e izquierda en reposo, pero detectaron asincronía mecánica, inducida por el ejercicio. Esto no estuvo relacionado con la duración del complejo QRS, los volúmenes y función ventriculares, o el consumo máximo de oxígeno. En un estudio de tetralogía corregida en adultos, la disfunción ventricular longitudinal izquierda se asoció con un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca o arritmias potencialmente mortales<sup>44</sup>. Los autores concluyen que, en combinación con las variables ecocardiográficas de las cavidades derechas del corazón, estas medidas proporcionaron resultados con información importante para estimar el pronóstico.

### HIPERTENSIÓN PULMONAR

Un estudio prospectivo abierto con sildenafil en 84 pacientes arrojó más evidencias sobre los beneficios de los vasodilatadores pulmonares en el síndrome de Eisenmenger<sup>45</sup>. Doce meses de tratamiento con sildenafil oral fue bien tolerado y pareció mejorar la capacidad de ejercicio, la saturación arterial sistémica de oxígeno y los parámetros hemodinámicos en pacientes con síndrome de Eisenmenger. Se informó sobre la importancia de la reactividad vascular pulmonar, como un predictor independiente de la evolución en 38 pacientes con Eisenmenger que recibieron bosentán<sup>46</sup>.

Se informó acerca de una cohorte nacional única de pacientes con hipertensión pulmonar en la infancia del Reino Unido<sup>47</sup>. Los autores demostraron, por primera

vez, que la incidencia de la hipertensión pulmonar es menor en niños que en adultos y que las características clínicas pueden ser diferentes. La mayoría de los niños se presentan con signos clínicos de enfermedad avanzada, y el estado clínico de presentación es predictivo del pronóstico. Esta experiencia de 7 años confirmó la mejora significativa en la supervivencia sobre los controles históricos. El mismo grupo también informó sobre un nuevo enfoque de la TC para el pronóstico<sup>48</sup>. Ellos encontraron que la ramificación fractal cuantifica los cambios vasculares y predice la supervivencia en la hipertensión pulmonar. La necesidad del desarrollo de medicamentos pediátricos para la hipertensión pulmonar fue destacada por Barst<sup>49</sup>. En un estudio de pacientes con síndrome de Eisenmenger (n=181, edad 36,9 ± 12,1 años, el 31 % con síndrome de Down), en el que se midieron las concentraciones de péptido natriurético tipo B (BNP, por sus siglas en inglés), como parte de la atención clínica de rutina, se descubrió que éstas predijeron el pronóstico<sup>50</sup>. Además, los autores especularon que los tratamientos dirigidos a la enfermedad pueden ayudar a reducir las concentraciones de BNP en esta población, mientras que pacientes sin tratamiento previo tienen concentraciones de BNP estáticas o en aumento. Este tema se trata con más detalle en un editorial escrito por D'Alto<sup>51</sup>.

### TRASTORNOS ARTERIALES EN LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Mientras que las anomalías de la pared aórtica han sido descritas en los trastornos hereditarios del tejido conectivo, como el síndrome de Marfan y la enfermedad de la válvula aórtica bicúspide<sup>52,53</sup>, informes recientes indican la participación aórtica similar en cardiopatías congénitas clásicas, como la coartación de la aorta, la tetralogía de Fallot y la transposición de grandes vasos; la resonancia magnética (RM) es clave en la definición del problema<sup>54</sup>. La dilatación arterial pulmonar se observa con anomalías de la válvula pulmonar y enfermedades del tejido conectivo, pero también se produce en asociación con la válvula aórtica bicúspide, en ausencia de una anomalía de la válvula pulmonar, lo que sugiere una enfermedad primaria de la pared del vaso que predispone a la dilatación arterial<sup>55</sup>.

### INTERVENCIÓN POR CATETER

Con el aumento del uso de procedimientos cardioló-

gicos intervencionistas en los jóvenes es claramente importante tener en cuenta la exposición a la radiación. Datos provenientes de Italia alertan que los niños con cardiopatías congénitas son expuestos a una significativa dosis acumulativa de radiación<sup>56</sup>. Cálculos indirectos sobre riesgo de cáncer y estudios directos de ADN mostraron que los niños con cardiopatías congénitas están expuestos a una dosis de radiación significativa, y enfatizaron en la necesidad de la optimización estricta de la dosis de radiación en niños. El editorial de Hoffmann y Bremerich profundizó en los riesgos<sup>57</sup>.

Los nuevos avances en las técnicas de cateterización continúan. Un ensayo prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, de investigación sobre exención de dispositivo en los Estados Unidos comparó el uso de globos de corte con globos de alta presión en el tratamiento de la estenosis de la arteria pulmonar. Los autores encontraron una mayor eficacia para el globo de corte y un perfil de seguridad similar<sup>58</sup>. Datos del Reino Unido sobre más de 100 procedimientos con *stent* por coartación en un solo centro<sup>59</sup>, demostraron que este procedimiento es eficaz para la coartación aórtica y la re-coartación, con índices de complicaciones entre bajo e intermedio. Los aneurismas después del procedimiento fueron poco frecuentes y no se observaron fracturas de los *stents* de nueva generación. El método óptimo para el seguimiento de estos pacientes no está claro, y tanto la TC como la RM se consideran útiles<sup>60</sup>. Un estudio observacional multicéntrico de EE.UU. informó datos de 350 niños con coartación nativa > 10 kg<sup>61</sup>. Hubo 217 *stents*, 61 angioplastias con globo y 72 procedimientos quirúrgicos. La colocación de *stents* y la cirugía resultaron mejores que las angioplastias con globo en cuanto a la reducción del gradiente de presión arterial desde las extremidades superiores a las inferiores en un seguimiento a corto plazo, y tuvieron también mejores resultados integrados de la imagen del arco aórtico. Los pacientes con *stent* tuvieron la menor estancia hospitalaria y la menor tasa de complicaciones, aunque eran más propensos a requerir una intervención planificada. Los autores advirtieron sobre la interpretación de los resultados, ya que el estudio no fue aleatorio. La angioplastia con globo para la obstrucción del arco aórtico suele ser necesaria después del procedimiento de Norwood, y los resultados de un estudio retrospectivo<sup>62</sup> informaron que sólo el 58 % de los que tienen una primera angioplastia con globo no

fueron sometidos a reintervención del arco a los 5 años, con el mayor riesgo de reintervención en aquellos con menos de 3 meses de la intervención inicial y en aquellos con resultados iniciales menos exitosos.

Roberts *et al.*<sup>63</sup> informaron sobre una experiencia multicéntrica de sustitución exitosa de la válvula tricúspide percutánea mediante el uso de la válvula *Melody* en 15 pacientes. A todos se les había colocado una prótesis biológica o conducto, y habían desarrollado una estenosis o regurgitación significativa. Se informaron resultados alentadores con la válvula transcáteter *Edwards SAPIEN* para la insuficiencia del conducto en posición pulmonar en 36 pacientes de cuatro centros<sup>64</sup>. Imágenes útiles de este dispositivo fueron publicados por Lauten *et al.*<sup>65</sup>. Se informó sobre los resultados de la pre-implantación de *stent* 1 año después de utilizar la válvula *Melody* en posición pulmonar<sup>66</sup>, en 65 pacientes. Los resultados hemodinámicos iniciales se mantuvieron al año, pero no hubo evidencias de una posterior remodelación funcional positiva después de los efectos agudos inmediatos.

Las estrategias que rodean la estimulación cardíaca en lactantes y niños son a menudo objeto de debate. Un reciente estudio multicéntrico demostró que la estimulación ventricular izquierda se asoció con una mejor función sistólica que la estimulación ventricular derecha<sup>67</sup>, y una revisión útil puso los problemas de la estimulación en niños en su contexto<sup>68</sup>.

### CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DEL ADULTO

La creciente población de adultos con cardiopatías congénitas se refleja en el creciente número de publicaciones en este campo. La cifra ascendente de hospitalizaciones de adultos con cardiopatía congénita fue descrita utilizando un registro nacional holandés<sup>69</sup>. Durante 28.990 pacientes/años, 2.908 pacientes (50 %) fueron ingresados en el hospital. La edad media al ingreso fue de 39 años (rango 18-86). Las tasas de ingreso fueron por lo menos dos veces más altas que en la población general, y esto se acentuó más en los grupos de mayor edad. Con el envejecimiento de esta población, los autores abogan por la preparación oportuna de los recursos sanitarios.

Una investigación realizada en Toronto describió la debilidad de los músculos respiratorios y óseos en adultos con cardiopatía congénita, la cual se asemeja a la observada en los adultos mayores con insuficiencia cardíaca avanzada<sup>70</sup>. La importancia de este cambio de

enfoque en los mecanismos de tolerancia reducida al ejercicio en las cardiopatías congénitas se discute con más detalle en un editorial de Giardini<sup>71</sup>. Los biomarcadores también pueden tener un papel importante en la evaluación de estos pacientes. Se investigó la relación de la función sistémica del ventrículo derecho por ECG y los niveles de *NT-proBNP* en adultos mucho después del procedimiento de Senning o Mustard<sup>72</sup>. Se demostró que los niveles circulantes de *NT-proBNP* y varios parámetros del ECG de superficie constituyen marcadores secundarios de la función sistémica del ventrículo derecho, y proporcionaron información adicional sobre el estado de la insuficiencia cardíaca. Aunque los pediatras están muy conscientes de la asociación entre el síndrome de Down y las cardiopatías congénitas, una información de los Países Bajos constató que el 17 % de los pacientes con síndrome de Down, que viven en centros residenciales, presentaban cardiopatías congénitas no diagnosticadas. En la primera etapa del estudio se incluyeron 31 centros y 1.158 pacientes<sup>73</sup>. Los autores recomiendan el examen cardíaco en pacientes mayores con síndrome de Down, para quienes están disponibles nuevas opciones terapéuticas, y para prevenir complicaciones cardíacas en la vejez.

El ictus fue una causa importante de morbilidad en la cardiopatía congénita del adulto, según un análisis retrospectivo de bases de datos Europeas y Canadienses<sup>74</sup>, con un total de 23.153 pacientes de 16-91 años (edad media 36,4). Entre ellos, 458 pacientes (2,0 %) presentaron uno o más accidentes cerebrovasculares. La prevalencia más alta fue en las lesiones cianóticas 50/215 (23,3 %).

Un meta-análisis y una revisión sistemática de los cierres de comunicación interauricular identificaron 26 estudios, que incluyeron 1841 pacientes que fueron sometidos a cierre quirúrgico y 945, a cierre percutáneo<sup>75</sup>. El meta-análisis que utilizó un modelo de efectos aleatorios demostró una reducción en la prevalencia de taquiarritmias auriculares tras el cierre de la comunicación interauricular [OR=0,66 (IC del 95 %: 0,57 a 0,77)]. Este efecto fue demostrado después del cierre, tanto percutáneo como quirúrgico. El seguimiento inmediato (<30 días) y a mediano plazo (30 días – 5 años) también demostraron una reducción en la prevalencia de taquiarritmias auriculares.

Inuzuka *et al.* revisaron datos de 1.375 pacientes adultos consecutivos con cardiopatía congénita (edad 33 ± 13 años), que se sometieron a la prueba de es-

fuerzo cardiopulmonar en un solo centro, durante un período de 10 años<sup>76</sup>. Ellos mostraron que la prueba de esfuerzo cardiopulmonar proporciona información pronóstica importante en pacientes adultos con cardiopatía congénita. Sin embargo, consideraron que el pronóstico debe ser abordado de manera diferente, dependiendo de la presencia de cianosis, el uso de medicamentos bradicardizantes y el nivel de ejercicio alcanzado.

### EMBARAZO Y CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las enfermedades del corazón se han convertido en el principal factor de mortalidad materna durante el embarazo en los países desarrollados. El número cada vez mayor de mujeres con cardiopatía congénita que sobrevive hasta la edad adulta, ha hecho de la atención durante el embarazo en este grupo, una importante área de la Cardiología obstétrica. Se ha hecho énfasis en la atención necesaria para este grupo vulnerable<sup>77</sup>. Se investigaron los resultados de 405 embarazos de mujeres con cardiopatía congénita, así como las complicaciones cardíacas tardías<sup>78</sup>. Aunque los sucesos adversos durante el embarazo son bien conocidos, el problema de las complicaciones cardíacas tardías<sup>78</sup> después del embarazo, es menos conocido. Los autores encontraron que las características maternas antes del embarazo pueden ayudar a identificar a las mujeres en mayor riesgo de complicaciones cardíacas tardías. Los incidentes cardíacos adversos durante el embarazo también fueron importantes y están asociados a un mayor riesgo de complicaciones cardíacas tardías. Opatowsky *et al.* utilizaron el registro nacional de ingresos hospitalarios de los EE.UU. para evaluar los partos anuales de las mujeres con cardiopatía congénita<sup>79</sup>. Estos aumentaron un 34,9 % entre 1998 y 2007, en comparación con un aumento del 21,3 % en la población general. Las mujeres con cardiopatía congénita tenían más probabilidades de sufrir un suceso cardiovascular (4.042/100.000 vs. 278/100.000 partos), la arritmia fue el suceso cardiovascular más común. La muerte ocurrió en 150/100.000 pacientes con cardiopatías congénitas en comparación con 8,2/100.000 pacientes que no la padecían. La enfermedad compleja se asoció con una mayor probabilidad de sufrir un suceso cardiovascular adverso respecto a la cardiopatía congénita simple (8.158/100.000 vs. 3.166/100.000, OR multivariable = 2,0, IC del 95 %: 1,4 a 3,0).

Lui *et al.* investigaron la respuesta de la frecuencia

cardíaca durante el ejercicio y los resultados del embarazo en mujeres con cardiopatía congénita<sup>80</sup>. La frecuencia cardíaca máxima, la frecuencia cardíaca máxima programada por la edad y el índice cronotrópico, se asociaron con una complicación cardíaca. Los incidentes neonatales ocurrieron en el 20 %. El consumo máximo de oxígeno no se asoció con un resultado adverso del embarazo. Los autores concluyeron que una respuesta cronotrópica anormal se correlaciona con resultados adversos del embarazo en mujeres con cardiopatía congénita, y debe ser considerada en el perfeccionamiento de esquemas de estratificación del riesgo.

### CARGA MUNDIAL DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La cardiopatía congénita en los países en vías de desarrollo es claramente importante, ya que la gran mayoría de los pacientes nacen en estos países. Un hallazgo preocupante en Nueva Delhi<sup>81</sup> es que el género femenino es un factor determinante para la no realización de la cirugía cardíaca pediátrica. El estudio prospectivo de 405 casos incluyó entrevistas a profundidad. Se llegó a la conclusión de que factores sociales arraigados subyacen a este prejuicio de género. Una visión interesante de este problema la ofrecen Daljit Singh y sus colegas<sup>82</sup>. En un país desarrollado (Taiwán), una investigación de 289 pacientes adultos con cardiopatía congénita encontró que el sexo femenino se asoció con una mala calidad de vida física y psicológica<sup>83</sup>. Los denominadores comunes de calidad de vida fueron principalmente los rasgos de la personalidad, los trastornos psicológicos y el apoyo familiar; pero, curiosamente, no la gravedad de la enfermedad.

La persistencia del conducto arterioso es una lesión fácil de tratar, pero si no se trata, los conductos de gran tamaño pueden llevar a la enfermedad vascular pulmonar. Una presentación tardía en los países en vías de desarrollo significa que muchos pacientes presenten un nivel de hipertensión pulmonar que podría hacer peligrosa una intervención. Los resultados de un estudio realizado en México<sup>84</sup> son importantes y alentadores. Ellos informaron sobre 168 pacientes que solo presentaban persistencia del conducto arterioso (PCA) y presión sistólica de la arteria pulmonar  $\geq 50$  mmHg. La edad media fue de  $10,3 \pm 14,3$  años (media 3,9), el diámetro del PCA fue de  $6,4 \pm 2,9$  mm (media 5,9), la presión sistólica de la arteria pulmonar fue de



63,5 ± 16,2 mmHg (media 60). La tasa de éxito general fue de 98,2 %. El seguimiento de 145 (86,3 %) casos durante 37,1 ± 24 meses (media 34,1), mostró una mayor disminución de la presión pulmonar a 30,1 ± 7,7 mmHg ( $p < 0,0001$ ). Los autores han demostrado que en casos seleccionados el tratamiento percutáneo del PCA hipertensivo es seguro y eficaz, y que las presiones pulmonares disminuyen inmediatamente y continúan haciéndolo con el tiempo.

### IMÁGENES DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Quizás uno de los aspectos más atractivos de la cardiopatía congénita es la estética de las anomalías. Esto se presta a la imagenología, y las imágenes de las cardíacas congénitas animan las páginas de muchas de las principales revistas de Cardiología. Por lo tanto, parece apropiado poner fin a este Anuario haciendo referencia a algunas de las imágenes más impresionantes que reflejan las áreas clave de las cardiopatías congénitas que se discutieron anteriormente, y que incluyen el intervencionismo<sup>85-91</sup>, enfermedades fetales y neonatales<sup>92-95</sup>, insuficiencia cardíaca con soporte mecánico<sup>96</sup>, cardiopatías congénitas en adolescentes y adultos<sup>97,98</sup>, imagenología avanzada con RM y TC<sup>99,100</sup>, y morfología inusual<sup>101-107</sup>; todo lo cual bien vale la pena mirar para amenizar una noche mientras nos ponemos al día con las revistas de Cardiología.

**Colaboradores:** MB y ND realizaron la revisión de la literatura; MB escribió el primer borrador del manuscrito, que fue revisado y aprobado por ambos autores.

**Conflicto de intereses:** Ninguno.

### Procedencia y revisión por pares

**En Heart:** Por encargo, revisado por pares internamente.

**En CorSalud:** Por invitación de la *ESC Editors' Network* (Red de Editores de la Sociedad Europea de Cardiología). Sin revisión.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation* 2011; 123:841-9.
2. Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2241-7.
3. Tararbit K, Houyel L, Bonnet D, et al. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Eur Heart J* 2011;32:500-8.
4. Van Engelen K, Topf A, Keavney BD, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome is under-recognised in adult patients with tetralogy of Fallot and pulmonary atresia. *Heart* 2010;96:621-4.
5. Griffin HR, Topf A, Glen E, et al. Systematic survey of variants in TBX1 in non-syndromic tetralogy of Fallot identifies a novel 57 base pair deletion that reduces transcriptional activity but finds no evidence for association with common variants. *Heart* 2010;96:1651-5.
6. Caleshu C, Day S, Rehm HL, et al. Use and interpretation of genetic tests in cardiovascular genetics. *Heart* 2010;96:1669-75.
7. De Luca A, Sarkozy A, Consoli F, et al. Familial transposition of the great arteries caused by multiple mutations in laterality genes. *Heart* 2010;96:673-7.
8. Keavney B. Left, right: a step forward in understanding transposition of the great arteries. *Heart* 2010;96:653-5.
9. Zhao JY, Yang XY, Gong XH, et al. Functional variant in methionine synthase reductase intron-1 significantly increases the risk of congenital heart disease in the Han Chinese population. *Circulation* 2012; 125:482-90.
10. Marek J, Tomek V, Skovranek J, et al. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart* 2011;97:124-30.
11. Stressig R, Fimmers R, Eising K, et al. Preferential streaming of the ductus venosus and inferior caval vein towards the right heart is associated with left heart underdevelopment in human fetuses with left-sided diaphragmatic hernia. *Heart* 2010;96: 1564-8.
12. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, et al; Fetal working group of the European association of pediatric cardiology. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multi-center study of 175 patients. *Circulation* 2011;124: 1919-26.
13. Baruteau AE, Fouchard S, Behaghel A, et al. Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed

- in utero or early childhood: a multicentre study. *Eur Heart J* 2012;33:622-9.
14. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, *et al.* Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation* 2011;124:1927-35.
  15. Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, *et al.* Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:715-23.
  16. Jaeggi ET, Silverman ED, Laskin C, *et al.* Prolongation of the atrioventricular conduction in fetuses exposed to maternal anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies did not predict progressive heart block. A prospective observational study on the effects of maternal antibodies on 165 fetuses. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1487-92.
  17. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, *et al.* Comparison of transplacental treatment of fetal supra-ventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation* 2011;124:1747-54.
  18. Migliore F, Zorzi A, Michieli P, *et al.* Prevalence of cardiomyopathy in Italian asymptomatic children with electrocardiographic T-wave inversion at pre-participation screening. *Circulation* 2012;125:529-38.
  19. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, *et al.*; Pediatric cardiomyopathy registry Investigators. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation* 2011;124:814-23.
  20. Giardini A, Fenton M, Andrews RE, *et al.* Peak oxygen uptake correlates with survival without clinical deterioration in ambulatory children with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2011;124:1713-18.
  21. Irving C, Parry G, O'Sullivan J, *et al.* Cardiac transplantation in adults with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:1217-22.
  22. Burch M. Is heart transplantation for adult congenital heart disease an appropriate use of a scarce resource? *Heart* 2010;96:1172-3.
  23. Almond CS, Singh TP, Gauvreau K, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for bridge to heart transplantation among children in the United States: analysis of data from the organ procurement and transplant network and extracorporeal life support organization registry. *Circulation* 2011;123:2975-84.
  24. Stiller B, Benk C, Schlensak C. Congenital heart disease: mechanical cardiovascular support in infants and children. *Heart* 2011;97:596-602.
  25. Lee KJ, Yoo SJ, Holtby H, *et al.* Acute effects of the ACE inhibitor enalaprilat on the pulmonary, cerebral and systemic blood flow and resistance after the bidirectional cavopulmonary connection. *Heart* 2011;97:1343e8.
  26. Williams RV, Zak V, Ravishankar C, *et al.*; Pediatric Heart Network Investigators. Factors affecting growth in infants with single ventricle physiology: a report from the Pediatric Heart Network Infant Single Ventricle Trial. *J Pediatr* 2011;159:1017-22.e2.
  27. Mital S, Chung WK, Colan SD, *et al.*; Pediatric Heart Network Investigators. Renin-angiotensin-aldosterone genotype influences ventricular remodeling in infants with single ventricle. *Circulation* 2011;123:2353-62.
  28. Beghetti M. Fontan and the pulmonary circulation: a potential role for new pulmonary hypertension therapies. *Heart* 2010;96:911-16.
  29. Baek JS, Bae EJ, Ko JS, *et al.* Late hepatic complications after Fontan operation; non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors. *Heart* 2010;96:1750.
  30. Rychik J, Veldtman G, Rand E, *et al.* The precarious state of the liver after a fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol*. Published Online First: 26 April 2012. doi: 10.1007/s00246-012-0315-7.
  31. Monagle P, Cochrane A, Roberts R, *et al.* A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. Fontan Anticoagulation Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:645-51.
  32. Atz AM, Trivison TG, McCrindle BW, *et al.*; Pediatric Heart Network Investigators. 62. Late status of Fontan patients with persistent surgical fenestration. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2437-43.
  33. Vettukattil JJ. Three dimensional echocardiography in congenital heart disease. *Heart* 2012;98:79-88.
  34. Sarkola T, Redington AN, Slorach C, *et al.* Assessment of vascular phenotype using a novel very-high-resolution ultrasound technique in adolescents after aortic 64. coarctation repair and/or

- stent implantation: relationship to central haemodynamics and left ventricular mass. *Heart* 2011;97:1788-93.
- 35.Zomer AC, Verheugt CL, Vaartjes I, *et al.* Surgery in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2011;124:2195-201.
- 36.Puranik R, Tsang VT, Broadley A, *et al.* Functional outcomes after the Ross (pulmonary autograft) procedure assessed with magnetic resonance imaging and cardiopulmonary exercise testing. *Heart* 2010;96:304-8.
- 37.Mokhles MM, Kortke H, Stierle U, *et al.* Survival comparison of the Ross procedure and mechanical valve replacement with optimal self-management anticoagulation therapy: propensity-matched cohort study. *Circulation* 2011;123:31-8.
- 38.d'Udekem Y. Aortic valve surgery in children. *Heart* 2011;97:1182-9.
- 39.Bellinger DC, Wypij D, Rivkin MJ, *et al.* Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation* 2011;124:1361-9.
- 40.van der Hulst AE, Roest AA, Delgado V, *et al.* Relationship between temporal sequence of right ventricular deformation and right ventricular performance in patients with corrected tetralogy of Fallot. *Heart* 2011;97:231-6.
- 41.Rutz T, de Marchi SF, Schwerzmann M, *et al.* Right ventricular absolute myocardial blood flow in complex congenital heart disease. *Heart* 2010;96:1056-62.
- 42.Apitz C, Latus H, Binder W, *et al.* Impact of restrictive physiology on intrinsic diastolic right ventricular function and lusitropy in children and adolescents after repair of tetralogy of Fallot. *Heart* 2010;96:1837-41.
- 43.Roche SL, Grosse-Wortmann L, Redington AN, *et al.* Exercise induces biventricular mechanical dyssynchrony in children with repaired tetralogy of Fallot. *Heart* 2010;96:2010-15.
- 44.Diller GP, Kempny A, Liodakis E, *et al.* Left ventricular longitudinal function predicts life-threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation* 2012;125:2444-6.
- 45.Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, *et al.* Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart* 2011;97:1876-81.
- 46.D'Alto M, Romeo E, Argiento P, *et al.* Pulmonary vasoreactivity predicts long-term outcome in patients with Eisenmenger syndrome receiving bosentan therapy. *Heart* 2010;96:1475-9.
- 47.Moledina S, Hislop AA, Foster H, *et al.* Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010;96:1401-6.
- 48.Moledina S, de Bruyn A, Schievano S, *et al.* Fractal branching quantifies vascular changes and predicts survival in pulmonary hypertension: a proof of principle study. *Heart* 2011;97:1245-9.
- 49.Barst RJ. Children deserve the same rights we do: the need for paediatric pulmonary arterial hypertension clinical drug development. *Heart* 2010;96:1337-8.
- 50.Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, *et al.* B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart* 2012;98:736-42.
- 51.D'Alto M. Brain natriuretic peptide, survival and response to targeting therapy: another piece in the complex puzzle of Eisenmenger syndrome. *Heart* 2012;98:681-2.
- 52.Braverman AC. Aortic involvement in patients with a bicuspid aortic valve. *Heart* 2011;97:506-13.
- 53.Benedetto U, Melina G, Takkenberg JJ, *et al.* Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011;97:955-8.
- 54.Grotenhuis HB, de Roos A. Structure and function of the aorta in inherited and congenital heart disease and the role of MRI. *Heart* 2011;97:66-74.
- 55.Kutty S, Kaul S, Danford CJ, *et al.* Main pulmonary artery dilation in association with congenital bicuspid aortic valve in the absence of pulmonary valve abnormality. *Heart* 2010;96:1756-61.
- 56.Ait-Ali L, Andreassi MG, Foffa I, *et al.* Cumulative patient effective dose and acute radiation-induced chromosomal DNA damage in children with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:269-74.
- 57.Hoffmann A, Bremerich J. The danger of radiation exposure in the young. *Heart* 2010;96:251-2.
- 58.Peng LF, Lock JE, Nugent AW, *et al.* Comparison of conventional and cutting balloon angioplasty for congenital and postoperative pulmonary vein stenosis in infants and young children. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:1084-90.

59. Chakrabarti S, Kenny D, Morgan G, *et al.* Balloon expandable stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta—prospective computed tomography assessment of stent integrity, aneurysm formation and stenosis relief. *Heart* 2010;96:1212-16.
60. Rosenthal E, Bell A. Optimal imaging after coarctation stenting. *Heart* 2010;96:1169-71.
61. Forbes TJ, Kim DW, Du W, *et al.* Comparison of surgical, stent, and balloon angioplasty treatment of native coarctation of the aorta: an observational study by the CCISC (Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2664-74.
62. Porras D, Brown DW, Marshall AC, *et al.* Factors associated with subsequent arch reintervention after initial balloon aortoplasty in patients with Norwood procedure and arch obstruction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:868-76.
63. Roberts PA, Boudjemline Y, Cheatham JP, *et al.* Percutaneous tricuspid valve replacement in congenital and acquired heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:117-22.
64. Kenny D, Hijazi ZM, Kar S, *et al.* Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve for conduit failure in the pulmonary position: early phase 1 results from an international multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2248-56.
65. Lauten A, Hoyme M, Figulla HR. Severe pulmonary regurgitation after tetralogy-of-Fallot repair: transcatheter treatment with the Edwards SAPIEN XT heart valve. *Heart* 2012;98:623-4.
66. Nordmeyer J, Lurz P, Khambadkone S, *et al.* Pre-stenting with a bare metal stent before percutaneous pulmonary valve implantation: acute and 1-year outcomes. *Heart* 2011;97:118-23.
67. van Geldorp IE, Delhaas T, Gebauer RA, *et al.* Impact of the permanent ventricular pacing site on left ventricular function in children: a retrospective multicentre survey. Working Group for Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Paediatric Cardiology. *Heart* 2011;97:2051-5.
68. McLeod KA. Cardiac pacing in infants and children. *Heart* 2010;96:1502-8.
69. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, *et al.* The emerging burden of hospital admissions of adults with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:872-8.
70. Greutmann M, Le TL, Tobler D, *et al.* Generalised muscle weakness in young adults with congenital heart disease. *Heart* 2011;97:1164-8.
71. Giardini A. Generalised myopathy in young adults with congenital heart disease. *Heart* 2011;97:1115-16.
72. Plymen CM, Hughes ML, Picaut N, *et al.* The relationship of systemic right ventricular function to ECG parameters and NT-proBNP levels in adults with transposition of the great arteries late after Senning or Mustard surgery. *Heart* 2010;96:1569-73.
73. Vis JC, de Bruin-Bon RH, Bouma BJ, *et al.* Congenital heart defects are under-recognised in adult patients with Down's syndrome. *Heart* 2010;96:1480-4.
74. Hoffmann A, Chockalingam P, Balint OH, *et al.* Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:1223-6.
75. Vecht JA, Saso S, Rao C, *et al.* Atrial septal defect closure is associated with a reduced prevalence of atrial tachyarrhythmia in the short to medium term: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2010;96:1789-97.
76. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, *et al.* Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation* 2012;125:250-9.
77. Kaleschke G, Baumgartner H. Pregnancy in congenital and valvular heart disease. *Heart* 2011;97:1803-9.
78. Balint OH, Siu SC, Mason J, *et al.* Cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:1656-61.
79. Opotowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, *et al.* Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart* 2012;98:145-51.
80. Lui GK, Silversides CK, Khairy P, *et al.* Heart rate response during exercise and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). *Circulation* 2011;123:242-8.
81. Ramakrishnan S, Khera R, Jain S, *et al.* Gender differences in the utilisation of surgery for congenital heart disease in India. *Heart* 2011;97:1920-5.
82. Singh D, Wander GS, Singh RJ. Gender equality in

- India for children with congenital heart disease: looking for answers. *Heart* 2011;97:1897-8.
83. Chen CA, Liao SC, Wang JK, *et al.* Quality of life in adults with congenital heart disease: biopsychosocial determinants and sex-related differences. *Heart* 2011;97:38-43.
84. Zabal C, Garcia-Montes JA, Buendia-Hernandez A, *et al.* Percutaneous closure of hypertensive ductus arteriosus. *Heart* 2010;96:625-9.
85. Mullens W, Dubois C, De Keyser J. Images in cardiology: coronary fistula: a rare case of right heart failure. *Heart* 2005;91:1329.
86. Tzifa A, Razavi R. Test occlusion of Fontan fenestration: unique contribution of interventional MRI. *Heart* 2011;97:89.
87. MacDonald ST, Arcidiacono C, Butera G. Fenestrated Amplatzer atrial septal defect occluder in an elderly patient with restrictive left ventricular physiology. *Heart* 2011;97:438.
88. De Vlioger G, Budts W, Dubois CL. Images in cardiology: Horner syndrome after stenting of a coarctation of the aorta. *Heart* 2010;96:714.
89. Mitchell G, Loo B, Morgan-Hughes G. Atrial septal defect closure device, a three-dimensional volume render. *Heart* 2010;96:1222.
90. Bartel T, Bonaros N, Muller S. Device failure weeks to months after transcatheter closure of secundum type atrial septal defects. *Heart* 2010;96:1603.
91. Deo SV, Burkhart HM, Ammash N, *et al.* Successful hybrid rescue of occluded pulmonary artery in pulmonary atresia. *Circulation* 2011;123:2431-3.
92. Padalino MA, Vida VL, Bhattarai A, *et al.* Giant intramural left ventricular rhabdomyoma in a newborn. *Circulation* 2011;124:2275-7.
93. Battista Danzi G, Salice P, Mosca F. Double aortic arch in neonates: optimal definition by means of contrast-enhanced helical CT scan. *Heart* 2011;97:950.
94. Nagashima M, Higaki T, Kurata A. Ectopia cordis with right and left ventricular diverticula. *Heart* 2010;96:12.
95. Sridharan S, Dedieu N, Marek J. Images in cardiology: power doppler three-dimensional visualisation of aortic arch interruption in fetal life. *Heart* 2010;96:15.
96. Arendt K, Doll S, Mohr FW. Failing mustard circulation with secondary pulmonary hypertension: mechanical assist device to achieve reverse pulmonary vascular remodelling for subsequent heart transplantation. *Heart* 2010;96:14.
97. Farahmand P, Redheuil A, Chauvaud S, *et al.* Images in cardiovascular medicine: septic pulmonary thromboemboli in an adolescent with tetralogy of Fallot. *Circulation* 2011;123:2164-6.
98. Radojevic J, Redheuil A, Iserin L. Pulmonary atresia with intact ventricular septum and diastolic liver expansion. *Heart* 2011;97:1813-14.
99. Gulati A, Gheta R, Chan CF, *et al.* Longitudinal follow-up of a right atrial appendage aneurysm by cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2011;123:2289-91.
100. Fukui D, Kai H, Takeuchi T, *et al.* Longest survivor of pulmonary atresia with ventricular septal defect: well-developed major aortopulmonary collateral arteries demonstrated by multi-detector computed tomography. *Circulation* 2011;124:2155-7.
101. Defaye P, Kane A, Jacon P. An unusual connection of the right and left inferior pulmonary veins in the left atrium via a common ostium. *Heart* 2010;96:1951.
102. Lee MS, Pande RL, Rao B, *et al.* Cerebral abscess due to persistent left superior vena cava draining into the left atrium. *Circulation* 2011;124:2362-4.
103. Chaowu Y, Xin S, Shihua Z, *et al.* Complete transposition of the atrioventricular valves associated with left ventricular apical hypoplasia. *Circulation* 2011;124:e538-9.
104. Cheng ST, Lan CC. Obstructive sleep apnoea syndrome related to double aortic arch. *Heart* 2011;97:1456-7.
105. Jayan JP, Vijayalakshmi IB, Narasimhan C. Images in cardiology: a rare anomaly: 'hemitruncus'. *Heart* 2011;97:12.
106. Jang SW, Rho TH, Kim JH. Membranous inter-ventricular septal aneurysm resulted in complete atrioventricular block. *Heart* 2010;96:244.
107. Salahuddin S, Ramakrishnan S, Bhargava B. Classic supra-ventricular aortic stenosis. *Heart* 2010;96:1808.

## Almanac 2012: Congenital heart disease. The National Society Journals present selected research that has driven recent advances in Clinical Cardiology

*Anuario 2012: Cardiopatías congénitas. Las revistas de las Sociedades Nacionales presentan una selección de las investigaciones que han impulsado avances recientes en Cardiología Clínica*

Michael Burch<sup>a</sup>✉, and Nathalie Dedieu<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Great Ormond Street Hospital. London, UK.

<sup>b</sup> Department of Paediatric Cardiology, Royal Brompton Hospital. London, UK.

*Este artículo también está disponible en español*

### ARTICLE INFORMATION

Received (Heart): May 21<sup>st</sup> 2012  
Accepted (Heart): May 29<sup>th</sup> 2012

Received (CorSalud): October 20<sup>th</sup> 2012  
Accepted (CorSalud): October 21<sup>st</sup> 2012

*This article was first published in Heart [2012;98(21):1555-61. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301538. Published Online First: September 2, 2012] and is republished with permission, and in agreement with the author and the ESC Editors' Network. It is a simultaneous publication in all the National Cardiac Society Journals of the European Society of Cardiology, and other selected journals.*

### ABSTRACT

This Almanac highlights recent papers on congenital heart disease in the major cardiac journals. Over 100 articles are cited. Subheadings are used to group relevant papers and allow readers to focus on their areas of interest, but are not meant to be com-

prehensive for all aspects of congenital cardiac disease.

**Key words:** Heart Defects, Congenital; Heart Failure; Surgery; Heart Catheterization

### RESUMEN

Este Anuario destaca trabajos recientes sobre cardiopatías congénitas que han sido publicados en las principales revistas de Cardiología. Se citan más de 100 artículos. Los subtítulos se utilizan para agrupar los trabajos relevantes y permitir que los lectores se concentren en sus temas de interés, pero no pretenden abarcar todos los aspectos de las cardiopatías congénitas

✉ M Burch  
Great Ormond Street Hospital  
London WC1N 3JH, UK  
E-mail address: [burchm@gosh.nhs.uk](mailto:burchm@gosh.nhs.uk)

**Palabras Clave:** Cardiopatías Congénitas; Insuficiencia Cardíaca; Cirugía; Cateterismo Cardíaco

## EPIDEMIOLOGY

The prevalence of congenital heart disease in Europe was recently reported in two major papers. Data from a central database for 29 population-based registries in 16 countries showed a total prevalence of 8 per 1000<sup>1</sup>. The overall detection rate of non-chromosomal congenital heart disease prenatally was only 20%, although 40% of severe cases were diagnosed before birth. It was estimated that each year in the European Union 36 000 children are live born with congenital heart disease and another 3000 are diagnosed with congenital heart disease but die as a termination of pregnancy for fetal abnormality. In a systematic review<sup>2</sup> of 114 papers and 24091 867 live births the prevalence of congenital heart disease increased over time from 0.6/1000 in 1930 to 9.1/1000 after 1995. The rate stabilised in the past 15 years but equates to 1.35 million children born each year with congenital heart disease. The prevalence was higher in Europe than in North America.

An increased risk of congenital heart disease was seen with assisted reproductive techniques using data from the Paris Registry of Congenital Malformations<sup>3</sup>. The higher risk varied with the method of assisted reproductive technique and the type of cardiac abnormality. The authors speculate that this may be due to the reproductive technology or to the underlying reason for infertility of the couple.

## GENETICS

Three-quarters of patients with 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) have congenital heart disease and although it is common practice to test all children with typical cardiac lesions for 22q11.2DS, many adult patients have not been investigated. An adult population of 479 patients with typical lesions (tetralogy of Fallot and pulmonary atresia and ventricular septal defect) was reviewed<sup>4</sup>. Twenty patients were already known to have 22q11.2DS but a microdeletion was detected in a further 24 patients. The authors consider that as the syndrome has important clinical

and reproductive implications, genetic testing should be considered in all adult patients with tetralogy of Fallot and pulmonary atresia with ventricular septal defect.

Tetralogy of Fallot is common in individuals with hemizygous deletions of chromosome 22q11.2 that remove the cardiac transcription factor TBX1. TBX1 exons were sequenced in 93 patients with non-syndromic tetralogy<sup>5</sup>. Single nucleotide polymorphism analysis was performed in 356 patients with tetralogy, their parents and healthy controls. Three new variants not present in 1000 chromosomes from healthy ethnically matched controls were identified. This study demonstrated that rare TBX1 variants with functional consequences are present in a small proportion of patients with non-syndromic tetralogy. The thorny issue of the use and interpretation of genetic tests was reviewed by Caleshu *et al*<sup>6</sup>.

Familial transposition of the great arteries was shown to be caused by multiple mutations in the laterality genes<sup>7</sup> in a study of seven families. This provides evidence that some cases of familial transposition are caused by mutations in laterality genes and therefore are part of the same disease spectrum of heterotaxy syndrome, and argues for an oligogenic or complex mode of inheritance in these pedigrees. The editorial by Keavney<sup>8</sup> considered this a useful step forward in understanding transposition. Homocysteine is known to be an independent risk factor for congenital heart disease and genetic abnormalities which affect homocysteine may be expected to influence the incidence of congenital heart problems. This was demonstrated when a functional variant in methionine synthase reductase intron-1 significantly increased the risk of congenital heart disease in the Han Chinese population<sup>9</sup>.

## FETAL CARDIOLOGY

Fetal cardiology remains a cornerstone of congenital heart practice. The paper by Marek *et al*<sup>10</sup> offered a unique overview of prenatal diagnosis in the Czech republic, which by virtue of the strict organisation of the health service enabled a comprehensive national registry to develop over two decades. There were some particular successes and in recent years antenatal diagnosis of hypoplastic left heart reached 95.8%, whereas transposition was diagnosed in only

25.6% of cases.

Whether the antenatal development of the cardiac chambers is dependent on flow is debated, but an elegant paper by Stressig *et al* from Bonn<sup>11</sup> demonstrated that preferential flow to the right heart in the setting of a diaphragmatic hernia does impair left heart development.

Isolated fetal atrioventricular block was reviewed in a retrospective European study of 175 cases<sup>12</sup>. Risk factors for poor outcome were gestation <20 weeks, ventricular rate <50/min, hydrops and impaired ventricular function. No significant effect of treatment with corticosteroids was seen. In a multicentre French study<sup>13</sup>, 141 patients with non-immune atrioventricular block, diagnosed in utero or up to age 15 years, were followed up long term and showed surprisingly good outcomes, with no deaths or dilated cardiomyopathy at a mean follow-up of 11.6±6.7 years.

Atrioventricular block can reflect prenatal exposure to maternal anti-SSA/Ro antibodies and the high mortality associated with cardiac neonatal lupus has been shown<sup>14</sup>. In a non-randomised multicentre study of 20 fetuses exposed to maternal lupus antibodies<sup>15</sup> it was found that treatment with intravenous gamma globulin and steroids potentially improved the outcome for these children, with better than expected survival. However, a prospective study of 165 fetuses with exposure to anti-Ro/La antibody found that fetal atrioventricular prolongation did not predict progression to heart block so management based on the strategy of identifying and treating fetal atrioventricular prolongation was questioned<sup>16</sup>.

Transplacental drug treatment for fetal tachyarrhythmias was reviewed in a multicentre study<sup>17</sup>, which showed the superiority of flecainide and digoxin; however, the study was weakened by being non-randomised.

### **CARDIOMYOPATHY, HEART FAILURE AND TRANSPLANTATION**

Pre-participation screening for cardiomyopathy is gaining more attention in the media. An Italian study on the value of pre-participation screening of children with ECGs demonstrated that postpubertal persistence of Twave inversion was associated with an increased risk of cardiomyopathy<sup>18</sup>.

When to propose transplantation remains difficult

in ambulatory patients. The risk of death and transplantation in paediatric dilated cardiomyopathy was reviewed in a multicentre database, and the authors showed that an increased left ventricular end-diastolic dimension was associated with increased risk of transplantation but not death.<sup>19</sup> Work by Giardini *et al*<sup>20</sup> has shown that metabolic exercise testing is useful in predicting prognosis, but the percentages of predicted values are better than absolute numbers. Transplantation for congenital heart disease is generally considered higher risk, although encouraging results were shown in a small adult congenital transplant series from the UK<sup>21</sup>. An American database review of over a thousand transplants for adult congenital heart disease confirmed the high 30-day mortality, but better late survival after transplantation. Although heart transplants remain a precious resource, at present the results justify the continued expansion of adult congenital heart transplant programmes<sup>22</sup>.

An international database showed that extracorporeal membrane oxygenation does not appear to be a reliable long-term circulatory support for children awaiting heart transplantation<sup>23</sup>. Fortunately, other options of support exist, and Stiller *et al*<sup>24</sup> provide a useful overview of mechanical cardiovascular support in infants and children.

### **THE SINGLE VENTRICLE**

Patients with a single ventricle remain a great focus for congenital heart disease resources. Many controversies exist about the management of these patients. ACE inhibitors are often used in this complex circulation, but the effects of their vasodilatation are unclear. Work in children with bidirectional cavopulmonary shunts demonstrated that enalaprilat did not increase total cardiac output but redistributed flow to the lower body, with a concomitant decrease in arterial oxygen saturation<sup>25</sup>. The authors concluded that it is difficult to increase cardiac output in these patients and ACE inhibitors should be used with caution in those with borderline aortic saturations. This work fits rather well with the results of a randomised multicentre trial, which found administration of enalapril to infants with single-ventricle physiology in the first year of life did not improve somatic growth, ventricular function or heart failure severity<sup>26</sup>. In a further analysis of their study population, the authors



have also shown that the renin aldosterone genotype influences ventricular remodelling in infants with a single ventricle<sup>27</sup>.

The late outcomes after the Fontan operation remain a concern. In some patients there is a progressive failure of the circulation over time, the underlying pathophysiology of which is not fully understood. In a review of the current evidence for alterations in the pulmonary vasculature in Fontan patients, the potential of treatments approved for pulmonary arterial hypertension which may provide benefits was discussed<sup>28</sup>. Liver disease is now recognised as a serious problem late after a Fontan operation. Hepatic dysfunction and cirrhotic change were often seen in a series of Fontan patients<sup>29</sup>. Hepatic complications were correlated with the duration of Fontan circulation. The authors concluded that these patients need regular evaluation of hepatic function, although some non-invasive hepatic fibrosis markers can be used effectively. At a recent consensus meeting on this problem the group recommended a prospective study protocol on the assessment of hepatic function 10 years after a Fontan operation<sup>30</sup>. The use of anticoagulation after a Fontan operation remains controversial. A multicentre randomised study of warfarin or heparin after a Fontan procedure was reported<sup>31</sup>. A total of 111 patients were randomised. There was a similar, but very, incidence of thrombosis in both groups: 12/57 with aspirin and 13/54 in the warfarin group. Although there were no differences, the authors concluded that as the thrombosis rate was so high, alternative approaches should be considered.

Another Fontan controversy involves the use of fenestrations as although they may improve early surgical results, there is concern about late complications. The late results for fenestration of the systemic venous pathway at the time of the Fontan operation were reported in a multicentre retrospective non-randomised study<sup>32</sup>. Of the 361 fenestrations, there were few deleterious later outcomes a mean of 8±3 years after surgery. Saturations were 89% versus 95% in the fenestrated group.

## IMAGING

Three-dimensional echocardiography is developing rapidly and its application to congenital heart disease

may be one of its key uses in future years<sup>33</sup>. Other emerging imaging methods include a new high-resolution ultrasound technique<sup>34</sup>. The authors described the technique in adolescents after coarctation repair in early childhood and demonstrated increased preductal arterial intima media thickness, left ventricular mass and ascending aortic stiffness in adolescents. The more pronounced cardiovascular abnormalities after coarctation stent implantation were felt to be related to older patient age at the time of intervention.

## SURGERY

The Dutch Congenital Corvitia (CONCOR) registry for adults with congenital heart disease was reviewed for the results of surgery in predominantly young adults with congenital heart disease<sup>35</sup>. One-fifth required cardiovascular surgery during a 15-year period and in 40% the surgery was a reoperation. Men with congenital heart disease had a higher chance of undergoing surgery in adulthood and had a consistently worse long-term survival after reoperations in adulthood than women.

Detailed functional outcomes 8.1 years (range 2.0-14.0) after the Ross operation were reported in 45 subjects (aged 24.6 years, range 16.9-52.2 years) who underwent the Ross procedure between 1994 and 2006. Cardiovascular magnetic resonance imaging, echocardiography and cardiopulmonary exercise testing were used<sup>36</sup>. The authors demonstrated minor autograft and homograft dysfunction in the majority of patients after the Ross procedure, associated with good ventricular function and exercise capacity. Late survival was compared in a study of 918 Ross patients and 406 mechanical valve patients 18–60 years of age who survived an elective procedure (1994-2008). With the use of propensity score matching, late survival was compared between the two groups<sup>37</sup>. In comparable patients, there was no late survival difference in the first postoperative decade between the Ross procedure and mechanical aortic valve implantation with optimal anticoagulation self-management. The authors demonstrated that survival in these selected young adult patients was excellent, perhaps as a result of highly specialised anticoagulation self-management, better timing of surgery and improved patient selection in recent years. Despite the advent of the Ross

operation, aortic valve surgery in children remains a complex and difficult area and a useful overview was provided by d'Udekem<sup>38</sup>.

In a report of neurodevelopmental risk from surgery<sup>39</sup>, neuropsychological and structural brain imaging assessments in children 16 years of age with transposition of the great arteries who underwent the arterial switch operation as infants were reviewed. Children were randomly assigned to total circulatory arrest or continuous low-flow cardiopulmonary bypass but few significant differences between the treatment group were found. However, adolescents with transposition of the great arteries who have undergone the arterial switch operation are at increased neurodevelopmental risk. The authors consider that children with congenital heart disease may benefit from ongoing surveillance to identify emerging difficulties.

#### TETRALOGY OF FALLOT

A study using speckle tracking data in patients with corrected tetralogy of Fallot demonstrated that right ventricular outlet deformation is delayed, causing a reduction in right ventricular time delay which is significantly related to impairment in right ventricular performance<sup>40</sup>. Late right heart failure is a serious problem in tetralogy and congenitally corrected transposition. In a study of 40 of these patients, with myocardial contrast echocardiography it was found that right ventricular myocardial microvascular density of the septal wall in patients with hypertrophy due to pressure and/or volume overload is reduced. The authors considered that this may be related to a reduced myocardial perfusion reserve and impaired right ventricular systolic function<sup>41</sup>. A report on the impact of restrictive physiology on right ventricular function after repair of tetralogy found that diastolic right ventricular stiffness was increased<sup>42</sup>. However, the lusitropic response to  $\beta$  adrenergic agents was abnormal regardless of restrictive physiology. In an investigation of 29 asymptomatic children with repaired tetralogy<sup>43</sup>, despite moderate right ventricular dilatation and right bundle branch block compared with controls, the authors demonstrated neither right ventricular nor left ventricular dyssynchrony at rest but exercise induced mechanical dyssynchrony. This was unrelated to QRS duration, ventricular volumes and function, or peak oxygen consumption. In

a study of repaired adult tetralogy, left ventricular longitudinal dysfunction was associated with greater risk of sudden cardiac death or life-threatening arrhythmias<sup>44</sup>. The authors conclude that in combination with echocardiographic right heart variables, these measures provided important outcome information for estimating prognosis.

#### PULMONARY HYPERTENSION

Further evidence of the benefits of pulmonary vasodilators in Eisenmenger syndrome was provided in a prospective open-label study of sildenafil in 84 patients<sup>45</sup>. Twelve months of oral sildenafil treatment was well tolerated and appeared to improve exercise capacity, systemic arterial oxygen saturation and haemodynamic parameters in patients with Eisenmenger syndrome. The importance of pulmonary vasoreactivity as an independent predictor of outcome in 38 patients with Eisenmenger receiving bosentan was reported<sup>46</sup>.

A unique national patient cohort of childhood pulmonary hypertension was reported from the UK<sup>47</sup>. The authors showed, for the first time, that the incidence of pulmonary hypertension is lower in children than adults and that the clinical features can be different. Most children present with clinical evidence of advanced disease, and clinical status at presentation is predictive of outcome. This 7-year experience confirmed the significant improvement in survival over historical controls. The same group also reported a new CT approach to prognosis<sup>48</sup>. They found that fractal branching quantifies vascular changes and predicts survival in pulmonary hypertension. The need for paediatric drug development for pulmonary hypertension was emphasised by Barst<sup>49</sup>. A study of patients with Eisenmenger syndrome (n=181, age 36.9  $\pm$  12.1 years, 31% with Down's syndrome), in whom B-type natriuretic peptide (BNP) concentrations were measured as part of routine clinical care, found they predicted outcome<sup>50</sup>. In addition, the authors speculated that disease-targeting treatments may help to reduce BNP concentrations in this population, while treatment-naive patients have static or rising BNP concentrations. This topic was discussed in more detail in an editorial by D'Alto<sup>51</sup>.

## ARTERIAL ABNORMALITIES IN CONGENITAL HEART DISEASE

While aortic wall abnormalities have been described in inherited connective tissue disorders such as Marfan syndrome and bicuspid aortic valve disease<sup>52,53</sup>, recent reports indicate similar aortic involvement in classical congenital heart disease entities such as coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot and transposition of the great arteries; MRI is central in defining the problem<sup>54</sup>. Pulmonary artery dilatation is seen with pulmonary valve abnormalities and connective tissue disease, but also occurs in association with bicuspid aortic valve, in the absence of a pulmonary valve abnormality, suggesting a primary vessel wall pathology predisposing to arterial dilatation<sup>55</sup>.

## CATHETER INTERVENTION

With the increased use of interventional cardiological procedures in the young it is clearly important to consider radiation exposure. Data from Italy raised a concern that children with congenital heart disease are exposed to a significant cumulative dose of radiation<sup>56</sup>. Indirect cancer risk estimations and direct DNA studies showed that children with congenital heart disease are exposed to a significant radiation dose and emphasised the need for strict radiation dose optimisation in children. The accompanying editorial from Hoffmann and Bremerich expanded on the risks<sup>57</sup>.

New developments in catheterisation techniques continue. A prospective, randomised, multicentre, investigational device exemption trial in America compared the use of cutting balloons with high-pressure balloons in treating pulmonary artery stenosis. The authors found a greater efficacy for cutting balloons and a similar safety profile<sup>58</sup>. Data from the UK on over 100 stent procedures for coarctation from a single centre<sup>59</sup>, demonstrated that stenting for aortic coarctation and re-coarctation is effective with low-immediate complication rates. Postprocedural aneurysm was rare and stent fractures were not seen with the newer-generation stents. The optimal method of follow-up of these patients is unclear with both CT and MRI considered useful<sup>60</sup>. A multicentre observational study from the USA reported data from 350 children with native

coarctation >10 kg<sup>61</sup>. There were 217 stents, 61 balloon angioplasties and 72 surgical procedures. Stenting and surgery were better than balloon angioplasties in reducing upper limb to lower limb blood pressure gradient at short-term follow-up and had better integrated aortic arch imaging outcomes. Stent patients had the shortest stay and the lowest complication rate, although they were more likely to require a planned intervention. The authors cautioned over interpretation of the results as the study was not randomised. Balloon angioplasty for aortic arch obstruction is commonly needed after the Norwood procedure, and results from a retrospective review<sup>62</sup> reported that only 58% of those having an initial balloon angioplasty were free from arch reintervention at 5 years, with the greatest risk of reintervention in those <3 months at initial intervention and those with less successful initial results.

Roberts *et al*<sup>63</sup> report multicentre experience of successful percutaneous tricuspid valve replacement using the Melody valve in 15 patients. All patients had a prior bioprosthetic valve or conduit in place and had developed significant stenosis or regurgitation. Encouraging results were reported with the Edwards SAPIEN transcatheter valve for conduit failure in the pulmonary position in 36 patients from four centres<sup>64</sup>. Helpful images of this device were published by Lauten *et al*<sup>65</sup>. The outcomes of pre-stenting 1 year after using the Melody valve in the pulmonary position<sup>66</sup> were reported in 65 patients. The early haemodynamic results were sustained at 1 year, but there was no evidence of further positive functional remodelling after the immediate acute effects.

The strategies surrounding cardiac pacing in infants and children are often debated. A recent multicentre study showed that left ventricular pacing was associated with better systolic function than right ventricular pacing<sup>67</sup>, and a useful review put the problems of pacing in children into context<sup>68</sup>.

## ADULT CONGENITAL HEART DISEASE

The expanding population of adults with congenital heart disease is reflected in the increasing numbers of publications in this field. The emerging burden of hospital admissions of adults with congenital heart disease was described using a Dutch national registry<sup>69</sup>. During 28 990 patient-years, 2908 patients (50%)

were admitted to hospital. Median age at admission was 39 years (range 18-86). Admission rates were at least two times higher than in the general population, and most marked in the older-age groups. With the ageing of this population, the authors advocate timely preparation of healthcare resources.

A paper from Toronto described the respiratory and skeletal muscle weakness in adults with congenital heart disease which resembles that seen in older adults with advanced heart failure<sup>70</sup>. The importance of this shift in focus in the mechanisms of reduced exercise tolerance in congenital heart disease is further discussed in the editorial by Giardini<sup>71</sup>. Biomarkers may also have an important role in assessment of these patients. The relationship of systemic right ventricular function to ECG and NT-proBNP levels in adults late after the Senning or Mustard procedure was investigated<sup>72</sup>. Circulating NT-proBNP levels and several surface ECG parameters were shown to constitute surrogate markers of systemic right ventricular function and provide additional information on heart failure status. Although paediatricians are well aware of the association of Down's syndrome and congenital heart disease, information from the Netherlands documented that 17% of patients with Down's syndrome living in residential centres had undiagnosed congenital heart disease. Thirty-one centres and 1158 patients were included in the first stage of the study<sup>73</sup>. The authors recommend cardiac screening in older patients with Down's syndrome, for whom new therapeutic options are available, and for prevention of cardiac complications in old age.

Stroke was a major cause of morbidity in adult congenital heart disease in a retrospective analysis of aggregated European and Canadian databases<sup>74</sup> with a total of 23 153 patients aged 16-91 years (mean 36.4). Among them, 458 patients (2.0%) had one or more cerebrovascular accident. The highest prevalence was in cyanotic lesions 50/215 (23.3%).

A meta-analysis and systematic review of atrial septal defect closure identified 26 studies including 1841 patients who underwent surgical closure and 945 who underwent percutaneous closure<sup>75</sup>. Meta-analysis using a random effects model demonstrated a reduction in the prevalence of atrial tachyarrhythmias after atrial septal defect closure [OR=0.66 (95% CI 0.57 to 0.77)]. This effect was demonstrated after both percutaneous and surgical closure. Immediate (<30 days) and mid-term (30 days - 5 years) follow-up also

showed a reduction in the prevalence of atrial tachyarrhythmias.

Inuzuka *et al* reviewed data of 1375 consecutive adult patients with congenital heart disease (age 33±13 years) who underwent cardiopulmonary exercise testing at a single centre over a period of 10 years<sup>76</sup>. They showed that cardiopulmonary exercise testing provides strong prognostic information in adult patients with congenital heart disease. However, they considered prognostication should be approached differently, depending on the presence of cyanosis, use of rate-lowering drugs and achieved level of exercise.

### **PREGNANCY AND CONGENITAL HEART DISEASE**

Heart disease has become the major factor in maternal mortality during pregnancy in developed countries. The increasing number of women with congenital heart disease surviving to adult life has made care in pregnancy for this group an important area of obstetric cardiology. The care needed for this vulnerable group has been highlighted<sup>77</sup>. The outcomes of 405 pregnancies of women with congenital heart disease were investigated and late cardiac events investigated<sup>78</sup>. While adverse events during pregnancy are well known, the problem of late cardiac events after pregnancy is less well known. The authors found pre-pregnancy maternal characteristics can help to identify women at increased risk for late cardiac events. Adverse cardiac events during pregnancy were also important and are associated with an increased risk of late cardiac events. Opatowsky *et al* used the US national registry of hospital admissions to assess annual deliveries for women with congenital heart disease<sup>79</sup>. These increased 34.9% from 1998 to 2007 compared with an increase of 21.3% in the general population. Women with congenital heart disease were more likely to sustain a cardiovascular event (4042/100 000 vs 278/100000 deliveries); arrhythmia was the most common cardiovascular event. Death occurred in 150/100000 patients with congenital heart disease compared with 8.2/100000 patients without. Complex disease was associated with greater odds of having an adverse cardiovascular event than simple congenital heart disease (8158/100000 vs 3166/100000, multivariable OR=2.0, 95% CI 1.4 to 3.0).

Lui *et al* investigated heart rate response during

exercise and pregnancy outcome in women with congenital heart disease<sup>80</sup>. Peak heart rate, percentage of maximum age predicted heart rate and chronotropic index were associated with a cardiac event. Neonatal events occurred in 20%. Peak oxygen consumption was not associated with an adverse pregnancy outcome. The authors concluded that an abnormal chronotropic response correlates with adverse pregnancy outcomes in women with congenital heart disease and should be considered in refining risk stratification schemes.

### GLOBAL BURDEN OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Congenital heart disease in developing countries is clearly important as the great majority of patients are born there. A concerning finding from New Delhi<sup>81</sup> is that female gender is an important determinant of non-compliance with paediatric cardiac surgery. Their prospective study of 405 cases included in-depth interviews. They concluded that deep-seated social factors underlie this gender bias. An interesting overview of this problem is given by Daljit Singh and colleagues<sup>82</sup>. In a developed country (Taiwan) an investigation of 289 patients with adult congenital heart disease found that female gender was associated with poor physical and psychological quality of life<sup>83</sup>. The common denominators for quality of life were primarily personality trait, psychological distress and family support, but interestingly, not disease severity.

A patent ductus is an easily treatable lesion but, if untreated, large ducts can lead to pulmonary vascular disease. Late presentation in developing countries means that many patients have a level of pulmonary hypertension that could make intervention dangerous. The results from a study in Mexico<sup>84</sup> are important and encouraging. They reported 168 patients with isolated patent ductus arteriosus (PDA) and pulmonary artery systolic pressure  $\geq 50$  mm Hg. Mean age was  $10.3 \pm 14.3$  years (median 3.9), PDA diameter was  $6.4 \pm 2.9$  mm (median 5.9), pulmonary artery systolic pressure was  $63.5 \pm 16.2$  mm Hg (median 60), The overall success rate was 98.2%. Follow-up in 145 (86.3%) cases for  $37.1 \pm 24$  months (median 34.1) showed further decrease of the pulmonary pressure to  $30.1 \pm 7.7$  mm Hg ( $p < 0.0001$ ). The authors have shown that in selected cases percutaneous treatment of hypertensive ductus is safe and effective and that pulmonary

pressures decrease immediately and continue to fall with time.

### IMAGES OF CONGENITAL HEART DISEASE

Perhaps one of the most alluring aspects of congenital heart disease is the aesthetics of the abnormalities. This lends itself to imaging, and congenital heart images brighten up the pages of many major cardiac journals. Therefore it seems appropriate to end this Almanac with reference to some of the more stunning images that reflect the key areas in congenital heart disease that were discussed above, including intervention<sup>85-91</sup>, fetal and neonatal<sup>92-95</sup>, heart failure and mechanical support<sup>96</sup>, adolescent and adult congenital heart disease<sup>97,98</sup>, advanced imaging with MRI and CT<sup>99,100</sup> and unusual morphology<sup>101-107</sup>. All of which are well worth a look to brighten up a night catching up on the cardiac journals.

**Contributors:** MB and ND carried out the literature review; MB wrote the first draft of the manuscript, which was revised and approved by both authors.

**Competing interests:** None.

### Provenance and peer review

**In Heart:** Commissioned; externally peer reviewed.

**In CorSalud:** Invited by ESC Editors' Network. Without review.

### REFERENCES

1. Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation* 2011; 123:841-9.
2. Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2241-7.
3. Tararbit K, Houyel L, Bonnet D, et al. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Eur Heart J* 2011;32:500-8.
4. Van Engelen K, Topf A, Keavney BD, et al. 22q11.2

- Deletion Syndrome is under- recognised in adult patients with tetralogy of Fallot and pulmonary atresia. *Heart* 2010;96:621-4.
5. Griffin HR, Topf A, Glen E, *et al.* Systematic survey of variants in TBX1 in non- syndromic tetralogy of Fallot identifies a novel 57 base pair deletion that reduces transcriptional activity but finds no evidence for association with common variants. *Heart* 2010;96:1651-5.
  6. Caleshu C, Day S, Rehm HL, *et al.* Use and interpretation of genetic tests in cardiovascular genetics. *Heart* 2010;96:1669-75.
  7. De Luca A, Sarkozy A, Consoli F, *et al.* Familial transposition of the great arteries caused by multiple mutations in laterality genes. *Heart* 2010;96:673-7.
  8. Keavney B. Left, right: a step forward in understanding transposition of the great arteries. *Heart* 2010;96:653-5.
  9. Zhao JY, Yang XY, Gong XH, *et al.* Functional variant in methionine synthase reductase intron-1 significantly increases the risk of congenital heart disease in the Han Chinese population. *Circulation* 2012;125:482-90.
  10. Marek J, Tomek V, Skovranek J, *et al.* Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart* 2011;97:124-30.
  11. Stressig R, Fimmers R, Eising K, *et al.* Preferential streaming of the ductus venosus and inferior caval vein towards the right heart is associated with left heart underdevelopment in human fetuses with left-sided diaphragmatic hernia. *Heart* 2010;96:1564-8.
  12. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, *et al.*; Fetal working group of the European association of pediatric cardiology. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multi-center study of 175 patients. *Circulation* 2011;124:1919-26.
  13. Baruteau AE, Fouchard S, Behaghel A, *et al.* Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: a multicentre study. *Eur Heart J* 2012;33:622-9.
  14. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, *et al.* Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation* 2011;124:1927-35.
  15. Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, *et al.* Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:715-23.
  16. Jaeggi ET, Silverman ED, Laskin C, *et al.* Prolongation of the atrioventricular conduction in fetuses exposed to maternal anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies did not predict progressive heart block. A prospective observational study on the effects of maternal antibodies on 165 fetuses. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1487-92.
  17. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, *et al.* Comparison of transplacental treatment of fetal supra-ventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation* 2011;124:1747-54.
  18. Migliore F, Zorzi A, Michieli P, *et al.* Prevalence of cardiomyopathy in Italian asymptomatic children with electrocardiographic T-wave inversion at pre-participation screening. *Circulation* 2012;125:529-38.
  19. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, *et al.*; Pediatric cardiomyopathy registry Investigators. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation* 2011;124:814-23.
  20. Giardini A, Fenton M, Andrews RE, *et al.* Peak oxygen uptake correlates with survival without clinical deterioration in ambulatory children with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2011;124:1713-18.
  21. Irving C, Parry G, O'Sullivan J, *et al.* Cardiac transplantation in adults with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:1217-22.
  22. Burch M. Is heart transplantation for adult congenital heart disease an appropriate use of a scarce resource? *Heart* 2010;96:1172-3.
  23. Almond CS, Singh TP, Gauvreau K, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for bridge to heart transplantation among children in the United States: analysis of data from the organ procurement and transplant network and extracorporeal life support organization registry. *Circulation* 2011;123:2975-84.
  24. Stiller B, Benk C, Schlensak C. Congenital heart disease: mechanical cardiovascular support in infants and children. *Heart* 2011;97:596-602.
  25. Lee KJ, Yoo SJ, Holtby H, *et al.* Acute effects of the ACE inhibitor enalaprilat on the pulmonary, cere-

- bral and systemic blood flow and resistance after the bidirectional cavopulmonary connection. *Heart* 2011;97:1343e8.
26. Williams RV, Zak V, Ravishankar C, *et al*; Pediatric Heart Network Investigators. Factors affecting growth in infants with single ventricle physiology: a report from the Pediatric Heart Network Infant Single Ventricle Trial. *J Pediatr* 2011;159:1017-22.e2.
  27. Mital S, Chung WK, Colan SD, *et al*; Pediatric Heart Network Investigators. Renin-angiotensin-aldosterone genotype influences ventricular remodeling in infants with single ventricle. *Circulation* 2011;123:2353-62.
  28. Beghetti M. Fontan and the pulmonary circulation: a potential role for new pulmonary hypertension therapies. *Heart* 2010;96:911-16.
  29. Baek JS, Bae EJ, Ko JS, *et al*. Late hepatic complications after Fontan operation; non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors. *Heart* 2010;96:1750.
  30. Rychik J, Veldtman G, Rand E, *et al*. The precarious state of the liver after a fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol*. Published Online First: 26 April 2012. doi: 10.1007/s00246-012-0315-7.
  31. Monagle P, Cochrane A, Roberts R, *et al*. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. *Fontan Anticoagulation Study Group. J Am Coll Cardiol* 2011;58:645-51.
  32. Atz AM, Trivison TG, McCrindle BW, *et al*; Pediatric Heart Network Investigators. 62. Late status of Fontan patients with persistent surgical fenestration. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2437-43.
  33. Vettukattil JJ. Three dimensional echocardiography in congenital heart disease. *Heart* 2012;98:79-88.
  34. Sarkola T, Redington AN, Slorach C, *et al*. Assessment of vascular phenotype using a novel very-high-resolution ultrasound technique in adolescents after aortic 64. coarctation repair and/or stent implantation: relationship to central haemodynamics and left ventricular mass. *Heart* 2011;97:1788-93.
  35. Zomer AC, Verheugt CL, Vaartjes I, *et al*. Surgery in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2011;124:2195-201.
  36. Puranik R, Tsang VT, Broadley A, *et al*. Functional outcomes after the Ross (pulmonary autograft) procedure assessed with magnetic resonance imaging and cardiopulmonary exercise testing. *Heart* 2010;96:304-8.
  37. Mokhles MM, Kortke H, Stierle U, *et al*. Survival comparison of the Ross procedure and mechanical valve replacement with optimal self-management anticoagulation therapy: propensity-matched cohort study. *Circulation* 2011;123:31-8.
  38. d'Udekem Y. Aortic valve surgery in children. *Heart* 2011;97:1182-9.
  39. Bellinger DC, Wypij D, Rivkin MJ, *et al*. Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation* 2011;124:1361-9.
  40. van der Hulst AE, Roest AA, Delgado V, *et al*. Relationship between temporal sequence of right ventricular deformation and right ventricular performance in patients with corrected tetralogy of Fallot. *Heart* 2011;97:231-6.
  41. Rutz T, de Marchi SF, Schwerzmann M, *et al*. Right ventricular absolute myocardial blood flow in complex congenital heart disease. *Heart* 2010;96:1056-62.
  42. Apitz C, Latus H, Binder W, *et al*. Impact of restrictive physiology on intrinsic diastolic right ventricular function and lusitropy in children and adolescents after repair of tetralogy of Fallot. *Heart* 2010;96:1837-41.
  43. Roche SL, Grosse-Wortmann L, Redington AN, *et al*. Exercise induces biventricular mechanical dyssynchrony in children with repaired tetralogy of Fallot. *Heart* 2010;96:2010-15.
  44. Diller GP, Kempny A, Liodakis E, *et al*. Left ventricular longitudinal function predicts life-threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation* 2012;125:2444-6.
  45. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, *et al*. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart* 2011;97:1876-81.
  46. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, *et al*. Pulmonary vasoreactivity predicts long-term outcome in patients with Eisenmenger syndrome receiving bosentan therapy. *Heart* 2010;96:1475-9.
  47. Moledina S, Hislop AA, Foster H, *et al*. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a na-

- tional cohort study. *Heart* 2010;96:1401-6.
48. Moledina S, de Bruyn A, Schievano S, *et al.* Fractal branching quantifies vascular changes and predicts survival in pulmonary hypertension: a proof of principle study. *Heart* 2011;97:1245-9.
49. Barst RJ. Children deserve the same rights we do: the need for paediatric pulmonary arterial hypertension clinical drug development. *Heart* 2010;96:1337-8.
50. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, *et al.* B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart* 2012;98:736-42.
51. D'Alto M. Brain natriuretic peptide, survival and response to targeting therapy: another piece in the complex puzzle of Eisenmenger syndrome. *Heart* 2012;98:681-2.
52. Braverman AC. Aortic involvement in patients with a bicuspid aortic valve. *Heart* 2011;97:506-13.
53. Benedetto U, Melina G, Takkenberg JJ, *et al.* Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011;97:955-8.
54. Grotenhuis HB, de Roos A. Structure and function of the aorta in inherited and congenital heart disease and the role of MRI. *Heart* 2011;97:66-74.
55. Kutty S, Kaul S, Danford CJ, *et al.* Main pulmonary artery dilation in association with congenital bicuspid aortic valve in the absence of pulmonary valve abnormality. *Heart* 2010;96:1756-61.
56. Ait-Ali L, Andreassi MG, Foffa I, *et al.* Cumulative patient effective dose and acute radiation-induced chromosomal DNA damage in children with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:269-74.
57. Hoffmann A, Bremerich J. The danger of radiation exposure in the young. *Heart* 2010;96:251-2.
58. Peng LF, Lock JE, Nugent AW, *et al.* Comparison of conventional and cutting balloon angioplasty for congenital and postoperative pulmonary vein stenosis in infants and young children. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:1084-90.
59. Chakrabarti S, Kenny D, Morgan G, *et al.* Balloon expandable stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta—prospective computed tomography assessment of stent integrity, aneurysm formation and stenosis relief. *Heart* 2010;96:1212-16.
60. Rosenthal E, Bell A. Optimal imaging after coarctation stenting. *Heart* 2010;96:1169-71.
61. Forbes TJ, Kim DW, Du W, *et al.* Comparison of surgical, stent, and balloon angioplasty treatment of native coarctation of the aorta: an observational study by the CCISC (Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2664-74.
62. Porras D, Brown DW, Marshall AC, *et al.* Factors associated with subsequent arch reintervention after initial balloon aortoplasty in patients with Norwood procedure and arch obstruction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:868-76.
63. Roberts PA, Boudjemline Y, Cheatham JP, *et al.* Percutaneous tricuspid valve replacement in congenital and acquired heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:117-22.
64. Kenny D, Hijazi ZM, Kar S, *et al.* Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve for conduit failure in the pulmonary position: early phase 1 results from an international multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2248-56.
65. Lauten A, Hoyme M, Figulla HR. Severe pulmonary regurgitation after tetralogy-of-Fallot repair: transcatheter treatment with the Edwards SAPIEN XT heart valve. *Heart* 2012;98:623-4.
66. Nordmeyer J, Lurz P, Khambadkone S, *et al.* Pre-stenting with a bare metal stent before percutaneous pulmonary valve implantation: acute and 1-year outcomes. *Heart* 2011;97:118-23.
67. van Geldorp IE, Delhaas T, Gebauer RA, *et al.* Impact of the permanent ventricular pacing site on left ventricular function in children: a retrospective multicentre survey. Working Group for Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Paediatric Cardiology. *Heart* 2011;97:2051-5.
68. McLeod KA. Cardiac pacing in infants and children. *Heart* 2010;96:1502-8.
69. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, *et al.* The emerging burden of hospital admissions of adults with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:872-8.
70. Greutmann M, Le TL, Tobler D, *et al.* Generalised muscle weakness in young adults with congenital heart disease. *Heart* 2011;97:1164-8.
71. Giardini A. Generalised myopathy in young adults with congenital heart disease. *Heart* 2011;97:1115-16.



72. Plymen CM, Hughes ML, Picaut N, *et al.* The relationship of systemic right ventricular function to ECG parameters and NT-proBNP levels in adults with transposition of the great arteries late after Senning or Mustard surgery. *Heart* 2010;96:1569-73.
73. Vis JC, de Bruin-Bon RH, Bouma BJ, *et al.* Congenital heart defects are under-recognised in adult patients with Down's syndrome. *Heart* 2010;96:1480-4.
74. Hoffmann A, Chockalingam P, Balint OH, *et al.* Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:1223-6.
75. Vecht JA, Saso S, Rao C, *et al.* Atrial septal defect closure is associated with a reduced prevalence of atrial tachyarrhythmia in the short to medium term: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2010;96:1789-97.
76. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, *et al.* Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation* 2012;125:250-9.
77. Kaleschke G, Baumgartner H. Pregnancy in congenital and valvular heart disease. *Heart* 2011;97:1803-9.
78. Balint OH, Siu SC, Mason J, *et al.* Cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:1656-61.
79. Opotowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, *et al.* Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart* 2012;98:145-51.
80. Lui GK, Silversides CK, Khairy P, *et al.* Heart rate response during exercise and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC)*. *Circulation* 2011;123:242-8.
81. Ramakrishnan S, Khera R, Jain S, *et al.* Gender differences in the utilisation of surgery for congenital heart disease in India. *Heart* 2011;97:1920-5.
82. Singh D, Wander GS, Singh RJ. Gender equality in India for children with congenital heart disease: looking for answers. *Heart* 2011;97:1897-8.
83. Chen CA, Liao SC, Wang JK, *et al.* Quality of life in adults with congenital heart disease: biopsychosocial determinants and sex-related differences. *Heart* 2011;97:38-43.
84. Zabal C, Garcia-Montes JA, Buendia-Hernandez A, *et al.* Percutaneous closure of hypertensive ductus arteriosus. *Heart* 2010;96:625-9.
85. Mullens W, Dubois C, De Keyser J. Images in cardiology: coronary fistula: a rare case of right heart failure. *Heart* 2005;91:1329.
86. Tzifa A, Razavi R. Test occlusion of Fontan fenestration: unique contribution of interventional MRI. *Heart* 2011;97:89.
87. MacDonald ST, Arcidiacono C, Butera G. Fenestrated Amplatzer atrial septal defect occluder in an elderly patient with restrictive left ventricular physiology. *Heart* 2011;97:438.
88. De Vlieger G, Budts W, Dubois CL. Images in cardiology: Horner syndrome after stenting of a coarctation of the aorta. *Heart* 2010;96:714.
89. Mitchell G, Loo B, Morgan-Hughes G. Atrial septal defect closure device, a three-dimensional volume render. *Heart* 2010;96:1222.
90. Bartel T, Bonaros N, Muller S. Device failure weeks to months after transcatheter closure of secundum type atrial septal defects. *Heart* 2010;96:1603.
91. Deo SV, Burkhart HM, Ammash N, *et al.* Successful hybrid rescue of occluded pulmonary artery in pulmonary atresia. *Circulation* 2011;123:2431-3.
92. Padalino MA, Vida VL, Bhattarai A, *et al.* Giant intramural left ventricular rhabdomyoma in a newborn. *Circulation* 2011;124:2275-7.
93. Battista Danzi G, Salice P, Mosca F. Double aortic arch in neonates: optimal definition by means of contrast-enhanced helical CT scan. *Heart* 2011;97:950.
94. Nagashima M, Higaki T, Kurata A. Ectopia cordis with right and left ventricular diverticula. *Heart* 2010;96:12.
95. Sridharan S, Dedieu N, Marek J. Images in cardiology: power doppler three-dimensional visualisation of aortic arch interruption in fetal life. *Heart* 2010;96:15.
96. Arendt K, Doll S, Mohr FW. Failing mustard circulation with secondary pulmonary hypertension: mechanical assist device to achieve reverse pulmonary vascular remodelling for subsequent heart transplantation. *Heart* 2010;96:14.
97. Farahmand P, Redheuil A, Chauvaud S, *et al.* Images in cardiovascular medicine: septic pulmonary thromboemboli in an adolescent with tetralogy of Fallot. *Circulation* 2011;123:2164-6.
98. Radojevic J, Redheuil A, Iserin L. Pulmonary atresia with intact ventricular septum and diastolic liver

- expansion. *Heart* 2011;97:1813-14.
99. Gulati A, Gheta R, Chan CF, *et al.* Longitudinal follow-up of a right atrial appendage aneurysm by cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2011;123:2289-91.
100. Fukui D, Kai H, Takeuchi T, *et al.* Longest survivor of pulmonary atresia with ventricular septal defect: well-developed major aortopulmonary collateral arteries demonstrated by multi-detector computed tomography. *Circulation* 2011;124:2155-7.
101. Defaye P, Kane A, Jacon P. An unusual connection of the right and left inferior pulmonary veins in the left atrium via a common ostium. *Heart* 2010;96:1951.
102. Lee MS, Pande RL, Rao B, *et al.* Cerebral abscess due to persistent left superior vena cava draining into the left atrium. *Circulation* 2011;124:2362-4.
103. Chaowu Y, Xin S, Shihua Z, *et al.* Complete transposition of the atrioventricular valves associated with left ventricular apical hypoplasia. *Circulation* 2011;124: e538-9.
104. Cheng ST, Lan CC. Obstructive sleep apnoea syndrome related to double aortic arch. *Heart* 2011;97:1456-7.
105. Jayan JP, Vijayalakshmi IB, Narasimhan C. Images in cardiology: a rare anomaly: 'hemitruncus'. *Heart* 2011;97:12.
106. Jang SW, Rho TH, Kim JH. Membranous interventricular septal aneurysm resulted in complete atrioventricular block. *Heart* 2010;96:244.
107. Salahuddin S, Ramakrishnan S, Bhargava B. Classic supra-avalvular aortic stenosis. *Heart* 2010;96:1808.