

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Ginecología y Obstetricia



TESIS DOCTORAL
**Coartación de aorta: análisis de los criterios predictivos prenatales
para su diagnóstico y pronóstico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Enery Gómez Montes

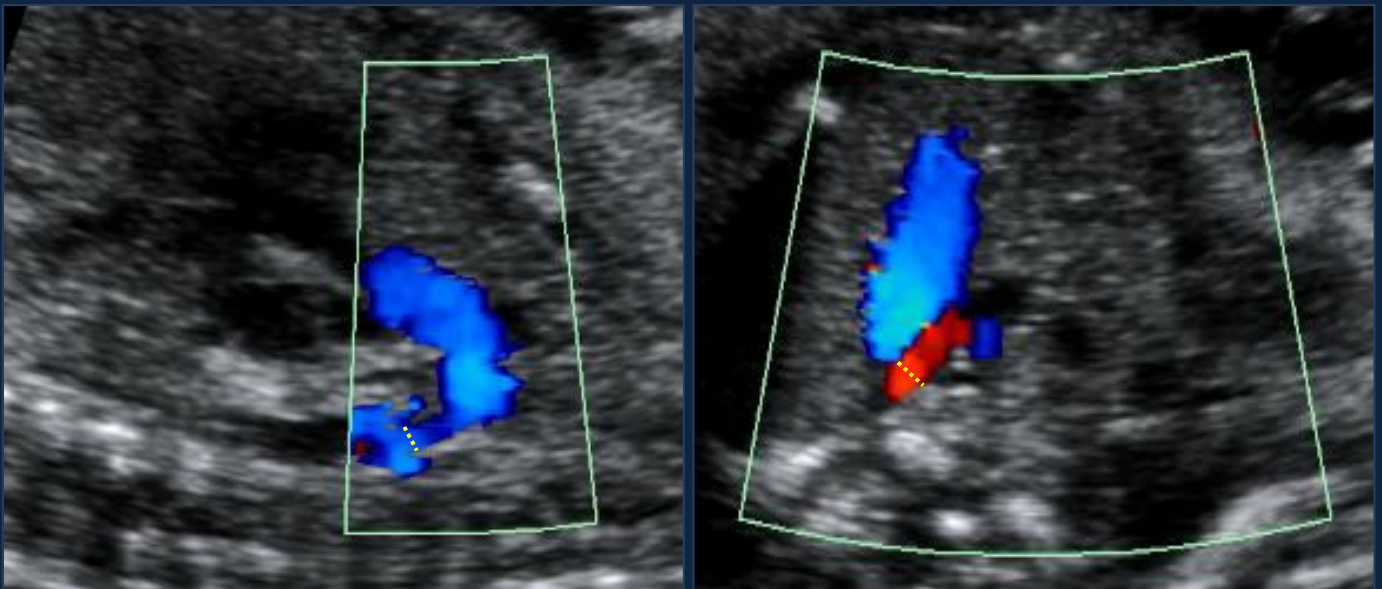
Director

Alberto Galindo Izquierdo

Madrid, 2017



COARTACIÓN DE AORTA: ANÁLISIS DE LOS CRITERIOS PREDICTIVOS PRENATALES PARA SU DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO



Tesis Doctoral

Enerly Gómez Montes

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**COARTACIÓN DE AORTA: ANÁLISIS DE LOS CRITERIOS PREDICTIVOS
PRENATALES PARA SU DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

Enery Gómez Montes

Bajo la dirección del Doctor:

Prof. D. Alberto Galindo Izquierdo

Madrid, 2015



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	<i>Enerly Gómez Montes</i>
Título de la Tesis	<i>Coartación de aorta: análisis de los criterios predictivos prenatales para su diagnóstico y pronóstico</i>
Facultad o Centro	<i>Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid</i>

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	<i>Alberto Galindo Izquierdo</i>
Centro al que pertenece y dirección	<i>Unidad de Medicina Fetal. Servicio de Obstetricia y Ginecología. 2ª planta Edificio Materno-Infantil, Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda Córdoba s/n. 28041. Madrid.</i>
D.N.I./Pasaporte	<i>00405479N</i>
e-mail	<i>agalindo.hdoc@salud.madrid.org</i>

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	<i>X</i>			
Definición Objetivos	<i>X</i>			
Metodología	<i>X</i>			
Relevancia Resultados	<i>X</i>			
Discusión / Conclusiones	<i>X</i>			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Se trata de una Tesis Doctoral en forma de compendio de publicaciones basada en tres artículos recientes, publicados todos ellos en revistas con elevado factor de impacto en el ámbito de nuestra especialidad (Ultrasound Obstet Gynecol - Q1, Prenat Diagn - Q2 y Fetal Diagn Ther – Q2) relacionados entre sí en torno a la capacidad de la ecocardiografía fetal para (primer artículo), a través de una combinación única de parámetros cardiométricos y funcionales, estratificar el riesgo real de coartación de aorta en fetos en los que la ecografía obstétrica de cribado básico ha detectado una asimetría de cavidades cardíacas en la segunda mitad de la gestación, para (segundo artículo) estratificar dicho riesgo a través de una combinación de parámetros edad gestacional-específica en función del momento de la gestación en que se detecte dicha asimetría, y para (tercer artículo) establecer el abordaje quirúrgico que postnatalmente más probablemente requerirá el paciente para corregir la coartación dada la importancia pronóstica que esto tiene.

En todos ellos la doctoranda ha tenido un papel destacado en su elaboración y son el reflejo de un intenso y largo trabajo. La metodología es rigurosa y es la más adecuada para la consecución de los objetivos propuestos, basándose todos los estudios en datos recogidos prospectivamente y estando avalados por el riguroso “peer review” de las revistas en la que han sido publicados. Los resultados son relevantes, puesto que aportan nuevas evidencias importantes sobre la utilidad clínica de la combinación de parámetros ecocardiográficos de uso habitual para el diagnóstico y pronóstico de una entidad tan importante como la coartación de aorta. Baste recordar que esta entidad representa aproximadamente el 5-10% de todas las cardiopatías, que frecuentemente no es diagnosticada ni prenatalmente ni tampoco en el periodo neonatal precoz, requiriendo posteriormente el niño ingreso en estado de descompensación hemodinámica, y que su diagnóstico prenatal mejora el pronóstico de estos pacientes, aumentando su supervivencia y reduciendo su morbilidad, puesto que permite una planificación adecuada del parto en un centro terciario y una prevención precoz del cierre ductal. En resumen, las conclusiones de la presente Tesis responden bien a los objetivos planteados y pueden contribuir de forma importante a mejorar la capacidad diagnóstica y pronóstica de la ecocardiografía fetal para la coartación de aorta.

Madrid, a 6 de mayo de 2015

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Galindo Izquierdo', is centered on the page. The signature is fluid and cursive.

Fdo.: Alberto Galindo Izquierdo

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

El Doctor Alberto Galindo Izquierdo, Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología de Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección de la Unidad de Medicina Fetal del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario 12 de Octubre.

CERTIFICA:

Que Dña. Enery Gómez Montes ha realizado bajo su dirección y supervisión el presente trabajo titulado “Diagnóstico prenatal de la coartación de aorta y de su abordaje quirúrgico posnatal. Utilidad de un *score* multiparamétrico global y edad gestacional-específico” para aspirar al grado de Doctor y que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios en cuanto a forma y contenido para ser expuesto y defendido por la aspirante como Tesis Doctoral por Compendio de Publicaciones a partir del día de la fecha.

Lo que hacemos constar a los efectos oportunos en Madrid a veintitrés de marzo de dos mil quince.

Fdo.: Prof. D. Alberto Galindo Izquierdo

PRESENTACIÓN

La presente Tesis Doctoral se estructura siguiendo las directrices de la normativa para la presentación de Tesis Doctorales como un compendio de publicaciones, aprobada por la Comisión de Doctorado de la Facultad de Medicina.

Los tres artículos incluidos en esta Tesis están encuadrados en una misma unidad temática y han sido publicados en revistas indexadas en bases de datos internacionales de reconocido prestigio:

Artículo 1

E. Gómez Montes, I. Herráiz, A. Mendoza, D. Escribano, A. Galindo.

Prediction of coarctation of the aorta in the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 298-305. ISSN: 0960-7692.

Estado: Publicado. *Factor de impacto:* 3.557 (Journal Citation Report).

Posición que ocupa la revista en la categoría (Obstetrics & Gynecology):

8/77 (JCR).

Calidad: 1^{er} autor.

Artículo 2

E. Gómez Montes, I. Herráiz, P.I. Gómez Arriaga, D. Escribano, A.

Mendoza, A. Galindo. Gestational age-specific scoring systems for

the prediction of coarctation of the aorta. Prenat Diagn 2014 Dec; 34(12): 1198-206. ISSN: 0197-3851.

Estado: Publicado. *Factor de impacto:* 2.683 (Journal Citation Report).

Posición que ocupa la revista en la categoría (Obstetrics & Gynecology):
16/78 (JCR).

Calidad: 1^{er} autor.

Artículo 3

E. Gómez Montes, I. Herráiz, A. Mendoza, D. Escribano, J.M. Martínez-Moratalla Valcárcel, A. Galindo. Prenatal prediction of surgical approach for coarctation of the aorta repair. Fetal Diagn Ther 2014; 35: 27-35. ISSN: 1015-3837.

Estado: Publicado. *Factor de impacto:* 1.902 (Journal Citation Report)

Posición que ocupa la revista en la categoría (Obstetrics & Gynecology):
31/77 (JCR).

Calidad: 1^{er} autor.

A mis padres, Eneri y Manuel,

a mi tía Evelyn, a mi hermano Luis Manuel, a Luis y a Marco.

Gracias por vuestro ejemplo, dedicación y apoyo incondicional.

Gracias por enseñarme a luchar por un sueño.

AGRADECIMIENTOS

Después de tanto tiempo de esfuerzo, quisiera expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, muy en especial al Prof. D. Alberto Galindo Izquierdo, director de esta tesis, por su inagotable dedicación, su tiempo y las innumerables horas extra invertidas en ella. Gracias por haber confiado en mí para este proyecto, por haberme transmitido durante todos estos años el afán de superación y de mejora y la inquietud por aprender. Sin ello hubiera sido imposible llevarlo a cabo.

Al Prof. Hernández García, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital “12 de Octubre”, que siempre me ha transmitido su apoyo y confianza.

Gracias a Ignacio Herráiz por tantas horas robadas para este trabajo, por sus consejos, su ayuda y su impagable esfuerzo y dedicación. A José Manuel Puente por sus ánimos y su apoyo.

Gracias a todos los demás miembros de la “Unidad de Medicina Fetal” del Hospital “12 de Octubre”, tanto médicos (Juan Arbués, David Escribano, José Moratalla, Paula Gómez Arriaga y Jesús Rodríguez) como auxiliares y personal no sanitario. Al resto compañeros del Servicio, a los que fueron mis residentes “mayores” y “pequeños”, a los que lo son ahora, a mis “adjuntos”. Con ellos he compartido incontables horas de trabajo y de esfuerzo y en muchos casos comparto también grandes amistades. Gracias porque durante todos estos años no he recibido más que palabras de apoyo, de confianza y de valoración por su parte.

Gracias a mis amigos por no dejarme “tirar la toalla”, por su apoyo y confianza en mí.

Gracias a mi familia, mi madre, mi tía Evelyn, mi hermano y por su puesto a mi padre que, aunque no haya podido ver finalizado este proyecto, estoy convencida de que ha estado y está a mi lado en cada palabra de este trabajo y en cada paso que doy día a día. Gracias por vuestro apoyo incondicional, por entender tantas horas de trabajo, por enseñarme la constancia, la tenacidad, el valor del esfuerzo y del trabajo, por comprenderme en los malos momentos y darme la fuerza necesaria para superarlos, por hacerme ver que cada caída sirve para darte más impulso y nunca para renunciar a un sueño. Gracias por vuestro ejemplo inmejorable. Lo que soy, lo soy gracias a vosotros y sin vosotros hubiera sido imposible llegar hasta este momento. Gracias.

ABREVIATURAS

AAo, anillo aórtico

ACCI, arteria carótida común izquierda.

AoAs, aorta ascendente.

AP, anillo pulmonar.

ASI, arteria subclavia izquierda.

AUC, área bajo la curva.

CC, cardiopatía congénita.

CEC, circulación extracorpórea.

CIV, comunicación interventricular.

CoAo, coartación de aorta.

DE, desviación estándar.

EG, edad gestacional.

EM, esternotomía media.

IC, intervalo de confianza.

LR, likelihood ratio.

LR+, likelihood ratio positivo.

LR-, likelihood ratio negativo.

PVCSI, persistencia de vena cava superior izquierda.

ROC, receiver-operating characteristics.

TBD, tronco braquiocefálico derecho.

TL, toracotomía lateral izquierda.

TP, tronco pulmonar.

VM, válvula mitral.

VT, válvula tricúspide.

3VT, corte de 3 vasos-tráquea.

ÍNDICE

1. RESUMEN	21
1. SUMMARY	31
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	39
2.1. ASPECTOS GENERALES	41
2.1.1. Definición	41
2.1.2. Epidemiología.....	42
2.1.3. Clasificación.....	42
2.1.4. Embriopatología.....	46
2.2. ESTUDIO PRENATAL DE LA COARTACIÓN DE AORTA	48
2.2.1. Importancia.....	48
2.2.2. Situación actual del diagnóstico prenatal de la coartación de aorta.....	51
A) SIGNOS INDIRECTOS: ASIMETRÍA CARDIO-VASCULAR	53
A.1) Asimetría de cavidades cardíacas.....	54
A.2) Asimetría de grandes vasos	56
A.3) Otros cocientes.....	62
A.4) Otros signos indirectos	63
B) SIGNOS DIRECTOS	64
B.1) Hipoplasia del arco aórtico	65
B.2) Cociente istmo-ductus.....	68
B.3) “Shelf” contraductal	69
C) CRECIMIENTO DE ESTRUCTURAS CARDÍACAS	70

D) ESTUDIO DOPPLER.....	71
E) ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL	73
2.2.3. Historia natural	74
2.2.4. Diagnóstico diferencial.....	75
2.2.5. Manejo prenatal.....	75
2.3. MANEJO POSNATAL. PRONÓSTICO.....	77
2.3.1. Manejo posnatal	77
2.3.2. Pronóstico	80
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	83
4. OBJETIVOS.....	87
5. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	91
5.1. PRIMER ARTÍCULO (A1): Predicción de la coartación de aorta en la segunda mitad de la gestación)	95
Resumen del primer artículo (A1).....	96
Publicación original del primer artículo (A1)	117
5.2. SEGUNDO ARTÍCULO (A2): Utilidad de un score multiparamétrico edad–gestacional específico para la predicción de la coartación de aorta	127
Resumen del segundo artículo (A2).....	128
Publicación original del segundo artículo (A2).....	153
5.3. TERCER ARTÍCULO (A3): Predicción prenatal del tipo de abordaje quirúrgico en la reparación de la coartación de aorta.....	165
Resumen del tercer artículo (A3).....	166
Publicación original del tercer artículo (A3).....	189
6. CONCLUSIONES	201
7. BIBLIOGRAFÍA.....	207

1. RESUMEN

Diagnóstico prenatal de la coartación de aorta y de su abordaje quirúrgico posnatal. Utilidad de un score multiparamétrico global y edad gestacional-específico.

Introducción

La coartación de aorta (CoAo) es una de las cardiopatías congénitas (CC) más frecuentes, representando aproximadamente un 5-10% de todos los recién nacidos vivos con CC. A pesar de los avances en la ecocardiografía fetal y la descripción de hallazgos prenatales asociados a la CoAo, sigue siendo una patología de muy difícil diagnóstico tanto en vida fetal como en el periodo neonatal precoz. La tasa de detección prenatal de la CoAo es baja, con varios estudios que publican cifras de detección por debajo del 40%. Además, la CoAo es también la patología cardiovascular crítica más frecuentemente no diagnosticada en el periodo neonatal precoz, siendo estos recién nacidos dados de alta sin haber sido diagnosticados, requiriendo posteriormente ingreso en estado de descompensación hemodinámica. En concreto, hasta un 60% de los casos son diagnosticados tras el alta del recién nacido. Actualmente existe evidencia de que el diagnóstico prenatal de esta patología mejora el pronóstico de estos niños, aumentando su supervivencia y reduciendo su morbilidad, puesto que permite una planificación adecuada del parto en un centro terciario y una prevención precoz del cierre ductal.

Por otro lado, el diagnóstico prenatal de la CoAo está asociado a una alta tasa de falsos positivos, puesto que se basa en signos ecográficos indirectos, no específicos de esta patología, y principalmente en la existencia de una asimetría cardíaca con dominancia derecha cuyo valor predictivo positivo varía entre 60-86%

en el segundo trimestre y 10-41% en el tercero puesto que esta asimetría puede encontrarse también en fetos normales en etapas tardías de la gestación. Esto hace que cuando se sospeche prenatalmente esta patología, se aconseje a los padres que el parto tenga lugar en un centro terciario, sabiendo que en muchos casos (60-80%) el estudio ecocardiográfico posnatal descartará la existencia de una CoAo. Por lo tanto, el poder diferenciar entre aquellos fetos con una alta probabilidad de confirmación posnatal de la CoAo de aquellos otros cuyo diagnóstico sea improbable, es crucial desde el punto de vista clínico. Estudios recientes han encontrado que diferentes parámetros cardíacos hemodinámicos y morfológicos son útiles para el diagnóstico prenatal de la CoAo. Son básicamente parámetros muy asociados al diagnóstico de la CoAo pero que tienen varias limitaciones, destacando que algunos de ellos pueden resultar difíciles de obtener y además que no permiten estratificar el riesgo real de CoAo en los fetos en que se detecta una asimetría de cavidades con dominancia derecha. En nuestra opinión, esta estratificación permitiría mejorar la información pronóstica dada a los padres, aspecto éste importante en el contexto de la CoAo cuyo diagnóstico prenatal se asociada a una alta tasa de falsos positivos.

Desde el punto de vista del tratamiento, hay que tener en cuenta que el estrechamiento aórtico que se produce en la CoAo sigue un amplio espectro, de manera que puede aparecer desde una leve constricción de la porción más distal del arco aórtico (normalmente en el punto de inserción del ductus arterioso) hasta una hipoplasia tubular severa de todo el arco aórtico. El objetivo de la reparación quirúrgica de la CoAo es conseguir una corrección anatómica de manera que se libere cualquier obstrucción que exista en el arco aórtico. Habitualmente se emplean

dos tipos de abordajes quirúrgicos para conseguir esta reparación: la esternotomía media (EM) y la toracotomía lateral izquierda (TL). La elección de uno u otro tipo de abordaje se basa en la localización, extensión y severidad de la hipoplasia del arco aórtico, y en la presencia o no de defectos intracardíacos asociados. De manera que en caso de existir un estrechamiento amplio del arco aórtico que se extienda hasta la porción proximal del mismo y/o existan defectos asociados intracardíacos, la mejor vía de abordaje será la EM. Sin embargo, este abordaje supone exponer al paciente a los riesgos asociados al empleo de circulación extracorpórea (CEC) y de paro circulatorio con hipotermia profunda. La TL tiene como ventaja que evita el empleo de CEC, pero no permite una adecuada exposición del arco aórtico proximal y supone un acceso muy limitado al corazón, siendo, por tanto, esta vía de abordaje la elegida cuando el segmento hipoplásico del arco aórtico se localiza después del origen de la arteria carótida común izquierda (ACCI) y no existen defectos asociados intracardíacos (CoAo simple).

Dada la complejidad del defecto cardiovascular y de la técnica quirúrgica, los pacientes que requieren EM comparados con aquellos operados a través de toracotomía, presentan una mayor morbilidad postoperatoria precoz, mayor tasa de lesión del nervio laríngeo recurrente, peores resultados neurológicos y una mayor mortalidad (*hazard ratio*: 11.6, IC 95%, 2.3-57.9). Por lo tanto, la predicción prenatal del tipo de abordaje quirúrgico permitiría proporcionar a los padres una mejor información respecto al pronóstico posnatal de su hijo.

Objetivos

Los objetivos de las publicaciones que componen esta Tesis Doctoral son:

Primer artículo (A1): Determinar qué combinación de parámetros ecocardiográficos proporciona la mejor predicción de la CoAo en fetos con asimetría cardíaca simple y aislada, diseñando con ellos un *score* multiparamétrico global que permita estratificar el riesgo de la CoAo en estos fetos a lo largo de toda la segunda mitad de la gestación.

Segundo artículo (A2): Determinar qué combinación de parámetros ecocardiográficos proporciona la mejor predicción de la CoAo en fetos con asimetría cardíaca simple y aislada de debut precoz (≤ 28 semanas) y tardío (> 28 semanas) y comparar su capacidad predictiva con la del *score* multiparamétrico global previamente diseñado.

Tercer artículo (A3): Evaluar la capacidad de la ecocardiografía prenatal para predecir el tipo de abordaje quirúrgico en recién nacidos con CoAo (toracotomía izquierda vs. EM).

Material y métodos

Primer artículo (A1): Seleccionamos todos los casos de asimetría cardíaca con dominancia derecha diagnosticados prenatalmente entre 2003 y 2011. Únicamente incluimos los fetos cromosómicamente normales con asimetría cardíaca simple y aislada. Se realizó un análisis de regresión logística para seleccionar los mejores predictores de la CoAo.

Segundo artículo (A2): Seleccionamos los casos de asimetría cardíaca simple y aislada diagnosticados ≤ 28 semanas y > 28 semanas entre 2003-2013. Mediante un análisis de regresión logística se seleccionaron los mejores predictores de la CoAo

en ambos grupos. Con el fin de crear un *score* simple y preciso, se limitaron a dos como máximo el número de parámetros a incluir en el modelo y seleccionamos la combinación con mejor rendimiento diagnóstico. Finalmente, comparamos los resultados de los nuevos *scores* edad gestacional (EG)-específicos con aquellos obtenidos aplicando el *score* global previo.

Tercer artículo (A3): Seleccionamos los casos con sospecha prenatal de CoAo diagnosticados entre 2003-2012 ($n=95$). Aplicando el *score* multiparamétrico publicado por nuestro grupo, clasificamos estos casos en función de la probabilidad de confirmación posnatal de la CoAo (alto vs. bajo riesgo), tomando como punto de corte una probabilidad $\geq 50\%$ para considerarlo como alto riesgo. 49/95 fueron considerados de alto riesgo y 46/95 de bajo riesgo de CoAo, siendo 38/49 y 7/46 CoAo confirmadas en vida posnatal, respectivamente. En primer lugar, evaluamos en los 40 casos de CoAo intervenidos quirúrgicamente (24 toracotomías, 16 esternotomías) si existían diferencias respecto a los parámetros ecocardiográficos entre ambos grupos de abordaje quirúrgico. En segundo lugar, analizamos la utilidad de estos parámetros para predecir el tipo de abordaje quirúrgico en fetos con alto riesgo de CoAo.

Resultados

Primer artículo (A1): La existencia de CoAo se confirmó en 41/85 casos (48%). Los parámetros seleccionados mediante regresión logística y sus puntos de corte óptimos fueron: EG al diagnóstico ≤ 28 semanas, *z-score* de la aorta ascendente (AoAs) ≤ -1.5 , cociente anillo pulmonar (AP)/anillo aórtico (AAo) ≥ 1.6 y *z-score* del istmo aórtico en el corte de 3 vasos-tráquea (3VT) ≤ -2 . Teniendo en cuenta que la

odds pretest de la CoAo fue de 0.93 (41/44) y empleando los likelihood ratios (LR) de estos parámetros, calculamos las probabilidades post-test de la CoAo. Dividimos el grupo de estudio en dos subgrupos: diagnóstico precoz, ≤ 28 semanas (32/40 CoAo confirmadas, 80%) y diagnóstico tardío, > 28 semanas (9/45 CoAo confirmadas, 20%). Las probabilidades post-test de la CoAo fueron mayores entre los fetos con CoAo que en los sanos en ambos grupos: grupo de diagnóstico precoz: 81.9% vs. 54.7%, $p=0.002$ y grupo de diagnóstico tardío: 50.9% vs. 19.8%, $p<0.001$. Además, cuando también se tuvo en cuenta una tasa de crecimiento del AAO ≤ 0.24 mm/semana se obtuvo una especificidad del 100% para predecir la CoAo en el grupo de diagnóstico precoz.

Segundo artículo (A2): Se analizaron un total de 115 casos, confirmándose la CoAo en 52 (45%). La población total de estudio se dividió en dos grupos en función de la EG en el momento del diagnóstico: grupo de diagnóstico precoz (≤ 28 semanas, $n=57$) y tardío (> 28 semanas, $n=58$). Se confirmó la existencia de la CoAo en 43/57 casos (75%) y 9/58 casos (16%), respectivamente. Se crearon los scores EG-específicos según la metodología descrita. En el grupo de diagnóstico precoz la mejor combinación fue la obtenida por el z-score de la AoAs con el z-score del istmo aórtico (corte de 3 vasos-tráquea) (AUC 0.98, IC 95% 0.94-1.00). En el grupo de diagnóstico tardío la combinación de los cocientes válvula tricúspide (VT)/válvula mitral (VM) y tronco pulmonar (TP)/AoAs obtuvo la mejor precisión diagnóstica (AUC 0.84, IC 95% 0.67-1.00). Las probabilidades post-test de la CoAo fueron mayores entre los fetos con CoAo que en los sanos en ambos grupos: grupo de diagnóstico precoz: 93% vs. 24%, $p<0.001$ y grupo de diagnóstico tardío: 46% vs. 12%, $p=0.001$, respectivamente. Aplicando el score global al grupo de diagnóstico precoz y tardío,

obtuvimos un AUC de 0.85 (IC 95% 0.73-0.98) y de 0.90 (IC 95% 0.83-0.98), respectivamente.

Tercer artículo (A3): La EM se asoció con una mayor tasa de complicaciones postoperatorias y una estancia hospitalaria media más prolongada, en comparación con el grupo de toracotomía (81.3% vs. 41.7%, $p=0.014$; 30.5 días vs. 15.4 días, $p=0.0004$, respectivamente). El *z-score* del istmo aórtico (corte sagital), fue significativamente más pequeño en el grupo de esternotomía. En fetos con alto riesgo de CoAo un punto de corte del *z-score* del istmo ≤ -2.5 tuvo una sensibilidad del 78% y una especificidad del 82% para predecir un abordaje mediante EM, con 9% de falsos positivos en los que no se confirmó la CoAo.

Conclusiones

Primer artículo (A1): El empleo de un *score* multiparamétrico global, combinando la medición de determinadas estructuras cardíacas (*z-score* de la AoAs ≤ -1.5 , cociente AP/Ao ≥ 1.6 y *z-score* del istmo aórtico en el corte 3VT ≤ -2) junto con la EG al diagnóstico, puede mejorar la precisión de la ecocardiografía fetal para estratificar el riesgo de la CoAo.

Segundo artículo (A2): El empleo de *scores* EG-específicos que combinan parámetros ecocardiográficos morfológicos en función del momento de la sospecha de la CoAo (asimetría cardíaca precoz, ≤ 28 semanas, o tardía, > 28 semanas) puede mejorar la capacidad de la ecocardiografía fetal a la hora de estratificar el riesgo de la CoAo. En el grupo de diagnóstico precoz la mejor combinación fue la obtenida por el *z-score* de la AoAs ≤ -1.1 con el *z-score* del istmo aórtico (3VT) ≤ -1.2 ,

mientras que en el grupo de diagnóstico tardío vino dada por los cocientes VT/VM ≥ 1.48 y TP/AoAs ≥ 1.85 . El rendimiento diagnóstico en los casos de asimetrías cardíacas de debut precoz es mejor que el del *score* global, siendo ambos similares en los casos de debut tardío, teniendo como ventaja el *score* EG-específico su mayor simplicidad, puesto que se trata de un *score* biparamétrico, frente al *score* global que está formado por cuatro parámetros. La objetividad y simplicidad de sus componentes puede permitir su implementación en unidades de cardiología fetal.

Tercer artículo (A3): El tipo de abordaje quirúrgico en la reparación posnatal de la CoAo puede predecirse prenatalmente en fetos con alto riesgo de CoAo mediante la medición del istmo aórtico en el plano sagital. Esto permitiría proporcionar a los padres una información más exacta e individualizada respecto al pronóstico.

1. SUMMARY

Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta and its postnatal surgical approach. Predictive performance of global multiparametric and gestational age-specific scoring systems.

Introduction

Coarctation of the aorta (CoAo) is one of the most common congenital heart defects (CHD), accounting for approximately 5-10% of all live births with CHD. Despite advances in fetal echocardiography and description of antenatal findings associated with CoAo, this defect remains as the most challenging cardiac diagnosis in fetal and early neonatal life. The prenatal detection rate of this condition in the obstetric population in general is disappointingly low with several papers reporting successful detection below 40%. Moreover, CoAo is also the most common life-threatening cardiovascular condition overlooked in the early neonatal period with these neonates often leaving the hospital undiagnosed only to return in a critical situation. This is particularly true in isolated CoAo, where 60% of the cases are diagnosed after discharge. There is now evidence to suggest that prenatal diagnosis of this condition improves survival and reduces morbidity by allowing planned delivery in an appropriate center and early prevention of ductal constriction. On the other hand, detecting CoAo in fetal screening programs is associated with a high number of false positive diagnoses since it relies in indirect, non-specific signs,

especially cardiac asymmetry with right dominance, whose positive predictive value ranges between 60-86% in the second trimester and 10-41% in the third trimester, because this asymmetry may also be seen in normal fetuses in late pregnancy. Consequently, when CoAo is suspected prenatally, parents are usually counseled to deliver in a tertiary center but in many cases (60-80%) postnatal echocardiography rules out CoAo. Therefore, differentiation of fetuses which are most likely to have CoAo from those in which such condition is highly unlikely becomes clinically relevant. Previous papers addressing this issue have reported that some direct cardiac morphologic and hemodynamical parameters may be useful to better predict the outcome for these babies. However, some of these parameters are difficult to assess and they have been associated with fetuses in which CoAo was postnatally confirmed, but do not allow the stratification of the risk of CoAo in fetuses with cardiac asymmetry with right dominance.

Moreover, CoAo represents a spectrum of aortic narrowing from a slight constriction of the distal end of the aortic arch, usually at the point of the insertion of the ductus arteriosus, to severe tubular hypoplasia of the entire arch. The surgical goal in CoAo is to perform anatomic repair which completely relieves any obstruction of the aortic arch. Two surgical approaches are usually used, median sternotomy and left thoracotomy, and their choice is usually based both on the location, extension and severity of aortic arch hypoplasia, and the presence of any associated intracardiac defect. In extensive narrowing affecting the proximal aortic arch and/or with associated intracardiac defects midline sternotomy is the best choice. However, this approach exposes the patient to the risks of cardiopulmonary by-pass (CPB) and deep hypothermic circulatory arrest. Left thoracotomy avoids CPB but implies poor

exposure of the proximal aortic arch and very limited access to the heart, and therefore this approach is usually preferred when the hypoplastic segment is located after the origin of the left common carotid artery and is an isolated defect (simple CoAo). The complexity of cardiovascular defect and surgical technique explain that patients requiring median sternotomy have higher early postoperative morbidity, higher rate of recurrent laryngeal nerve lesion, worse neurodevelopmental outcome, and higher mortality (hazard ratio: 11.6, 95%CI, 2.3-57.9) when compared with those who are repaired through a left thoracotomy. Therefore, prenatal prediction the more likely surgical approach in newborns with CoAo would allow providing to the parents more accurate information regarding to the prognosis of their baby.

Objectives

The aims of the three publications which compose this Doctoral Thesis were:

First publication (A1): To determine which combination of cardiac parameters provide the best prediction of postnatal coarctation of aorta (CoAo) in fetuses with simple and isolated cardiac asymmetry, performing a global multiparametric scoring system that allows risk stratification of CoA in these fetuses.

Second publication (A2): To determine which combination of cardiac parameters provides the best prediction CoAo in fetuses with early (≤ 28 weeks) and late (> 28 weeks) onset simple and isolated cardiac asymmetry and to analyze its predictive capability compared to our previously reported four-parameter global score.

Third publication (A3): To evaluate the capacity of fetal echocardiography for predicting the more likely surgical approach in newborns with CoAo (left thoracotomy vs. median sternotomy).

Material y methods

First publication (A1): We selected all cases of cardiac asymmetry with right dominance prenatally diagnosed in 2003-2011. Only chromosomally normal fetuses with simple and isolated cardiac asymmetry were included. Logistic regression was used to select the best predictors of CoAo.

Second publication (A2): We selected all cases of simple and isolated cardiac asymmetry prenatally diagnosed ≤ 28 weeks y > 28 weeks in 2003-2013. Logistic regression analysis was performed to select the best predictors of CoAo. In order to build a simple and accurate model, we limited to two the maximum number of parameters to be included, and we selected the pairwise combination showing the best diagnostic performance. The results of the new specific scoring system were compared to those provided by our global score.

Third publication (A3): We selected all cases of suspected CoAo prenatally diagnosed in 2003-2012 ($n=95$). Applying our previously reported multiparametric score, we classified these cases according to the probability that CoAo is postnatally confirmed (high vs. low-risk), taking a cut-off of $\geq 50\%$ for considering high-risk. 49/95 were considered at high-risk and 46/95 at low-risk of CoAo, and 38/49 and 7/46 were postnatally confirmed, respectively. We firstly evaluated in 40 cases of CoAo surgically repaired (24 thoracotomy, 16 sternotomy) whether there were differences

in fetal echocardiographic parameters between both groups. Secondly, we assessed the performance of these parameters for predicting the surgical approach in fetuses at high risk of CoAo.

Results

First publication (A1): CoAo was confirmed in 41/85 neonates (48%). The parameters selected by logistic regression and their cut-off values were: gestational age at diagnosis ≤ 28 weeks, z-score of the ascending aorta ≤ -1.5 , pulmonary valve/aortic valve ratio ≥ 1.6 , and z-score of the aortic isthmus in the 3 vessels-trachea view ≤ -2 . Taking into account the pre-test odds for CoAo (41/44, 0.93), we estimated the post-test probability of CoAo by applying the LR of these parameters. We divided the study group in two subgroups [early diagnosis group, diagnosis ≤ 28 weeks (80% CoAo (32/40)) and late diagnosis group, >28 weeks (20% CoAo (9/45)]. The post-test probabilities of CoAo were higher in fetuses with CoAo than in normal fetuses in both groups (early diagnosis group: 81.9% vs. 54.7%, $p=0.002$ and late diagnosis group: 50.9% vs. 19.8%, $p<0.001$). In addition, a rate of growth of the aortic valve ≤ 0.24 mm/week provides 100% specificity for predicting CoAo in early diagnosis group.

Second publication (A2): The study population included 115 fetuses. CoAo was confirmed in 52 neonates (45%). The sample was divided in two groups according to the gestational age at diagnosis: early diagnosis group (≤ 28 weeks, $n=57$), and late diagnosis group (>28 weeks, $n=58$). CoAo was confirmed in 43/57 neonates (75%) and 9/58 neonates (16%), respectively. Gestational age-specific scoring systems were made as explained in the methods section. In early diagnosis group the z-score

of ascending aorta and aortic isthmus (3 vessels-trachea view) showed the best diagnostic accuracy (AUC 0.98, 95%CI 0.94-1.00). In the late diagnosis group the best results were provided by the tricuspid valve/mitral valve ratio with the main pulmonary artery/ascending aorta ratio (AUC 0.84, 95%CI 0.67-1.00). The post-test probabilities of CoAo were higher in fetuses with CoAo than in normal fetuses in both groups (early diagnosis group: 93% vs. 24%, $p<0.001$, and late diagnosis group: 46% vs. 12%, $p=0.001$, respectively). Applying our previous global score in the early and late diagnosis group, we obtained an AUC of 0.85 (95%CI 0.73-0.98) and of 0.90 (95% CI 0.83-0.98), respectively.

Third publication (A3): Sternotomy approach was associated with higher rate of postoperative complications and longer hospital stay compared with thoracotomy (81.3% vs. 41.7%, $p=0.014$; 30.5 days vs. 15.4 days, $p=0.0004$, respectively). The z-score of the aortic isthmus, measured in the sagittal plane, was significantly smaller in the sternotomy group. In fetuses at high-risk of having CoAo a cut-off value of the isthmus z-score ≤ -2.5 had sensitivity of 78% and specificity of 82% for predicting sternotomy approach, with 9% false positive cases in which CoAo was not confirmed.

Conclusions

First publication (A1): This global multiparametric scoring system, combining size-based cardiac parameters (z-score of the ascending aorta ≤ -1.5 , pulmonary valve/aortic valve ratio ≥ 1.6 , and z-score of the aortic isthmus in the 3 vessels-trachea view ≤ -2) together with the gestational age at diagnosis, may improve the accuracy of fetal echocardiography for the stratification of the risk of CoAo.

Second publication (A2): Gestational age-specific scoring systems according to the moment of the CoAo suspicion (early onset cardiac asymmetry, ≤ 28 weeks, or late onset cardiac asymmetry, > 28 weeks) combining size-based cardiac parameters may improve the accuracy of fetal echocardiography to stratify the risk of CoAo. In early diagnosis group the *z-score* of ascending aorta and aortic isthmus (3 vessels-trachea view) showed the best diagnostic accuracy. In the late diagnosis group the best results were provided by the tricuspid valve/mitral valve ratio with the main pulmonary artery/ascending aorta ratio. The predictive performance of the gestational age-specific *score* is better than the *global score* in the early diagnosis group, whereas in the late group the results of both *scores* are similar, taking advantage of the simplicity of the gestational age-specific *score*. The objectivity and simplicity of its components may allow its implementation in fetal cardiology units.

Third publication (A3): The surgical approach for CoAo repair may be prenatally predicted in fetuses at high risk for CoAo by means of the *z-score* of aortic isthmus, measured in the sagittal plane. This would allow providing to the parents more accurate and individualized information regarding to the prognosis of their baby.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. ASPECTOS GENERALES

2.1.1. DEFINICIÓN

La CoAo consiste en la existencia de un estrechamiento de la luz aórtica a lo largo del arco aórtico que ocasiona una obstrucción al flujo sanguíneo. El arco aórtico está formado por el arco transverso y el istmo. El arco transverso es la porción del arco comprendida entre el tronco braquiocefálico derecho (TBD) y la arteria subclavia izquierda (ASI), y se divide a su vez en un segmento proximal, el comprendido entre el TBD y la ACCI, y otro distal, entre la ACCI y la ASI. El istmo es la porción del arco aórtico comprendida entre la ASI y el ductus arterioso (**Figura 1**)¹.

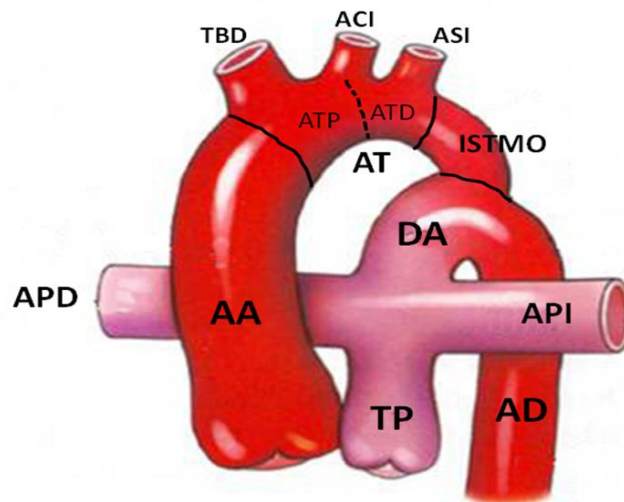


Figura 1. Gráfico que muestra el arco aórtico y sus distintas porciones. AA: aorta ascendente, ACI: arteria carótida izquierda, AD: aorta descendente, APD: arteria pulmonar derecha, API: arteria pulmonar izquierda, ASI: arteria subclavia izquierda, AT: arco transverso (ATP: arco transverso proximal, ATD: arco transverso distal), DA: ductus arterioso, TBD: tronco braquiocefálico derecho, TP: tronco pulmonar.

La CoAo es una entidad heterogénea tanto en su localización como en el grado de severidad, comportando con ello un amplio espectro anatómico que va desde una leve constricción puntual hasta una hipoplasia tubular severa de todo el arco aórtico².

2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Representa el 5-10% de las CC, con una prevalencia al nacimiento de 1/1.600 neonatos^{3,4}. La CoAo es la quinta CC entre los neonatos³ y supone un 5-8% de las CC críticas⁵. Como lesión cardíaca primaria tiene una incidencia prenatal del 6% y entre nacidos muertos con CC es del 9%. La incidencia en varones es 2-3 veces superior¹.

Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, existe un claro componente genético, de manera que las mujeres con CoAo tienen una probabilidad de tener un hijo afecto del 4%, mientras que si es el padre el afectado la recurrencia es del 2%¹. Además, se ha comprobado la existencia de una causa genética común en las lesiones obstructivas del corazón izquierdo⁶. Los hermanos de un niño afecto tienen un riesgo estimado de CoAo del 2%, aumentando este riesgo al 6% cuando son dos los hermanos afectados. Por otro lado, un 3-5% de hijos de madres diabéticas tienen CoAo¹.

2.1.3. CLASIFICACIÓN

La heterogeneidad antes aludida de la CoAo ha dado pie a la aparición de diferentes clasificaciones basadas en la localización, en la extensión, en el tipo de reparación quirúrgica o en la edad en la que aparecen los síntomas. Según el primer

criterio y fundamentalmente respecto a su relación con el ductus arterioso, se definen tres tipos de coartación¹ (**Figura 2**):

- A. Preductal: el estrechamiento se localiza antes de la conexión del ductus arterioso con la aorta.
- B. Yuxtaductal: el estrechamiento se localiza justo en el lugar donde el ductus arterioso conecta con la aorta.
- C. Posductal: el estrechamiento se localiza distal a la entrada del ductus arterioso.

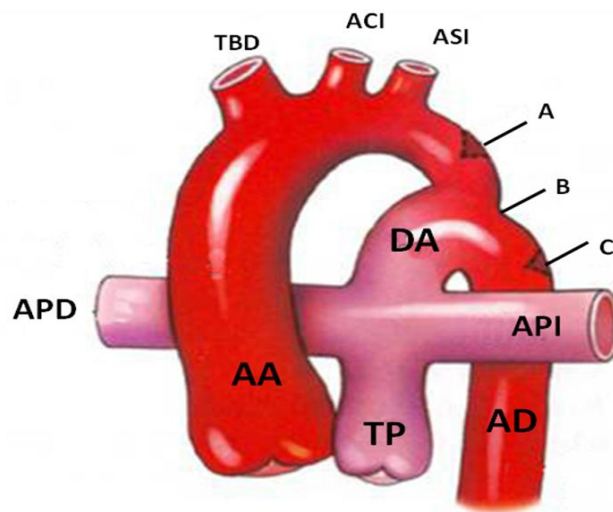


Figura 2. Gráfico que muestra los distintos tipos de coartación de aorta. A: preductal, B: yuxtaductal, C: posductal. AA: aorta ascendente, ACI: arteria carótida izquierda, AD: aorta descendente, APD: arteria pulmonar derecha, API: arteria pulmonar izquierda, ASI: arteria subclavia izquierda, DA: ductus arterioso, TBD: tronco braquiocefálico derecho, TP: tronco pulmonar.

Las coartaciones preductales suponen el 2% de todas las coartaciones, son más comunes en niños pequeños y con frecuencia se asocian a otras anomalías cardíacas. En este tipo de CoAo suele haber un grado variable de estrechamiento difuso que afecta a todo el arco. Es decir, son casos en los que existe una hipoplasia más o menos extensa de todo el arco aórtico y una constricción más localizada en la

zona preductal, manteniendo el ductus un calibre similar al de la aorta descendente³.

Las coartaciones ductales y posductales suponen el 98% restante de las coartaciones. Normalmente son hallazgos aislados, aunque se han descrito asociados a valvulopatías¹. Son las formas más frecuentes en niños mayores y adultos, pero también pueden tener manifestaciones clínicas en el período neonatal. En este tipo de CoAo existe un estrechamiento aórtico localizado en la zona en la que desemboca el ductus o distal al mismo y que suele hacerse más evidente con el cierre del mismo^{3,7} (**Figura 3**). Sin embargo, según Van Praagh, la zona de la coartación casi siempre es yuxtaductal, por lo que la separación de pre y posductal sería inexacta⁸.

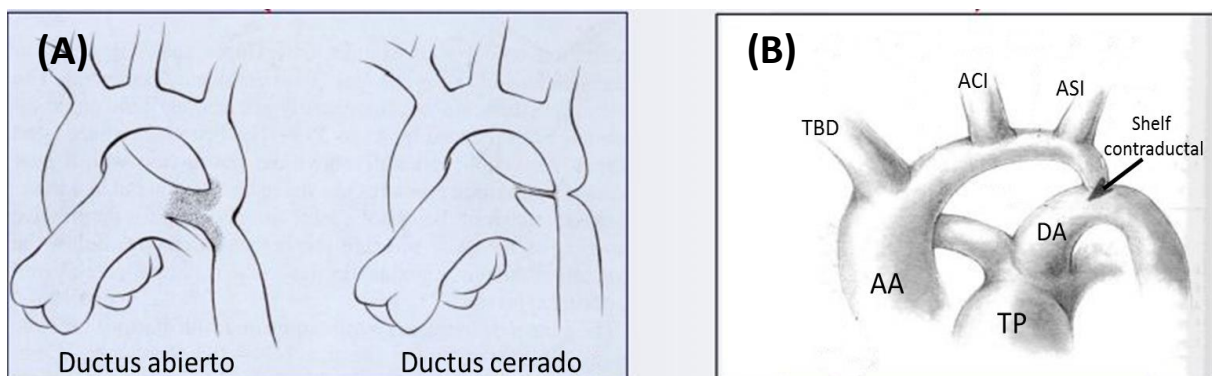


Figura 3. Esquema que muestra las diferencias entre la coartación ductal/posductal (A) y la preductal (B). AA: aorta ascendente, ACI: arteria carótida izquierda, ASI: arteria subclavia izquierda, DA: ductus arterioso, TBD: tronco braquiocefálico derecho, TP: tronco pulmonar.

Menos frecuentemente, la CoAo se localiza en otras zonas como la AoAs o la aorta abdominal. La CoAo abdominal es una lesión compleja que suele estar asociada a estenosis de las arterias renales².

Si tenemos en cuenta el momento en que se manifiesta clínicamente la CoAo,

la clasificaremos en una forma precoz o infantil y otra tardía, incluso de debut en edad adulta, existiendo diferencias fisiopatológicas entre ambas. En la primera, la obstrucción al flujo sanguíneo suele ser más severa e incluso en algunos neonatos la circulación sistémica es ductus-dependiente, con un deterioro clínico muy severo, incluso en forma de fallo cardíaco, tras el cierre del ductus arterioso. En las formas tardías las manifestaciones clínicas son generalmente más leves y se caracterizan por la aparición de hipertensión en miembros inferiores y debilidad o ausencia de pulso femoral, aunque pueden existir manifestaciones más severas tales como la cardiopatía isquémica secundaria a hipertrofia ventricular izquierda y arritmias, hemorragia cerebral o rotura/disección de aorta^{8,9}.

Por último, existe una clasificación quirúrgica, empleada con frecuencia, que divide las CoAo en tres categorías en función de la existencia o no de otros defectos cardíacos asociados⁸:

1. Aislada o simple: 50-55%
2. Asociada a defectos del tabique interventricular: 20-35%
3. Asociada a anomalías intracardíacas complejas: 12-30%

Además de defectos del septo interventricular, existe una gran variedad de posibles defectos cardíacos asociados a la CoAo, destacando la estenosis valvular aórtica, con frecuencia en el contexto de una válvula aórtica bicúspide, la estenosis subaórtica, canal aurículo-ventricular completo, transposición de grandes arterias y doble salida del ventrículo derecho^{2,10}.

Finalmente, Amato¹¹ propone una clasificación quirúrgica algo diferente a la

previa (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación quirúrgica propuesta por Amato¹¹.

Clasificación quirúrgica (Amato et al. ¹¹)	
Tipo I	Coartación primaria
IA	con defectos en el septo interventricular
IB	con otras anomalías cardíacas mayores
Tipo II	Coartación con hipoplasia ístmica
IIA	con defectos en el septo interventricular
IIB	con otras anomalías cardíacas mayores
Tipo III	Coartación con hipoplasia tubular afectando al istmo y al segmento comprendido entre las arterias carótida izquierda y subclavia izquierda.
IIIA	con defectos en el septo interventricular
IIIB	con otras anomalías cardíacas mayores

2.1.4. EMBRIOPATOLOGÍA

La CoAo se debe a una alteración en el desarrollo embriológico del 4º y 6º arcos aórticos izquierdos^{1,4}. Se han propuesto dos teorías para explicar los diferentes tipos de coartación^{1,2,4,12-14}.

- **Teoría del tejido ductal ectópico**^{15,16}: la CoAo se produciría como resultado de una migración de células musculares lisas ductales hacia la aorta periductal, que producirían una constricción y estrechamiento de la luz aórtica en esa zona en el momento del cierre del ductus⁴. Esta teoría permitiría explicar las coartaciones ductales o posductales¹.
- **Teoría hemodinámica**: la CoAo sería el resultado de una disminución del flujo sanguíneo a través del arco aórtico e istmo^{5,7,17-19}. Ya en condiciones

normales el istmo ocupa un lugar "crítico" en lo que a la distribución del gasto cardíaco se refiere dado que la mayor parte (75%) del gasto del ventrículo izquierdo se dirige por los troncos supraaórticos a la cabeza y los brazos y sólo el 25% circula por el istmo. Por su parte, el ventrículo derecho, del que depende el 55% del gasto cardíaco, envía la mayor parte de su volumen por el ductus arterioso hacia la aorta descendente y dependiendo de la EG sólo entre un 16% y un 25% de su gasto alcanza los pulmones⁷. Sólo el 10% del gasto cardíaco combinado atraviesa el istmo. Por ello, en el feto y recién nacido el arco aórtico se va estrechando gradualmente alcanzando su menor diámetro a nivel del istmo, que es aproximadamente un 20-30% más pequeño que la AoAs y descendente^{2,7,17,19}. Por lo tanto, cualquier causa que produzca una disminución del flujo aórtico con respecto al pulmonar y al del ductus arterioso, ocasionará una mayor reducción del flujo a nivel del istmo acentuando el estrechamiento del arco. Esta teoría explicaría las coartaciones preductales y también ayuda a explicar la asociación de la CoAo con otras anomalías cardíacas que reducen el flujo en el arco aórtico como sucede en los defectos del septo interventricular con mala alineación del tabique, en la válvula aórtica bicúspide o en la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo¹.

En la CoAo, independientemente de su etiopatogenia, existe una alteración intrínseca de la pared aórtica, caracterizada histológicamente por un engrosamiento de la íntima y de la capa media que crean una protrusión habitualmente posterolateral, pero que puede afectar al conjunto de la circunferencia de la luz aórtica. Además, existen fenómenos de fragmentación de la elastina, aumento de la

matriz extracelular y reducción de las células musculares lisas, que predisponen a la formación de aneurismas, disecciones o roturas aórticas, complicaciones todas ellas de debut tardío, en etapa adulta^{2,14,20}.

2.2. ESTUDIO PRENATAL DE LA COARTACIÓN DE AORTA

2.2.1. IMPORTANCIA

El estudio prenatal de la CoAo resulta clínicamente muy relevante dada la gran repercusión que la falta de diagnóstico prenatal puede tener sobre el recién nacido, y por sus aspectos epidemiológicos y las lesiones asociadas a ella. En efecto, la CoAo es la patología cardiovascular crítica más frecuentemente no diagnosticada en el periodo neonatal precoz, representando el 52-57% de todos los diagnósticos de cardiopatía realizados tras el alta del recién nacido^{21,22}. Esta situación de diagnóstico tardío de la CoAo puede acompañarse de un deterioro crítico del recién nacido, al producirse un fallo cardíaco muy grave y acidosis tras el cierre del ductus, lo cual permite enfatizar la importancia que tiene su diagnóstico prenatal^{1,23}. La importancia de su diagnóstico precoz se ha puesto de relieve al comprobarse que el diagnóstico prenatal de la CoAo parece mejorar el pronóstico de estos niños, aumentando su supervivencia y reduciendo su morbilidad, al permitir una planificación adecuada del parto en un centro terciario y una prevención precoz del cierre ductal²⁴.

En relación con las anomalías asociadas y desde la perspectiva prenatal, la CoAo sólo se presenta de forma aislada en el 32% de los casos. Por tanto, en la

mayoría de los casos existen anomalías asociadas¹ (**Tabla 2**). Estas anomalías pueden afectar a cualquier órgano o sistema aunque las más comunes son las del sistema cardiovascular (24%), genitourinario (20%), sistema nervioso central (12%) y las del sistema esquelético (6%)¹. Entre las primeras destaca la estenosis aórtica, muchas veces en el contexto de una válvula aórtica bicúspide, anomalía anatómica que en un 70-80% de los casos acompaña a la CoAo. Los defectos del septo interventricular se asocian más comúnmente a las coartaciones preductales e interrupciones del arco aórtico¹.

La persistencia de la vena cava superior izquierda (PVCSI) se ha asociado a la presencia de CC y, exceptuando los síndromes de heterotaxia, las más frecuentemente asociadas son las cardiopatías obstructivas del corazón izquierdo, principalmente la CoAo. De hecho, se ha observado que la odds ratio de que un feto con PVCSI tenga una CC varía, según diferentes estudios, entre 8.4 y 49.9 y de que, en concreto, se trate de una patología obstructiva del corazón izquierdo es de 10 (IC 95%, 4.9-20.4)²⁵⁻²⁸. Sin embargo, ante un feto con asimetría de cavidades, la existencia de PVCSI no parece ayudar a distinguir entre los casos verdaderamente coartados y los falsos positivos. Esto se debe a que la PVCSI ocasiona una disminución del flujo de entrada en el ventrículo izquierdo por la dilatación del seno coronario, lo que podría dar lugar a una asimetría de cavidades cardíacas con dominancia de estructuras derechas, forma en la que también se manifiesta la verdadera CoAo, pero sin que exista esta patología. De hecho, la presencia de una PVCSI puede aumentar la tasa de diagnósticos falsos positivos para esta cardiopatía²⁹⁻³¹.

Asimismo, la CoAo se ha descrito asociada a gran variedad de síndromes y cromosomopatías (**Tabla 2**). Estas últimas están presentes en aproximadamente el 30% de los casos, de las cuales la más frecuente es el síndrome de Turner (45,X0), que representa la mitad de las alteraciones cromosómicas^{1,3,32}.

Tabla 2. Lesiones y patologías feto-maternas asociadas a coartación de aorta¹.

Maternos		Fetales		
Patología	Fármacos	Anomalías cardíacas asociadas	Cromosomopatías	Síndromes
Diabetes	Alcohol	Origen anómalo de la arteria subclavia	Monosomía 2Q	Acondroplasia
Fenilcetonuria	Barbitúricos	Insuficiencia aórtica	Monosomía 5Q	Acrocefalosindactilia tipo I
Rubeola	Fenitoína	Estenosis aórtica	Monosomía 9 (mosaicismo)	Anencefalia
	Primidona	Defectos del tabique interatrial	Trisomía 13 (síndrome de Patau)	Artrocalasia múltiple congénita
	Ácido valproico	Defectos del tabique aurículo-ventricular	Trisomía 18 (Síndrome de Edward)	Síndrome de Bernheim
		Válvula aórtica bicúspide	Trisomía 18P	Síndrome de Bourneville-Pringle
		Doble salida del ventrículo derecho	Trisomía 21	Síndrome cardiofacial/Síndrome de Cayler
		Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico	Síndrome de Turner (45 X0)	Condrodiplosia punctata
		Insuficiencia mitral		Síndrome de Crouzon
		Transposición de grandes arterias		Síndrome de Lange
		Síndrome de Wolf-Parkinson-White		Hernia diafragmática
				Síndrome de DiGeorge
				Síndrome de Ehlers-Danlos
				Síndrome de "cara de duende"
				Síndrome de Goldenhar
				Síndrome de Halarz
				Enfermedad de Hirschsprung
				Estenosis aórtica supravalvular-hipercalcemia idiopática
				Neurofibromatosis
				Síndrome de Noonan
				Anomalía óculoauriculovertebral
				Síndrome orofacial-digital
				Síndrome de Pena-Shokeir
				Síndrome de Poland
				Poliquistosis renal
				Síndrome venolobar pulmonar
				Agnesia renal
				Síndrome de cimitarra
				Síndrome de Shone
				Cordón umbilical corto
				Displasia tanatofórica
				Esclerosis tuberosa
				Síndrome de Varadi
				Síndrome venolobar
				Síndrome de Williams
				Síndrome de Williams-Beuren
				Fístula tráqueoesofágica
				Riñón en herradura
				Aneurismas en polígono de Willis

2.2.2. SITUACIÓN ACTUAL DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LA COARTACIÓN DE AORTA

Pese a los avances en la ecocardiografía fetal y la descripción de hallazgos prenatales asociados a la CoAo³³, esta sigue siendo una CC infradiagnosticada en vida fetal, situándose su tasa de detección en la mayoría de las series por debajo del 40% y no habiéndose mejorado estas cifras en los últimos años³⁴⁻³⁹. Por tanto, el diagnóstico prenatal de la CoAo tiene aún un elevado número de falsos negativos lo cual pone de manifiesto las dificultades para su identificación. Esto es especialmente cierto en la forma más común de la CoAo en la cual el estrechamiento aórtico se concentra en la región yuxtaductal. Ya hemos comentado previamente que la severidad de dicho estrechamiento es menor prenatalmente y mayor tras el nacimiento al cerrarse el ductus arterioso. Por tanto, en estos casos es muy difícil apreciar signos ecográficos directos de la CoAo.

Además, las propias características de la circulación fetal entre las que destacan la permeabilidad del ductus arterioso y la circulación en paralelo aún amortiguan más la expresividad del estrechamiento aórtico^{1,5,29,33}. La existencia de los cortocircuitos en la circulación cardíaca fetal (foramen oval y ductus arterioso) permite que ante la existencia de una CoAo la mayor presión existente a nivel del corazón izquierdo fetal suponga la derivación de sangre hacia el corazón derecho, teniendo como consecuencia por un lado, la dilatación de las estructuras cardíacas derechas, debido a la sobrecarga de volumen que asumen y, por otro, el menor desarrollo de las izquierdas, dando lugar a la aparición del signo “guía” indirecto más importante para el diagnóstico prenatal de la CoAo que es la asimetría cardíaca con

dominancia derecha. Por tanto, estos cortocircuitos prenatales son los responsables, por un lado de la aparición de los signos indirectos que son la base del diagnóstico prenatal de la CoAo, y, por otro, de la menor expresión de los signos directos.

El diagnóstico prenatal de la CoAo está asociado también a una alta tasa de falsos positivos. Esto es producto de que su reconocimiento prenatal se basa en signos ecográficos indirectos que no son específicos de esta patología^{5,33,40-44}, y principalmente en la existencia de una asimetría cardíaca con dominancia de estructuras cardíacas derechas^{5,19,33,40-43}. Este marcador no es exclusivo de la CoAo y también puede apreciarse en todas aquellas CC que produzcan una sobrecarga de volumen en el lado derecho (interrupción del arco aórtico, complejo de cavidades izquierdas hipoplásicas, drenaje venoso pulmonar anómalo, persistencia completa de la vena umbilical en su forma extrahepática, cierre precoz del ductus arterioso) y también en entidades como la hernia diafragmática izquierda o la restricción severa del crecimiento fetal, situación en la que la elevación de las resistencias periféricas fetales y placentarias conduce también a una dilatación de las cavidades derechas^{33,41}. Además, el valor predictivo positivo (VPP) de la asimetría de cavidades es EG-dependiente, de manera que es tanto mayor cuanto más precozmente aparece. Esta baja capacidad predictiva en el tercer trimestre de la gestación se debe a que en fetos normales puede también existir de manera fisiológica cierto grado de asimetría cardíaca con dominancia derecha y que puede ser fuente de falsos positivos en estas etapas tardías de la gestación⁴⁵.

Esta combinación de elevadas tasas tanto de falsos negativos como de falsos positivos junto al hecho de que la mayoría de las veces haya que esperar al

nacimiento del feto para confirmar o excluir esta patología hacen que la CoAo sea una CC peculiar y que suponga un verdadero reto en medicina fetal^{31,41}.

A lo largo de los últimos 25 años se han descrito los siguientes signos ecográficos indirectos y directos para el diagnóstico prenatal de la CoAo:

A) SIGNOS INDIRECTOS: ASIMETRÍA CARDIO-VASCULAR

En condiciones normales en el feto las estructuras cardíacas derechas e izquierdas tienen un tamaño similar, pero a medida que avanza la gestación, las derechas se hacen ligeramente mayores de manera fisiológica respecto a las izquierdas^{42,45}. Sin embargo, cuando estas diferencias se acentúan pueden ser indicativas de la existencia de una CoAo (**Figuras 4 y 5**)^{5,19,33,40-44}, siendo esta asimetría entre las cavidades derechas e izquierdas el primer marcador en haber sido descrito asociado a esta entidad¹³. Y de hecho esta asimetría valorada únicamente desde el punto de vista subjetivo sigue siendo a día de hoy el motivo de referencia más común de estos pacientes a las Unidades de Cardiología Fetal.

Más que la valoración aislada del tamaño de las cavidades ventriculares, de las válvulas aurículo-ventriculares o sigmoideas, o de las grandes arterias con respecto a la normalidad, parece ser de mayor utilidad el cálculo de los cocientes entre una determinada estructura y la contralateral⁴⁰.

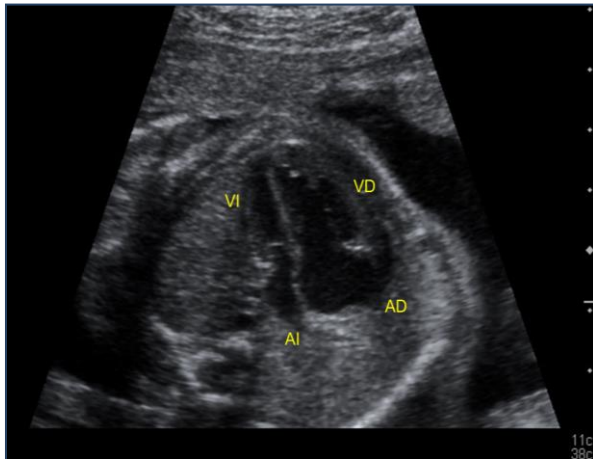


Figura 4. Asimetría de cavidades ventriculares con dominancia de cavidades derechas en un feto con coartación de aorta. AD: aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo.

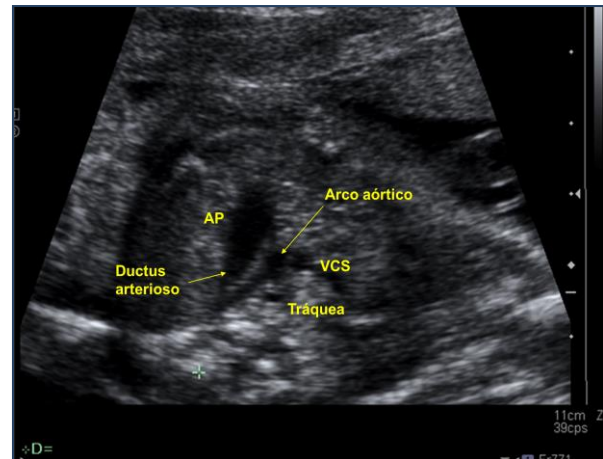


Figura 5. Asimetría de grandes vasos con dominancia derecha (arteria pulmonar mayor que aorta) en un feto con coartación de aorta. AP: arteria pulmonar, VCS: vena cava superior.

A.1) ASIMETRÍA DE CAVIDADES CARDÍACAS

Hay pocos estudios que describan rangos de normalidad para los cocientes entre ventrículo derecho (VD) e izquierdo (VI) o entre arteria pulmonar y aorta, aunque en el primer caso suele oscilar entre 1.2-1.3^{5,41,42,45} y en el segundo entre 1.2-1.4^{5,42,45}. Con respecto al punto de corte de estos cocientes a partir del cual se debe considerar la existencia de una patología obstructiva del arco aórtico, en general se emplea para ambos cocientes un punto de corte por encima de 1.3-1.4^{3,41,44}.

Para cuantificar las dimensiones de ambos ventrículos habitualmente se recurre a la medición de ambos en un plano de 4 cámaras apical o lateral en diástole inmediatamente por debajo de los anillos valvulares aurículo-ventriculares (**Figura 6**). La sensibilidad de la asimetría ventricular para el diagnóstico de la CoAo es baja

(62%) con un VPP próximo al 33%³³. Hornberger *et al.*, revisaron los estudios ecocardiográficos prenatales de 20 fetos en los que se confirmó posnatalmente la existencia de una CoAo y encontraron que en los fetos afectados el cociente VD/VI medio era de 1.69 ± 0.16 , mayor que en los fetos sanos en los que este cociente fue de 1.19 ± 0.08 ($p=0.02$)⁵. Puesto que a medida que avanza la gestación se produce fisiológicamente una dominancia de estructuras cardíacas derechas, la capacidad predictiva de la asimetría ventricular varía en función de la EG, de modo que cuanto más precoz sea este hallazgo, mayor capacidad diagnóstica y menor tasa de falsos positivos tendrá y, por tanto, más probable será el diagnóstico de la CoAo: mientras que el VPP de la asimetría ventricular antes de la semana 24 y 34 es del 86% y 62% respectivamente, después de estas semanas desciende a un 21% y 41%, respectivamente^{33,40,41}.

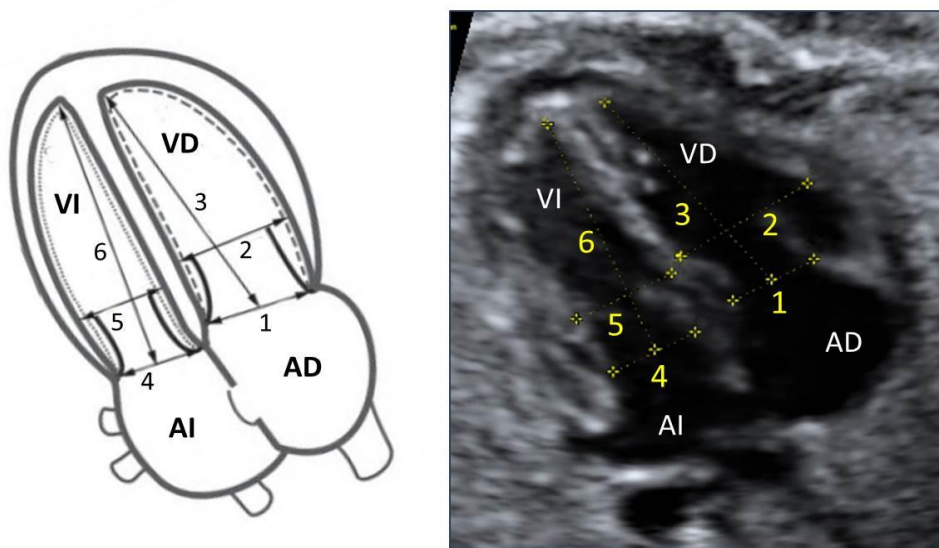


Figura 6. Gráfico a la izquierda e imagen ecográfica a la derecha de un corte de 4 cámaras en un feto sano mostrándose la manera de medir las dimensiones ventriculares y las válvulas aurículo-ventriculares. 1: válvula tricúspide, 2: dimensión telediastólica del ventrículo derecho, 3: longitud del ventrículo derecho, 4: válvula mitral, 5: dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo, 6: longitud del ventrículo izquierdo.^{46,47}

A.2) ASIMETRÍA DE GRANDES VASOS

En el mismo estudio de Hornberger *et al.*, se observó que en los fetos afectados de CoAo el cociente TP/AoAs medio es mayor que en los fetos sanos (1.61 ± 0.35 vs. 1.18 ± 0.06 , respectivamente, $p=0.001$)⁵. Esto es algo observado también en estudios posteriores en los que se ha encontrado este cociente también significativamente mayor en fetos coartados que en fetos sanos (2.03 ± 0.48 vs. 1.35 ± 0.14 , $p=0.0002$)⁴⁴. La capacidad diagnóstica de este hallazgo, disminuye del mismo modo con la EG, aumentando los falsos positivos a partir del tercer trimestre^{40,41}. En ocasiones la desproporción ventricular es muy sutil, y sólo es evidente la desproporción entre los grandes vasos, de modo que este parámetro tiene una mayor sensibilidad que la asimetría ventricular y permite disminuir los falsos negativos. Es útil también para distinguir los verdaderos de los falsos positivos^{30,40,44,48,49}. No obstante, el empleo combinado de ambos cocientes (ventricular y de grandes vasos) tienen mejor capacidad diagnóstica que el empleo de cada uno por separado⁴². La medición de ambos vasos se realiza por separado y siempre en sístole: tanto el AAo como la AoAs se miden habitualmente en el plano de 5 cámaras, y el AP y el TP habitualmente en el eje largo del ventrículo derecho (**Figura 7 y 8**).

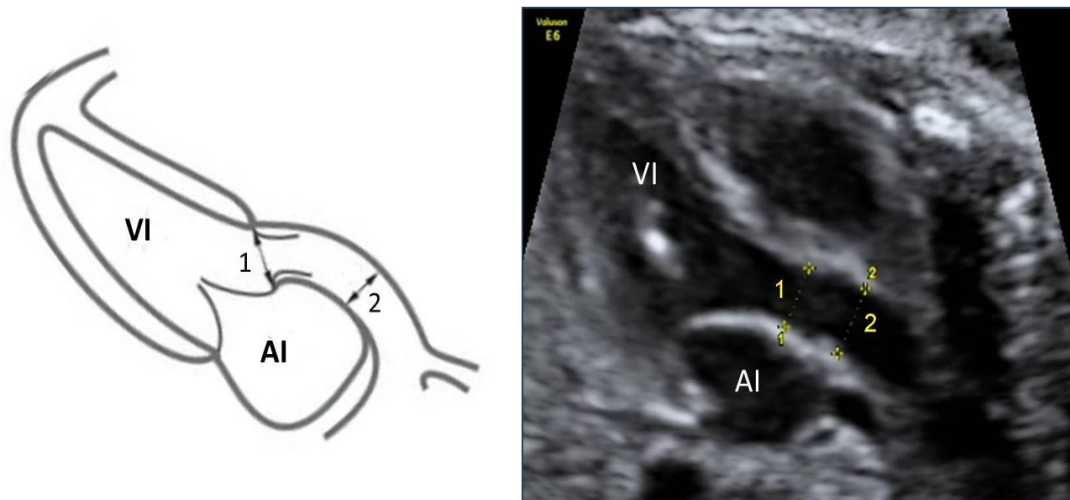


Figura 7. Gráfico a la izquierda e imagen ecográfica a la derecha de un corte de 5 cámaras en un feto sano mostrándose la manera de medir el anillo aórtico (1) y la aorta ascendente (2). AI: aurícula izquierda, VI: ventrículo izquierdo.^{46,47}

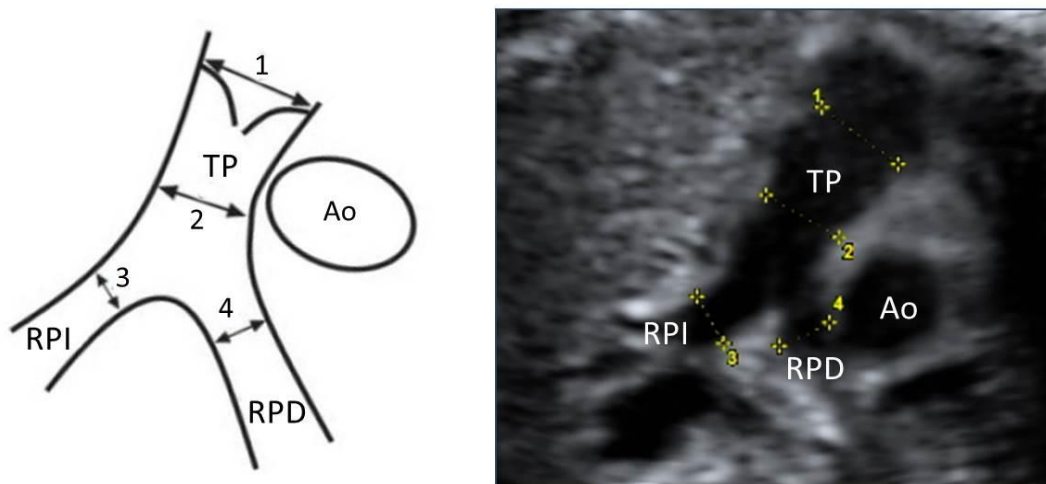


Figura 8. Gráfico a la izquierda e imagen ecográfica a la derecha del tracto de salida del ventrículo derecho en un feto sano mostrándose el modo de medición del anillo pulmonar (1), el tronco pulmonar (2) y las arterias pulmonares izquierda (3) y derecha (4). Ao: aorta, RPD: rama pulmonar derecha, RPI: rama pulmonar izquierda, TP: tronco pulmonar.^{46,47}

No obstante, hay proyecciones alternativas como el plano de eje corto (Figura 9), el plano de eje largo (Figura 10) o el corte 3VT (Figura 11) que también pueden resultar muy informativas para la comparación entre la arteria pulmonar y la aorta.

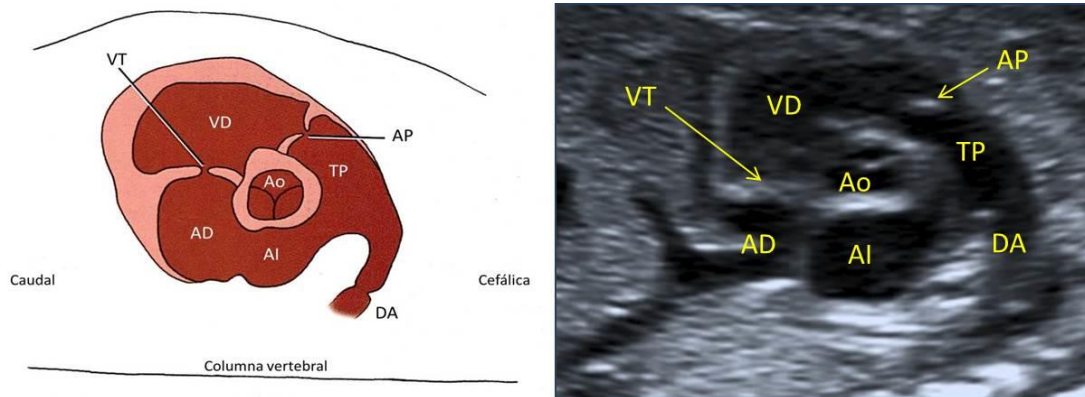


Figura 9. Esquema a la izquierda e imagen ecográfica a la derecha que muestra un plano de un eje corto cardíaco en un feto sano en el que se observa la aorta (Ao) en el centro, rodeada por la aurícula derecha (AD), ventrículo derecho (VD) y el tronco pulmonar (TP). AI: aurícula izquierda, AP: anillo pulmonar, DA: ductus arterioso, VT: válvula tricúspide.

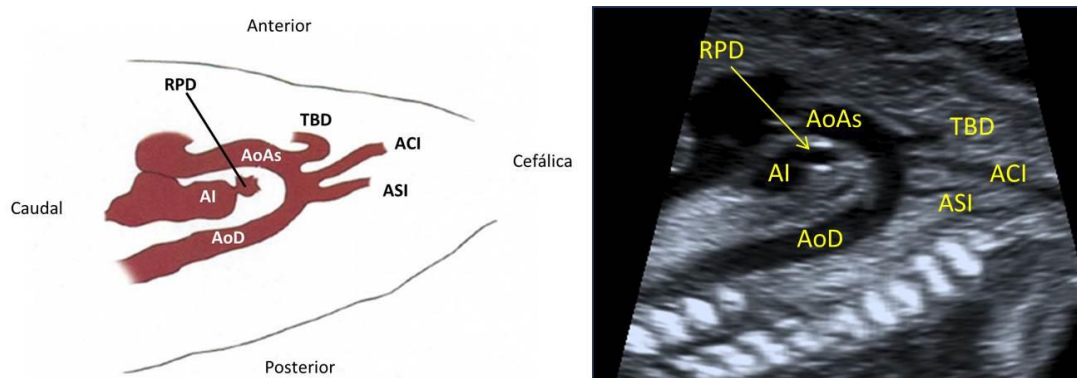


Figura 10. Gráfico a la izquierda e imagen ecográfica a la derecha que muestra un corte sagital del arco aórtico en un feto sano visualizándose los tres troncos supraaórticos: tronco braquiocefálico derecho o arteria innominada (TBD), arteria carótida izquierda (ACI) y arteria subclavia izquierda (ASI). AI: aurícula izquierda, AoAs: aorta ascendente, AoD: aorta descendente, RPD: rama pulmonar derecha.

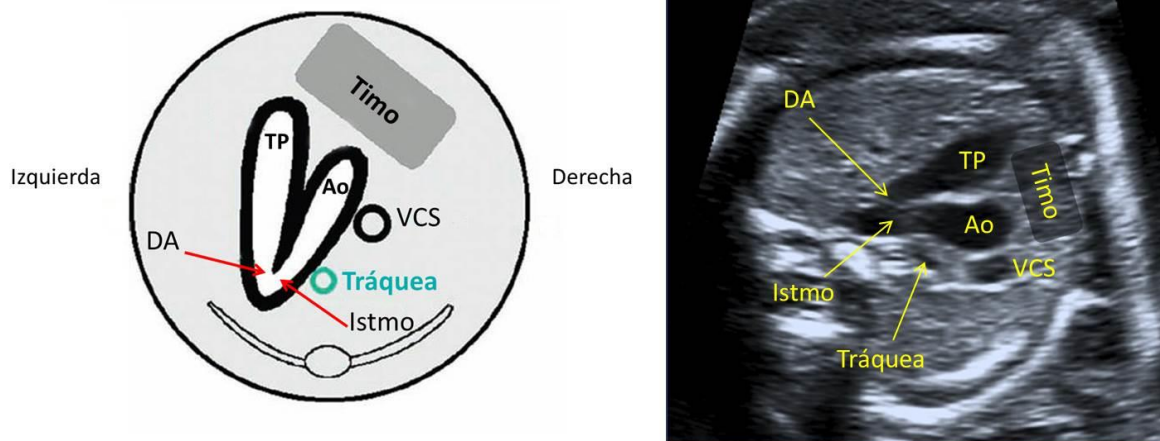


Figura 11. Esquema a la izquierda e imagen ecográfica a la derecha de un corte de 3 vasos-tráquea en un feto sano. Ao: aorta, DA: ductus arterioso, TP: tronco pulmonar, VCS: vena cava superior.

Cada uno de estos planos permitirá valorar aspectos indirectos que pueden ser útiles para el diagnóstico prenatal de la CoAo. Así, el eje corto permite valorar las características del AAO, y por tanto, la posible existencia de una válvula aórtica bicúspide, que puede asociarse con la CoAo¹. La imagen sagital del arco aórtico, corte empleado fundamentalmente para la valoración de signos directos de la CoAo como veremos más adelante, permite, además de la comparación entre los grandes vasos alternando este plano con el del eje corto, evaluar la integridad del arco aórtico y una identificación más precisa de cada una de sus porciones^{49,50}. Y, finalmente, el corte 3VT nos permite la visualización de ambos arcos (ductal y aórtico) al mismo tiempo, facilitando su comparación^{30,40,44,48}. La utilidad de este último corte para el diagnóstico prenatal de la CoAo ha sido evaluada en varios trabajos^{45,46,51}. Todos ellos han mostrado su utilidad puesto que permite poner de manifiesto la asimetría entre la arteria pulmonar y el arco aórtico transverso, con dominancia de la primera, en la misma imagen (**Figura 12 y 13**).

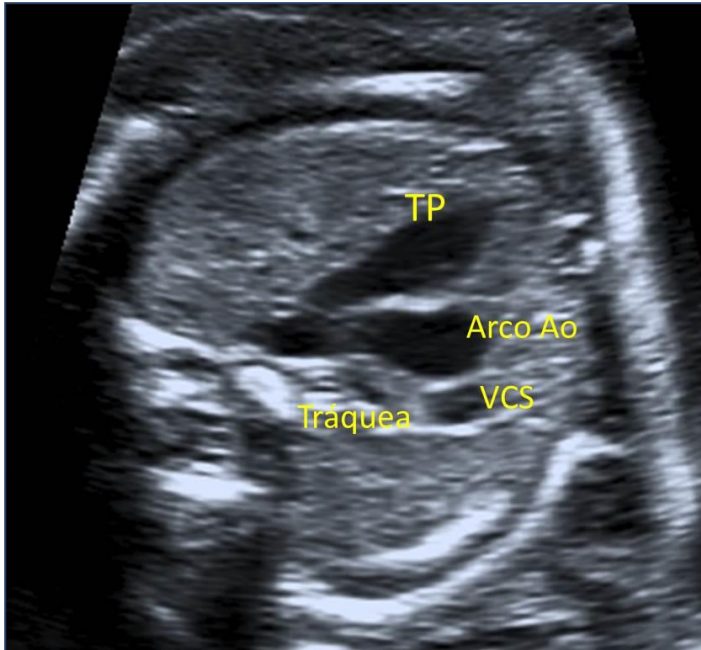


Figura 12. Imagen ecográfica que representa un corte de 3 vasos-tráquea normal, en un feto sano. Arco Ao: arco aórtico transverso, TP: tronco pulmonar, VCS: vena cava superior.

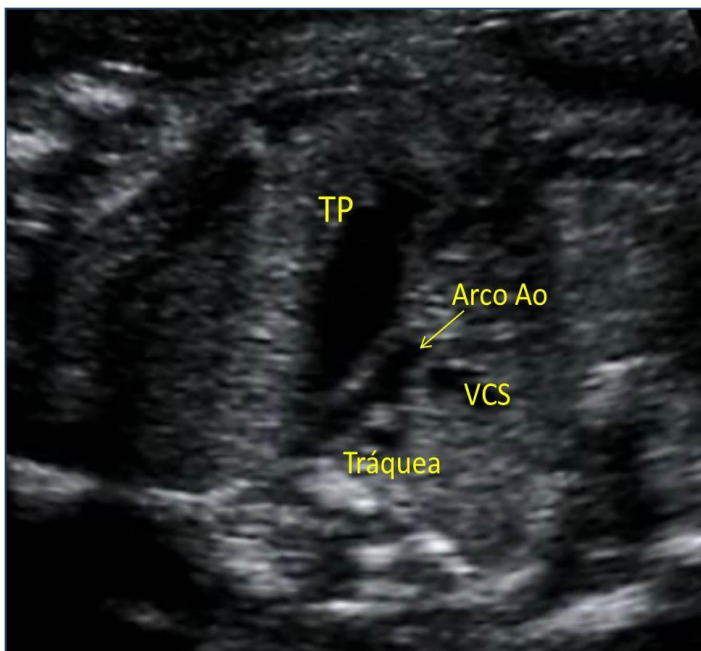


Figura 13. Imagen ecográfica que representa un corte de 3 vasos-tráquea en un feto con coartación de aorta en el que se observa un arco aórtico más pequeño en relación a la arteria pulmonar. Arco Ao: arco aórtico transverso, TP: tronco pulmonar, VCS: vena cava superior.

En relación también al diagnóstico prenatal de la CoAo, Slodki *et al.*, estudiaron retrospectivamente 52 fetos con asimetría cardíaca y dominancia derecha

detectada por encima de 26 semanas. Evaluaron la utilidad de la valoración de los grandes vasos en el corte 3VT y observaron que un cociente TP/AoAs ≥ 1.6 tenía una sensibilidad del 83%, especificidad del 85%, VPP del 62% y valor predictivo negativo (VPN) del 94% para el diagnóstico de la CoAo. Este parámetro permitía distinguir entre aquellos fetos con CoAo que requieren tratamiento quirúrgico tras su nacimiento y aquellos fetos que simplemente presentan una desproporción fisiológica entre los grandes vasos, sin cardiopatía subyacente y que no necesitan ser intervenidos en el periodo neonatal⁴⁴. Bronshtein y Zimmer examinaron por vía transvaginal 15.000 gestaciones de entre 14 y 16 semanas valorando la conexión entre la aorta y el ductus arterioso y estos autores describen que en condiciones normales tiene forma de “Y” simétrica. Su hipótesis es que dada la circulación en paralelo que existe en vida fetal, cualquier disminución del flujo sanguíneo a nivel del corazón izquierdo será compensada con un aumento del mismo en el corazón derecho. El punto de unión entre la aorta y el ductus arterioso sería el lugar propicio para que tenga lugar esta compensación del flujo sanguíneo, de modo que en casos con CoAo en esta zona el diámetro de la aorta sería significativamente menor que el del ductus arterioso, generando un aspecto asimétrico de la conexión en “Y” entre ambas estructuras (**Figura 14**). De hecho, tuvieron 13 fetos con CoAo confirmada posnatalmente o en estudios postmortem y en todos ellos la conexión en “Y” fue anormal (definida como tal aquella en la que existe una asimetría $\geq 30\%$ entre la aorta y el ductus, siendo la primera de menor tamaño en relación al ductus)⁴⁸. Sin embargo, estos no han sido validados en estudios posteriores.

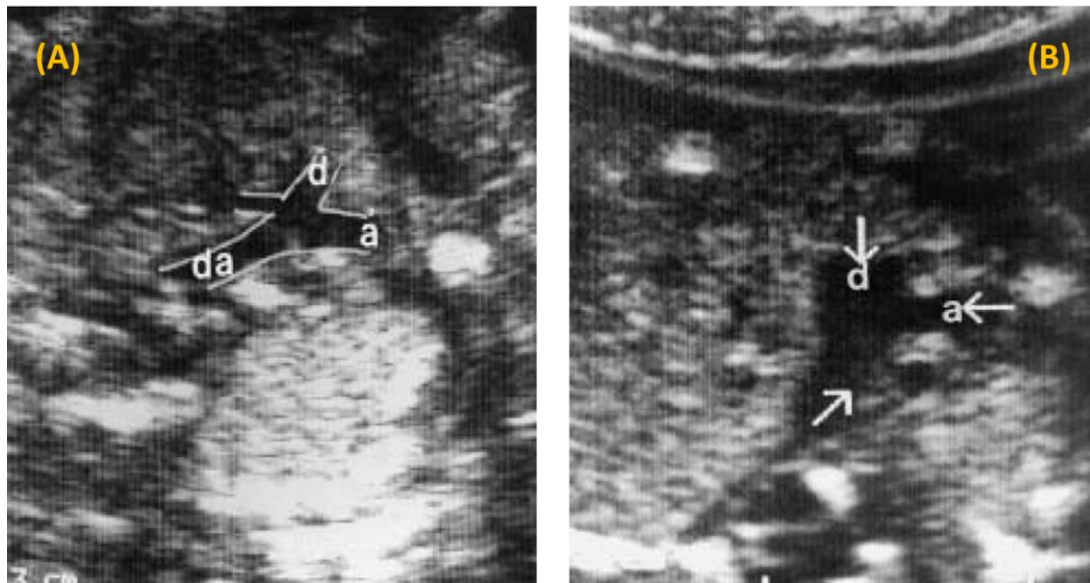


Figura 14. (A) Imagen ecográfica que muestra una conexión normal en “Y” entre el ductus arterioso y la aorta con tamaños similares de ambas estructuras. (B) Imagen ecográfica que muestra una conexión en “Y” anormal con el ductus arterioso significativamente mayor que la aorta, propio de aquellos casos con coartación de aorta. a: aorta, da: aorta descendente, d: ductus arterioso. Imagen tomada de Bronshtein M y Zimmer E⁴⁸.

A.3) OTROS COCIENTES

Se ha observado que el cociente entre los diámetros de la arteria carótida izquierda y de la aorta transversa es significativamente mayor en fetos con CoAo que en fetos sanos (0.78 ± 0.13 vs. 0.47 ± 0.07 , respectivamente, $p=0.001$)^{5,17,52}. Esto se debe a la existencia de una hipoplasia del arco distal frente a un diámetro de la arteria carótida izquierda que se mantiene dentro de la normalidad.

Además, tanto el cociente entre la aorta transversa y la AoAs como el cociente entre el istmo y la AoAs se ha observado que son significativamente menores en los fetos coartados que en los sanos (valores relativos medios en fetos normales: 0.94 y 0.81, y en fetos con CoAo: 0.83 y 0.61 para cada uno de los

cocientes respectivamente), poniendo de manifiesto que, aunque en muchos de los fetos afectados la AoAs es pequeña, el arco aórtico distal lo es aún más⁵.

Por último, se ha observado que el cociente entre la aorta descendente y la AoAs es significativamente mayor en fetos afectados que en sanos (valor relativo medio en fetos normales: 0.96, y en fetos coartados: 1.19), probablemente producto de la presencia de una AoAs pequeña y quizá algún grado de dilatación postestenótica en los casos coartados⁵.

A.4) OTROS SIGNOS INDIRECTOS

Otros signos que también se han descrito asociados a la CoAo son la levorrotación cardíaca (> 57 grados)¹, y la reducción del ángulo formado por el istmo y el ductus, medido en un corte sagital que incluya el arco aórtico distal y el ductal y la aorta descendente proximal, habiéndose propuesto este hallazgo como herramienta de utilidad para el diagnóstico prenatal de la CoAo (**Figura 15**)⁵³.

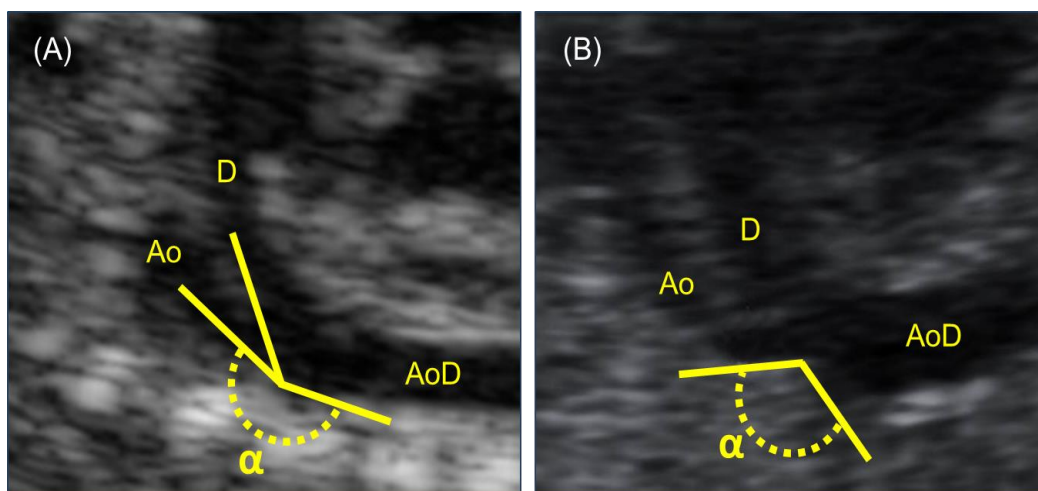


Figura 15. Imágenes que muestran la manera de medir el ángulo istmo-ductus según Quarello *et al*⁵³. En ausencia de coartación de aorta, este ángulo (α) es más abierto (A), mientras que en los casos con coartación de aorta (B) es más cerrado⁵⁴. Ao: arco aórtico, AoD: aorta descendente, D: arco ductal.

B) SIGNOS DIRECTOS

Dada la baja capacidad predictiva de los signos indirectos, nos tenemos que apoyar en otros parámetros que nos ayuden a mejorar la capacidad diagnóstica prenatal para esta patología. Entre estas herramientas diagnósticas se encuentran los signos directos (valoración cualitativa y, sobre todo, cuantitativa de las diferentes porciones del arco aórtico) y la valoración del crecimiento de las distintas estructuras cardíacas (fundamentalmente las izquierdas). Además, conviene destacar la utilidad del cálculo de los *z-scores* de las medidas de las estructuras cardiovasculares, puesto que nos permite conocer de forma inmediata el grado de desviación de su tamaño con respecto a la normalidad para una determinada EG o parámetro biométrico fetal (habitualmente el fémur). Su empleo es muy útil tanto para una adecuada valoración del tamaño de todas las estructuras implicadas ante la presencia de una asimetría ventricular y/o de grandes vasos, como para la evaluación del crecimiento de las mismas en mediciones sucesivas. Para ello, existen diferentes *softwares* disponibles que permiten el cálculo del *z-score* de una manera rápida y sencilla^{46,55}. Quizá el más utilizado es el publicado en la revista *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*⁴⁶ y que está disponible gratuitamente en *internet* (**Figura 16**).

Pulmonary Valve									
ENTER Weeks Gestation in Weeks	LN of Weeks Gestation	Multiplier M	Intercept C	Computed Ln of predicted STRUCTURE	ENTER Measured STRUCTURE in centimeters	Computed Ln of Measured STRUCTURE	Root Mean Square	Z Score	
20	2,995732274	1,352	-5,114	-1,0638	0,47	-0,75502258	0,1208	2,555856	

Ascending Aorta									
ENTER Weeks Gestation in Weeks	LN of Weeks Gestation	Multiplier M	Intercept C	Computed Ln of predicted STRUCTURE	ENTER Measured STRUCTURE in centimeters	Computed Ln of Measured STRUCTURE	Root Mean Square	Z Score	
20	2,995732274	1,261	-4,886	-1,1084	0,24	-1,42711636	0,133	-2,3965	

Main Pulmonary Artery									
ENTER Weeks Gestation in Weeks	LN of Weeks Gestation	Multiplier M	Intercept C	Computed Ln of predicted STRUCTURE	ENTER Measured STRUCTURE in centimeters	Computed Ln of Measured STRUCTURE	Root Mean Square	Z Score	
20	2,995732274	1,347	-5,025	-0,9897	0,56	-0,5798185	0,157	2,61102	

Figura 16. Figura que muestra un ejemplo del cálculo del z-score del anillo y tronco pulmonar y de la aorta ascendente en función de la edad gestacional mediante una tabla excel publicada por Schneider et al⁴⁶. En el ejemplo mostrado, la dimensión de la aorta ascendente se encuentra por debajo de la normalidad (z-score <-2) Los únicos campos a rellenar para dichos cálculos son aquellos sombreados en amarillo.

B.1) HIPOPLASIA DEL ARCO AÓRTICO

El parámetro de mayor sensibilidad para el diagnóstico de la CoAo es la presencia de un estrechamiento ístmico, muchas veces acompañada de hipodesarrollo del arco aórtico transverso y del arco distal (Figura 17)^{5,49}. Esta valoración adquiere especial valor por tanto en aquellos casos en los que se sospecha la existencia de una CoAo por signos indirectos puesto que permite mejorar la sensibilidad diagnóstica prenatal de esta patología⁵. En series pediátricas el criterio anatómico utilizado para definir la existencia de una hipoplasia de arco

aórtico es la presencia de un diámetro de arco transversal proximal de menos del 60% del diámetro de la AoAs, o bien un diámetro de arco transversal distal de menos del 50% del diámetro de la AoAs, o bien un diámetro ístmico menor del 40%⁵⁶⁻⁶⁰. Sin embargo, prenatalmente se utiliza más el grado de desviación de estas estructuras respecto a lo esperado para la EG o una determinada biometría fetal, expresado en *z-scores*^{17,30,50} (**Figura 18**). Dada la no disponibilidad de herramientas para el cálculo de los *z-scores* del arco transversal y distal en vida fetal y la dificultad que con frecuencia plantea la visión correcta de estas estructuras hacen que se hayan concentrado los esfuerzos prenatalmente en la valoración del istmo. Para esta estructura sí se dispone de tablas publicadas que permiten el cálculo de su *z-score*, tanto en el corte 3VT como en el sagital, y del ductus arterioso (**Figura 19**)⁵⁰. Y, en efecto, se ha visto que la determinación del *z-score* del istmo aórtico es útil para diferenciar aquellos fetos con CoAo que requieren reparación quirúrgica durante el periodo neonatal de aquellos que no la requieren o bien son falsos positivos³⁰.

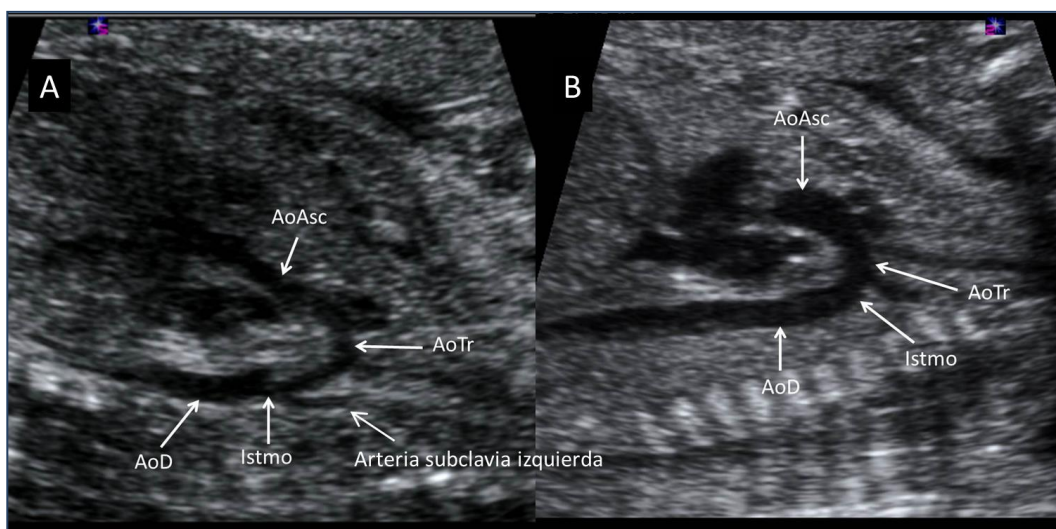


Figura 17. Imágenes en las que se compara en cortes sagitales un arco aórtico con una hipoplasia tubular difusa del mismo (A), con un arco aórtico de dimensiones normales (B). AoAsc: aorta ascendente, AoD: aorta descendente, AoTr: aorta transversa.

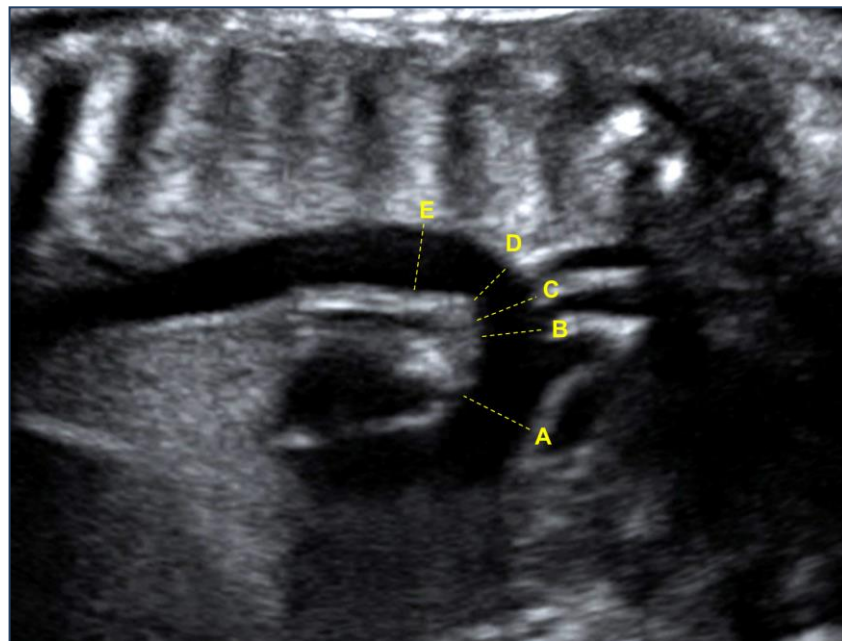


Figura 18. Corte sagital del arco aórtico mostrando los puntos de medición de sus distintas porciones (diámetro interno). A: aorta ascendente, B: arco proximal (entre los dos primeros troncos supraaórticos), C: arco distal (entre carótida y subclavia izquierdas), D: istmo, E: aorta descendente.

Gestational Age									
3 Vessel Isthmus									
Enter Gestational Weeks	Ln of Gest. Weeks	Multiplier: M	Intercept: C	Predicted LN of 3 vessel Isthmus	Predicted length 3 V isthmus (mm)	Enter measured 3 vessel isthmus (mm)	LN of 3 VI	Root MSE	Z Score
20	2,996	1,224	-2,822	0,8436	2,3247	1,6	0,470	0,16424	-2,275

Sagittal Isthmus									
Enter Gestational Weeks	Ln of Gest. Weeks	Multiplier: M	Intercept: C	Predicted LN of sagittal isthmus	Predicted length sagittal isthmus (mm)	Enter measured sagittal isthmus (mm)	LN of Sagittal	Root MSE	Z Score
20	2,996	1,110	-2,490	0,8341	2,3028	1,4	0,336	0,18183	-2,737

3 vessel Duct									
Enter Gestational Weeks	Ln of Gest. Weeks	Multiplier: M	Intercept: C	Predicted LN of arterial duct	Predicted length arterial duct (mm)	Enter measured arterial duct (mm)	LN of DD	Root MSE	Z Score
20	2,996	1,396	-3,359	0,8241	2,2798	3,2	1,163	0,17569	1,930

Figura 19. Figura que muestra un ejemplo del cálculo del z-score del istmo aórtico (en el corte de 3 vasos-tráquea y sagital) y del ductus arterioso (en el corte de 3 vasos-tráquea) en función de la edad gestacional mediante una tabla excel publicada por Pasquini *et al*⁶⁰. En el ejemplo mostrado, la dimensión de istmo aórtico en ambos planos se encuentra por debajo de la normalidad (z-score <-2). Los únicos campos a rellenar para dichos cálculos son aquellos sombreados en amarillo.

B.2) COCIENTE ISTMO-DUCTUS

Dentro de esta valoración cuantitativa directa del istmo, Matsui *et al.*, en un estudio sobre 200 fetos normales y 44 fetos con discrepancia ventricular y/o entre el arco ductal y el aórtico, observaron que el cociente entre el istmo y el ductus (medido en el corte 3VT) era el parámetro con mejor área bajo la curva (AUC) (0.97) para la predicción de la CoAo. El valor normal de este cociente está en torno a 1 (IC 95%: 0.74-1.23), habiéndose observado que es menor de 0.74 en todos los casos de CoAo confirmada posnatalmente, siendo útil también para diferenciar aquellos casos que requerirán tratamiento quirúrgico de aquellos que en los que únicamente se lleva a cabo un manejo expectante³⁰ (**Figura 20**).

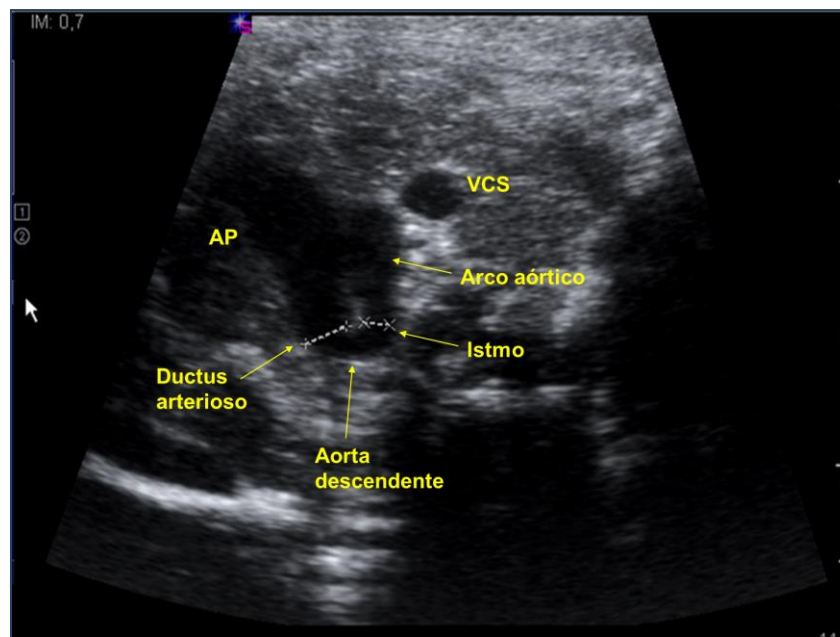


Figura 20. Imagen que muestra cómo medir el istmo y el ductus en el corte de 3 vasos-tráquea. El istmo se mide inmediatamente antes de su entrada en la aorta descendente y el ductus se mide justo por encima de él. AP: arteria pulmonar, VCS: vena cava superior.

B.3) “SHELF” CONTRADUCTAL

Este es otro de los signos directos asociados a la CoAo, además del aspecto y del tamaño del arco aórtico. Se trata de un rasgo anatómico primario que consiste en una invaginación de la pared aórtica en el lado opuesto al de la inserción ductal, cuyo origen se ha atribuido a las dos teorías etiológicas ya descritas (**Figura 21**)^{7,12,15,16,18}. Esta invaginación ocasionaría una obstrucción al flujo sanguíneo en la aorta, disminuyendo el flujo en el arco aórtico y conduciendo a una hipoplasia del mismo¹². En vida prenatal, debido al estado de relajación de la musculatura ductal o a la influencia de las prostaglandinas, este “shelf” puede no ser claramente visible^{5,43}, y de hecho sólo se logra visualizar en un 30-65% de los fetos con CoAo^{5,30,61}. A esto hay que añadir la subjetividad que tiene su valoración y que puede hacer difícil juzgar los casos en que este “shelf” sea menos evidente. En cambio, en el periodo en que el ductus se cierra, el “shelf” se hace más prominente y da lugar a una obstrucción localizada del arco aórtico distal. Por tanto, el hecho de no visualizar ecográficamente el “shelf” contraductal en el periodo prenatal, no excluye la existencia de una CoAo sobre todo en el contexto de una hipoplasia del arco aórtico⁵. Por otro lado, la presencia del “shelf” parece ser un signo específico de aquellos casos de CoAo que requirieren cirugía, con una especificidad, según el grupo de Gardiner, del 90%³⁰.

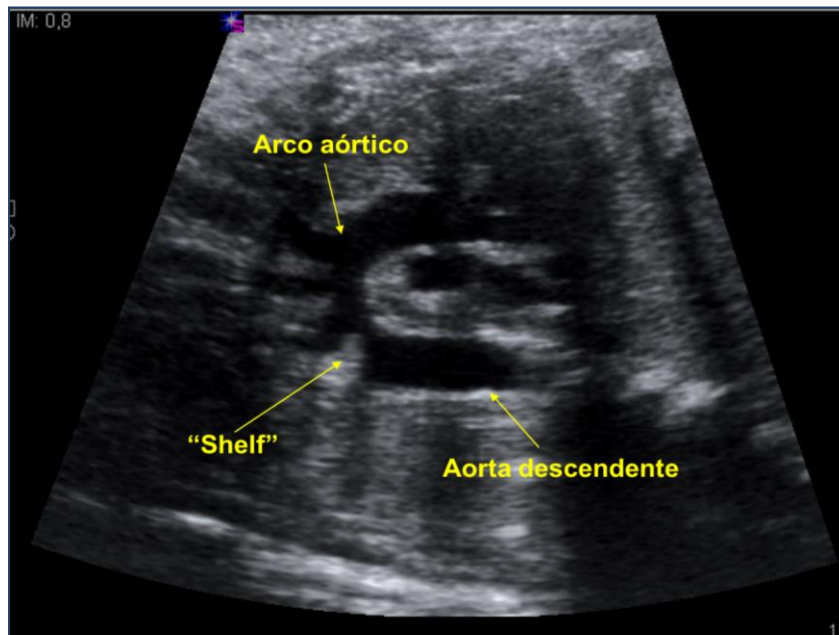


Figura 21. Imagen que muestra la presencia de un “shelf” contraductal en un feto con coartación de aorta.

C) CRECIMIENTO DE ESTRUCTURAS CARDÍACAS

La CoAo es una lesión progresiva intraútero, de manera que la valoración del crecimiento de las diferentes estructuras cardíacas, incluyendo sus *z-scores*, en controles sucesivos, puede ayudar a su diagnóstico prenatal. Se ha demostrado en diferentes estudios longitudinales, que los fetos con CoAo confirmada posnatalmente presentan un menor crecimiento del ventrículo izquierdo y del arco aórtico en vida prenatal con respecto a los fetos sanos^{5,40,43}. Incluso, la valoración seriada tanto de los *z-scores* del istmo como del cociente istmo-ductus puede permitir la distinción entre aquellos fetos afectados que requieren tratamiento quirúrgico, aquellos que sólo necesitan un manejo expectante y los que finalmente son sanos (falsos positivos)³⁰.

D) ESTUDIO DOPPLER

El empleo del Doppler color y pulsado en el arco aórtico puede ser también de utilidad y mejora la capacidad diagnóstica de los signos indirectos^{30,43}.

El primero dibuja la luz del arco y facilita la localización de posibles áreas de estrechamiento y su comparación con el arco ductal, que presenta un mayor tamaño. En algunos casos, puede existir incluso flujo revertido en el arco aórtico procedente del ductus arterioso (**Figura 22**). Sin embargo, hay que tener en cuenta que con Doppler color el relleno del arco aórtico puede ser totalmente normal, incluso existiendo una coartación. Por otro lado, el empleo del Doppler color puede ayudar también a la detección de posibles defectos asociados en el tabique interventricular. En la CoAo, el flujo a través del defecto del septo interventricular es, normalmente, de predominio izquierda-derecha, al contrario que en los defectos aislados del tabique interventricular, en los que el shunt suele ser bidireccional⁴⁹.

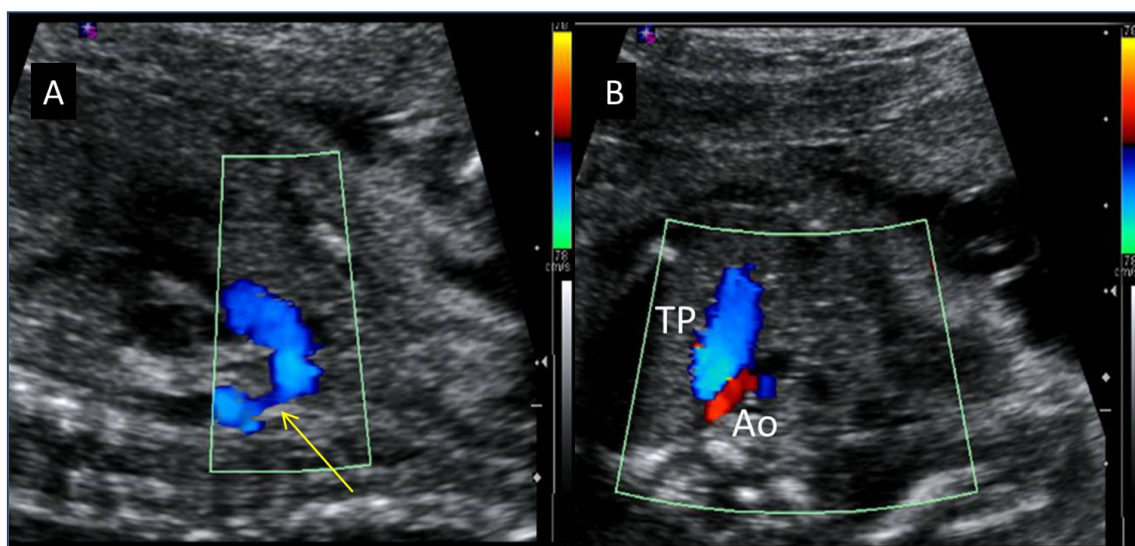


Figura 22. Imágenes que muestran un arco aórtico con doppler color en el que se identifica en (A) una zona de estrechamiento distal a nivel del istmo (flecha) y en (B) flujo revertido desde el ductus en el arco aórtico en un feto con coartación de aorta. Ao: arco aórtico, TP: tronco pulmonar.

En algunos fetos con CoAo se ha observado la existencia de un flujo invertido a nivel del foramen oval (flujo de izquierda a derecha). Este hallazgo, por tanto, podría ayudar al diagnóstico de la coartación⁴⁰ cuando existen otras características ecográficas propias de esta patología, teniendo en cuenta que puede darse esta inversión del flujo sin que exista una obstrucción en el corazón izquierdo. En ocasiones, también puede existir un aumento del flujo tricuspídeo con respecto al mitral⁴³.

En lo referente al Doppler pulsado, en fetos con CoAo la velocidad del flujo sanguíneo puede estar elevada distalmente a la coartación^{1,49}. En cambio, en la zona proximal a la lesión y en la AoAs, las velocidades pueden estar disminuidas⁴³. Sin embargo, el parámetro Doppler con mayor eficacia diagnóstica es la presencia de un flujo continuo de baja velocidad en el istmo durante la diástole, a diferencia de su patrón normal pulsátil y con ausencia de flujo en la diástole. Este hallazgo puede llegar a tener una especificidad para el diagnóstico de casos de CoAo que requieren cirugía de un 94%, de manera que los fetos con una desproporción cardíaca y con este tipo de flujo en el istmo tienen un riesgo 15.8 veces mayor de tener una coartación que requiera cirugía, que aquellos con flujo ístmico normal³⁰. Sin embargo, este es un parámetro de muy difícil valoración prenatal tanto por su ángulo-dependencia como por el pequeño tamaño que en ocasiones el istmo tiene.

La presencia de varios de estos signos ecocardiográficos, así como de otras anomalías cardíacas asociadas (defectos septales, obstrucción en la salida del ventrículo izquierdo) aumenta la probabilidad de confirmación de esta patología^{5,40,43}. De acuerdo con la utilidad de la combinación de varios parámetros

ecocardiográficos, un reciente estudio del grupo de Gardiner⁶¹ evalúa también la utilidad de 4 variables cardíacas (*z-score* del istmo <-2 , presencia de “*shelf*”, cociente istmo/ductus $< 0,74$ y flujo diastólico continuo en istmo), valoradas en fetos con asimetría cardíaca. En este estudio, observaron que es también la combinación de estos cuatro parámetros lo que alcanza una buena precisión diagnóstica en el primer examen (81%) y en exámenes sucesivos (86%) para los casos de CoAo que requieren cirugía.

E) ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL

La ecografía 4D con STIC (*spatio-temporal image correlation*) permite la identificación y evaluación de los diferentes planos cardíacos a partir de la adquisición del volumen cardíaco fetal y su reconstrucción. Aunque existen pocos estudios al respecto, parece que su empleo podría ayudar al diagnóstico de la CoAo^{12,62}. Así, el uso del *B-flow* o de la combinación del STIC y *HD-flow* (*high definition flow*) podría ayudar a determinar la localización y naturaleza de las alteraciones del arco aórtico (**Figura 23**)^{12,63}. La adquisición de volúmenes cardíacos fetales mediante STIC facilitaría la adquisición del corte 3VT y, por tanto, la comparación entre la arteria pulmonar y la aorta⁶².

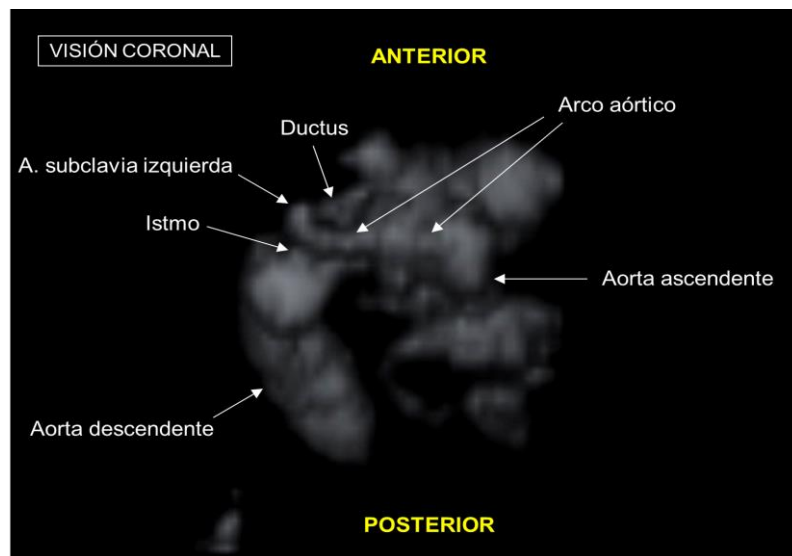


Figura 23. Reconstrucción tridimensional de un arco aórtico hipoplásico.

2.2.3. HISTORIA NATURAL

El diagnóstico más precoz descrito de la CoAo ha sido en la semana 14 por ecografía transvaginal⁴⁸ y en la 16 por vía transabdominal⁴⁰. Sin embargo, dado que la ecografía morfológica fetal suele realizarse en el segundo trimestre es en este momento donde suelen acumularse la mayor parte de las sospechas prenatales que acaban siendo confirmadas. No obstante, dado el carácter progresivo que esta anomalía tiene, en muchas ocasiones la primera sospecha se establece en la ecografía del tercer trimestre, aunque en este momento, como ya hemos comentado, existe un número mucho mayor de falsos positivos al solaparse con la asimetría fisiológica que muchos fetos muestran en su anatomía cardiovascular^{33,40,41}.

En efecto, prenatalmente la CoAo se comporta como una lesión progresiva, de manera que a medida que avanza la gestación se produce un empeoramiento de

la hipoplasia del arco distal con un menor crecimiento del ventrículo izquierdo y del arco aórtico con respecto a otras estructuras cardíacas, aumentado así la dominancia derecha^{5,13,43,49}. En los casos más graves, el ventrículo izquierdo y la aorta pueden llegar a ser severamente hipoplásicos, haciendo incluso imposible una reparación biventricular. En estos casos, el manejo es similar al del síndrome del ventrículo izquierdo hipoplásico^{3,49}.

2.2.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es necesario hacerlo con todas aquellas entidades que produzcan una asimetría cardíaca con dominancia de cavidades derechas. Aquí se incluyen anomalías cardiovasculares tales como la interrupción del arco aórtico, la hipoplasia del ventrículo izquierdo, las valvulopatías mitrales, el drenaje venoso pulmonar anómalo, la obstrucción del foramen oval, y la dilatación del ventrículo derecho por estenosis o insuficiencia valvular pulmonar, y también problemas extracardíacos como la hernia diafragmática izquierda o el retraso grave del crecimiento fetal^{33,41}.

2.2.5. MANEJO PRENATAL

Como la mayoría de las lesiones ductus-dependientes, la CoAo es una entidad bien tolerada intraútero. Al tratarse de una lesión evolutiva en vida fetal, ante la sospecha de una CoAo es necesario realizar controles seriados prenatales, cada 4-6 semanas, para monitorizar el crecimiento de las cavidades cardíacas y del arco aórtico, comparando estas mediciones con curvas de normalidad y obteniendo los *z-scores* correspondientes de cada una de las estructuras cardíacas.

Por otro lado, por su asociación a otras cardiopatías, es necesario realizar un

estudio ecocardiográfico minucioso en busca de otras malformaciones cardíacas, tales como valvulopatía mitral, defectos del septo interventricular u obstrucciones del tracto de salida del ventrículo izquierdo en forma de estenosis aórtica subvalvular, valvular o supravalvular. De manera similar, en toda cardiopatía compleja en que la aorta sea significativamente menor que la pulmonar, debe valorarse el arco aórtico en busca de una posible CoAo asociada⁴⁹.

Dada su asociación con cromosomopatías (cerca del 30% en algunas series)^{49,64}, ante la sospecha de CoAo, podría proponerse el estudio citogenético fetal. Sin embargo, es preciso destacar que a esta elevada tasa de cromosomopatías contribuyen decisivamente los fetos con grandes colecciones líquidas retronucleares que se detectan en la primera mitad de la gestación y que tienen asimetría de cavidades con dominancia derecha. Entre el 50% y el 70% de estos fetos tienen en efecto una cromosomopatía, particularmente la monosomía X0 y la trisomía 21^{65,66}. Sin embargo, esta asociación es mucho menos sólida en la segunda mitad de la gestación, máxime si la asimetría cardíaca es aislada⁶⁷. En estos casos la tasa de cromosomopatías se sitúa entre el 3 y el 8%^{29,30,68}. Esto ha llevado a muchos grupos^{24,41} entre los que nos incluimos, a individualizar la recomendación del estudio citogenético fetal en base a la existencia o no de otros hallazgos asociados y a los resultados del cribado combinado de aneuploidías en el primer trimestre.

La dificultad para explorar e interpretar los signos directos y también las limitaciones diagnósticas que estos tienen hacen que con frecuencia el diagnóstico prenatal de la CoAo sea sólo de sospecha y que por ello ante todo feto con CoAo se

recomiende a los padres que el parto tenga lugar en un centro terciario, dada la importancia que el adecuado manejo inmediato tiene en el pronóstico de estos pacientes pero sabiendo que en muchos casos (60-80%) el estudio ecocardiográfico posnatal descartará la existencia de una CoAo^{29,33,69}.

2.3. MANEJO POSNATAL. PRONÓSTICO

2.3.1. MANEJO POSNATAL

Tras el nacimiento, las manifestaciones clínicas suelen aparecer progresivamente a medida que se cierra el ductus arterioso, aunque existen formas severas que pueden evolucionar muy rápido y manifestarse de forma inmediata, y formas leves en las que el niño puede permanecer asintomático. El tratamiento inicial consiste en la administración de prostaglandina E₁ para mantener abierto el ductus, estabilizar hemodinámicamente al neonato y confirmar el diagnóstico. El diagnóstico posnatal de la CoAo se basa en la presencia de un estrechamiento localizado de la aorta torácica justo después del origen de la ASI debido a la existencia de una indentación o “*shelf*” que protruye desde la pared posterior de la aorta, junto con la presencia de un flujo de alta velocidad (> 2 m/s) a través de la estenosis. Si en la ecocardiografía realizada en el período neonatal precoz no se aprecian signos de CoAo, se realiza una vigilancia cardíaca ya sin prostaglandinas y se revisa al niño en consulta al mes y a los 6 y 12 meses con el fin de detectar la CoAo de expresividad clínica tardía^{9,29}.

En caso de confirmarse el diagnóstico en el período neonatal, se mantiene la

infusión de prostaglandinas hasta la cirugía⁹. La corrección de la CoAo debe realizarse precozmente, según la gravedad de la lesión, para prevenir el desarrollo de hipertensión y mejorar la supervivencia^{3,14,20,23}. Las opciones para la corrección de la CoAo incluyen:

1. Cirugía abierta: es la más utilizada. Consiste en la resección del segmento coartado y la anastomosis término-terminal o término-lateral. Si la hipoplasia del arco es más extensa puede ser necesaria la ampliación del arco con parche¹⁴ (**Figura 24**). Para la reparación de la CoAo pueden emplearse dos tipos de abordaje quirúrgico, la EM o la TL. La elección de uno u otro tipo de abordaje se basa en la localización, extensión y severidad de la hipoplasia del arco aórtico, y en la presencia o no de defectos intracardíacos asociados que requieran ser reparados durante el periodo neonatal⁵⁷. La TL tiene como ventaja que evita el empleo de CEC, pero no permite una adecuada exposición del arco aórtico proximal y supone un acceso muy limitado al corazón dificultando la reparación de defectos intracardíacos que pudieran estar asociados, siendo, por tanto, esta vía de abordaje la elegida en los casos en los que el segmento hipoplásico del arco aórtico está localizado en su porción más distal, después del origen de la ACCI, y no existen defectos asociados intracardíacos (CoAo simple). Por el contrario, el abordaje mediante EM, puesto que permite una mejor exposición y acceso al arco proximal y al corazón, se reserva para las siguientes situaciones: (a) cuando la hipoplasia se extiende hasta el arco aórtico transversal proximal, (b) cuando existe una arteria innominada "bovina" (la ACCI se origina en la

base del TBC), o (c) cuando la hipoplasia del arco aórtico se asocia a un defecto intracardíaco que requiere ser reparado durante el periodo neonatal^{57,59,60,70,71}. Sin embargo, este tipo de abordaje supone exponer al paciente a los riesgos, fundamentalmente neurológicos, asociados al empleo de CEC y de paro circulatorio con hipotermia profunda⁷²⁻⁷⁷.

2. Angioplastia percutánea con balón, con o sin colocación de stent: aunque su tasa de éxito inicial es similar a la de la cirugía (alrededor del 80%)⁷⁸, y es un procedimiento menos invasivo, el riesgo de reintervención (sobre todo en niños <6 meses) y de aneurismas es mayor en comparación con el tratamiento quirúrgico clásico¹⁴. Por ello, el empleo de la angioplastia se reserva como tratamiento inicial para coartaciones focales en niños mayores de 6 meses que han sido diagnosticados de forma tardía o no han requerido tratamiento previamente y, cuando se realiza en niños mayores de 5 años, habitualmente se acompaña de la colocación de un “stent”. Antes de esta edad no se emplean los “stents” por el mayor riesgo de daño arterial femoral y la necesidad de múltiples reintervenciones para la expansión del “stent” a medida que el niño crece¹⁴.

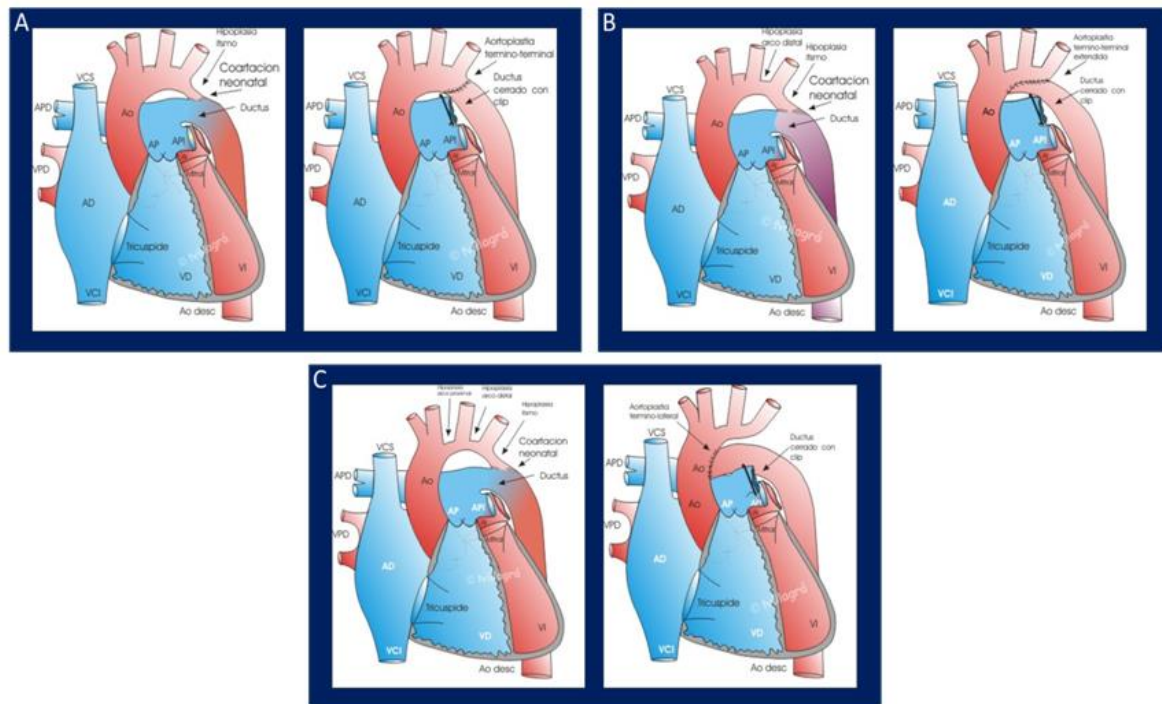


Figura 24. Diferentes opciones terapéuticas en función del grado de hipoplasia del arco aórtico (A: localizada en el istmo, B: hipoplasia del arco distal, o C: hipoplasia difusa). AD: aurícula derecha, Ao: Aorta, AP: arteria pulmonar, APD: arteria pulmonar derecha, API: arteria pulmonar izquierda, VCI: vena cava inferior, VCS: vena cava superior, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo, VPD: venas pulmonares derechas.

2.3.2. PRONÓSTICO

La CoAo se considera una CC de buen pronóstico. La supervivencia tras la reparación depende de la presencia de otras malformaciones cardíacas¹ y del crecimiento fetal. Aquellos fetos que muestran una restricción en el crecimiento intrauterino tienen una menor supervivencia que aquellos con crecimiento normal (37% vs. 88%)⁶⁴.

Según los estudios con mayores series de seguimiento a largo plazo, tras la reparación quirúrgica de la coartación, la supervivencia a los 10 años es del 91-95%,

a los 20 años del 84-89%, a los 30 años del 72-82% y del 79% a los 40 años de la cirugía^{79,80}. Las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes son la enfermedad arterial coronaria, la rotura aórtica, la hemorragia intracraneal, la endocarditis bacteriana y la insuficiencia cardíaca congestiva. La mortalidad a medio-largo plazo es mayor en pacientes con coartaciones preductales (32%) que posductales o yuxtaductales (3%)^{1,9,14}. La hipertensión arterial y la hipertrofia del ventrículo izquierdo se encuentran entre los factores que contribuyen a una muerte prematura causada por enfermedad coronaria o cerebrovascular en pacientes sometidos a reparación quirúrgica¹⁴.

La calidad de vida de estos pacientes es normal en la mayoría de las ocasiones, pudiendo realizar ejercicio leve-moderado e incluso, en determinadas situaciones, de competición^{14,81}. No obstante, tendrán que someterse de por vida a controles cardiológicos periódicos para detectar posibles complicaciones que puedan aparecer a medio-largo plazo. Las complicaciones más comunes se resumen en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Complicaciones a medio-largo plazo de la coartación de aorta^{1,14,78,82-84}. ARA: antagonistas de receptores de angiotensina, IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Complicación	Factores de riesgo	Tasa de ocurrencia	Tratamiento	Tasa de éxito del tratamiento
Recoartación	Menor edad en el momento de la reparación inicial	Tras cirugía: 5-14% Tras angioplastia: 5-25%	Angioplastia con balón (con "stent" en niños mayores y adultos)	>90% Mortalidad: 1-3%
Aneurisma/rotura/disección aórtica	Utilización de material protésico	5.4-20%	Quirúrgico	
HTA sistémica	Edad tardía de reparación	10% (reparación en infancia temprana) 37% (reparación en edad adulta temprana: media 22 años) 50% (reparación después de los 40 años)	Fármacos antihipertensivos: Beta bloqueantes IECAs ARA	Mediana del porcentaje de pacientes que requieren uno, dos o tres antihipertensivos para el control de la tensión arterial: 20%, 6.2% y 1.8%, respectivamente.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. La combinación de varios parámetros ecocardiográficos fetales morfológicos y/o funcionales, característicos de fetos con CoAo, puede mejorar la capacidad predictiva prenatal de esta cardiopatía.
2. Los parámetros ecocardiográficos útiles para mejorar la capacidad predictiva prenatal de la CoAo pueden variar en función del momento de la manifestación ecográfica de esta cardiopatía.
3. Al tratarse de una lesión progresiva intraútero, la valoración del crecimiento de las diferentes estructuras cardíacas, fundamentalmente las izquierdas, mediante controles secuenciales, puede ayudar a mejorar la capacidad diagnóstica de la ecocardiografía fetal.
4. El tipo de abordaje quirúrgico posnatal de la reparación de la CoAo depende en gran parte de la localización, extensión y severidad de la hipoplasia del arco aórtico. Por tanto, mediante parámetros ecocardiográficos fetales podría predecirse prenatalmente el tipo de abordaje quirúrgico tras el nacimiento y mejorar así la información pronóstica dada a los padres en vida prenatal.

4. OBJETIVOS

1. Evaluar qué parámetros ecocardiográficos prenatales, tanto morfológicos como funcionales, permiten diferenciar mejor aquellos fetos con CoAo de aquellos sanos.
2. Evaluar qué combinación de parámetros ecocardiográficos fetales es la más útil para el diagnóstico prenatal de la CoAo.
3. Evaluar la utilidad de un *score* multiparamétrico global, basado en la combinación de los parámetros ecocardiográficos más predictivos de la CoAo, para determinar prenatalmente la probabilidad de confirmación posnatal de esta cardiopatía.
4. Evaluar si los parámetros ecocardiográficos prenatales más útiles para distinguir los fetos coartados varían en función del momento de aparición de los signos ecográficos sospechosos de la CoAo.
5. Evaluar la utilidad de *scores* multiparamétricos EG-específicos, es decir, basados en la combinación de diferentes parámetros ecocardiográficos dependiendo del momento de la manifestación ecográfica de la CoAo, con los que poder predecir prenatalmente la probabilidad de su confirmación posnatal.
6. Comparar la utilidad del *score* multiparamétrico global con la de los *scores* EG-específicos.
7. Valorar el crecimiento de las diferentes estructuras cardíacas y compararlo entre fetos sanos y fetos coartados.

8. Evaluar la capacidad del estudio ecocardiográfico fetal para predecir el tipo de abordaje quirúrgico posnatal en la reparación de la CoAo, valorando qué parámetros ecocardiográficos prenatales difieren entre los distintos tipos de abordajes quirúrgicos.

5. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

El diseño, la población de estudio y la metodología empleada se detallan en los apartados de “Material y Métodos” de cada uno de los artículos que constituyen la presente Tesis Doctoral. Igualmente, los resultados se describen en cada uno de los trabajos en su apartado correspondiente.

Dichos artículos se incluyen a continuación tal y como han sido publicados en cada una de las revistas científicas.

5.1. PRIMER ARTÍCULO (A1)

Predicción de la coartación de aorta en la segunda mitad de la gestación.

Referencia: E. Gómez Montes, I. Herráiz, A. Mendoza, D. Escribano, A. Galindo. Prediction of coarctation of the aorta in the second half of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 298-305.

DOI: 10.1002/uog.11228

ISSN: 0960-7692. **Online ISSN:** 1469-0705

Tipo de estudio: observacional, comparativo, retrospectivo

Estado: publicado

Factor de impacto: 3.14 (Journal Citation Report)

Categoría: OBSTETRICS & GYNECOLOGY

Posición: 9/78 (Q1) (Journal Citation Report)

RESUMEN DEL PRIMER ARTÍCULO (A1)

Título

Predicción de la coartación de aorta en la segunda mitad de la gestación.

Hipótesis

El diagnóstico prenatal de la CoAo se basa en la valoración de signos ecocardiográficos indirectos e inespecíficos, fundamentalmente en la asimetría cardíaca con dominancia de estructuras cardíacas derechas. Puesto que se ha visto que algunos parámetros cardíacos, tanto morfológicos como funcionales, pueden ayudar a predecir mejor el resultado de estos recién nacidos, se postula que la combinación de determinados parámetros ecocardiográficos puede ayudar a mejorar la capacidad predictiva de la ecocardiografía en vida fetal, permitiendo establecer una probabilidad prenatal de confirmación de la CoAo.

Objetivo

Analizar, en primer lugar, la utilidad de los parámetros ecocardiográficos directos e indirectos para el diagnóstico de la CoAo y en segundo lugar, determinar qué combinación proporciona la información más precisa con respecto al diagnóstico de esta patología.

Material y métodos

EVALUACIÓN PRENATAL

Se trata de un estudio retrospectivo, llevado a cabo en un centro terciario (Hospital Universitario “12 de Octubre”). Recogimos todos los casos en los que se realizó un estudio ecocardiográfico prenatal por asimetría de cavidades cardíacas y de grandes vasos entre 2003 y 2010. El diagnóstico de asimetría cardíaca se basó en una valoración subjetiva de los cortes de “4 cámaras” y tractos de salida, de modo que el ventrículo izquierdo y/o la AoAs eran más pequeños que el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, respectivamente. Puesto que nuestro objetivo principal era determinar el valor predictivo de la ecocardiografía fetal para el diagnóstico de la CoAo simple, sólo se incluyeron aquellos fetos con crecimiento adecuado para la EG, nacidos vivos, con seguimiento posnatal completo y con asimetría cardíaca no asociada a defectos mayores intracardíacos, tales como grandes CIV, que probablemente se encuentren en el contexto de una CIV mal alineada con obstrucción del arco aórtico. También se incluyeron aquellos casos con PVCSI. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro hospital.

Los exámenes ecográficos fetales incluyeron un estudio estructural extracardíaco y una ecocardiografía completa^{85,86}. Se tomaron las dimensiones cardíacas en su tamaño máximo y las mediciones se realizaron de borde interno a borde interno. Los diámetros de las válvulas aurículo-ventriculares se midieron en un corte de “4 cámaras” apical. El AAo y la AoAs se midieron sólo en cortes longitudinales. El AP y el TP se midieron bien en el eje corto, o bien en un plano

transverso oblicuo del tórax fetal, de modo que se obtuviera un corte longitudinal del TP y su bifurcación. El diámetro del istmo aórtico se midió inmediatamente proximal a la inserción del ductus arterioso en el corte sagital y en el corte 3VT, y el diámetro del ductus arterioso se midió únicamente en el corte de 3VT⁵⁰. Se realizaron tres mediciones de cada parámetro, tomando como valor final la media de todas ellas.

Durante el estudio ecocardiográfico se llevaron a cabo las mediciones de cada una de las estructuras cardíacas y, simultáneamente, se calcularon los *z-scores* de la mayoría de ellas empleando las tablas publicadas en la literatura para dichos cálculos^{46,50,87}. Esta información fue archivada en el momento de la realización de la ecocardiografía, de manera que se conocía antes del resultado posnatal. Únicamente se calcularon retrospectivamente los *z-scores* de los casos evaluados previamente a tener disponibles las tablas adecuadas para ello. Para el cálculo de los *z-scores* se empleó la EG siempre y cuando estuvieran disponibles los datos de la ecografía del primer trimestre. En el resto de los casos, se utilizó la longitud femoral (3 casos) para tales cálculos. También se registró sistemáticamente la apariencia subjetiva del arco aórtico (hipoplasia difusa de todo el arco aórtico desde la AoAs hasta el istmo distal o no), la PVCSI y parámetros funcionales tales como la valoración mediante Doppler color del flujo en el arco aórtico (anterógrado vs. mixto con flujo anterógrado y revertido dependiente del ductus arterioso) y del flujo a nivel del foramen oval. Definimos flujo “mixto” a nivel del arco aórtico cuando ambos componentes, flujo anterógrado y flujo ductus-dependiente, contribuyen aproximadamente de manera equitativa al relleno del arco. Rellenos revertidos de menor cuantía fueron calificados como flujo anterógrado. Se consideró flujo “bidireccional” a nivel del foramen oval cuando la cantidad del cortocircuito izquierda-

derecha fue igual o superior al de derecha-izquierda. Todos estos parámetros, además de los cocientes entre las estructuras cardíacas derechas e izquierdas (VT/VM, AP/AAo y TP/AoAs) se compararon entre los fetos con confirmación posnatal de CoAo y los sanos.

Se realizó una valoración longitudinal del crecimiento de las diferentes estructuras cardíacas entre la primera y la última ecocardiografía antes del parto. Este análisis se limitó a los casos en los que el intervalo entre ambos estudios fue ≥ 8 semanas. La tasa de crecimiento se calculó restando la primera medida de la última y dividiendo el resultado por el número de semanas que pasaron entre los dos exámenes, obteniendo el resultado en milímetros por semana. También se comparó esta tasa de crecimiento entre ambos grupos de estudio en función de los resultados posnatales (coartados vs. no coartados).

Se recomendó la realización de una técnica invasiva para el estudio citogenético fetal siempre y cuando además de la sospecha de la CoAo existieran anomalías extracardíacas asociadas o factores clínicos de alto riesgo. En aquellos casos en los que no se llevó a cabo el estudio prenatal invasivo, el estudio del cariotipo se realizó posnatalmente en función de los hallazgos clínicos. Los estudios ecográficos se realizaron por médicos especialistas en Medicina Fetal empleando equipos de alta calidad. Todos los casos fueron analizados junto con un cardiólogo pediátrico. En aquellos casos en que los padres decidieron continuar con la gestación, se propuso la realización de ecocardiografías secuenciales cada 4-6 semanas y la atención perinatal en un centro terciario.

EVALUACIÓN POSNATAL

Los resultados se comprobaron a través nuestros archivos médicos. En aquellos casos que lo requirieron se solicitó la información necesaria al hospital de origen de la paciente. El manejo posnatal de estos casos fue similar a lo largo de todo el periodo de estudio. Nuestro protocolo consiste en realizar en todo recién nacido con sospecha prenatal de CoAo una ecocardiografía en las primeras dos horas de vida. El diagnóstico de la CoAo se basa en la presencia de un estrechamiento localizado de la aorta torácica justo después del origen de la ASI debido a la existencia de una indentación o “*shelf*” que protruye desde la pared posterior de la aorta, junto con la presencia de un flujo de alta velocidad (> 2 m/s) a través de la estenosis. El diagnóstico asociado de una hipoplasia del arco aórtico o del istmo se realizó siempre y cuando el *z-score* fuera inferior a -2, según los normogramas de referencia⁸⁸.

Inmediatamente después de la confirmación de la CoAo se inició una infusión de Prostaglandina E2. Esta infusión se mantuvo hasta la reparación quirúrgica, que normalmente se realiza durante el periodo neonatal. En los casos dudosos o cuando la presencia de un ductus arterioso persistente impidió confirmar o descartar la CoAo, se realizó un seguimiento clínico y ecocardiografías seriadas hasta determinar el diagnóstico. Los pacientes en los que la CoAo no se confirmó durante el periodo neonatal, fueron sometidos a un seguimiento cardiológico, incluyendo ecocardiografías, al mes y a los 6 meses de edad con el objetivo de detectar los casos de CoAo de presentación tardía²⁹. En todos los casos supervivientes se consiguieron los datos relativos al seguimiento durante al menos 1 año.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se compararon los diferentes parámetros ecocardiográficos (morfológicos y funcionales) entre los dos grupos de estudio en función de los resultados (confirmación posnatal de CoAo vs. falsos positivos). Las diferencias respecto a las variables categóricas fueron analizadas mediante la prueba chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher y para las variables continuas a través de la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según lo apropiado en cada caso. Se analizaron las curvas ROC (receiver-operating characteristics) y se calculó el AUC de cada una de ellas para valorar la sensibilidad y la especificidad de los parámetros cardíacos para predecir el resultado. Posteriormente, sobre los parámetros que demostraron una mejor predicción en el análisis univariable se llevó a cabo un análisis de regresión logística, empleando una selección por pasos, con el objetivo de seleccionar aquellos parámetros más discriminativos e independientes para predecir la CoAo. Restringimos a cuatro el número final de variables elegidas mediante el análisis multivariable para conseguir un cociente caso/variable de 10/1, aproximadamente. Por último, obtuvimos el punto de corte óptimo de cada uno de estos parámetros seleccionados por regresión a partir de sus curvas ROC y calculamos los LR correspondientes a cada uno de ellos. Estos LR se emplearon para calcular la probabilidad post-test de la CoAo en cada uno de los fetos mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Odds post-test} = \text{Odds pre-test} \times \text{LR}_1 \times \text{LR}_2 \times \text{LR}_3 \times \text{LR}_4$$

$$\text{Probabilidad post-test de CoAo} = \text{Odds post-test} / (\text{odds post-test} + 1)$$

El grado de significación “*p*” se calculó de manera bilateral y el criterio para establecer la significación estadística fue la existencia de un valor de $p < 0.05$. Se analizaron los datos mediante el programa SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) o *n* (%), a menos que se indicara lo contrario. El crecimiento de las dimensiones cardíacas en cada grupo de estudio se ha representado mediante diagramas de caja.

Resultados

Durante el periodo de estudio se realizó el diagnóstico de asimetría cardíaca en 125 fetos. La mayoría de las pacientes ($n = 88$, 70%) fueron remitidas desde sus hospitales de referencia para la realización de un estudio ecográfico morfológico detallado, asesoramiento y manejo perinatal, si era necesario. Los casos restantes fueron valorados en nuestro hospital de manera primaria durante los controles prenatales rutinarios. Se estudió el cariotipo fetal en 45 casos (36%). Cuarenta (32%) de los 125 fetos se excluyeron del análisis final. En la **Figura 1-A1** se resumen los resultados de la población global y los motivos de exclusión.

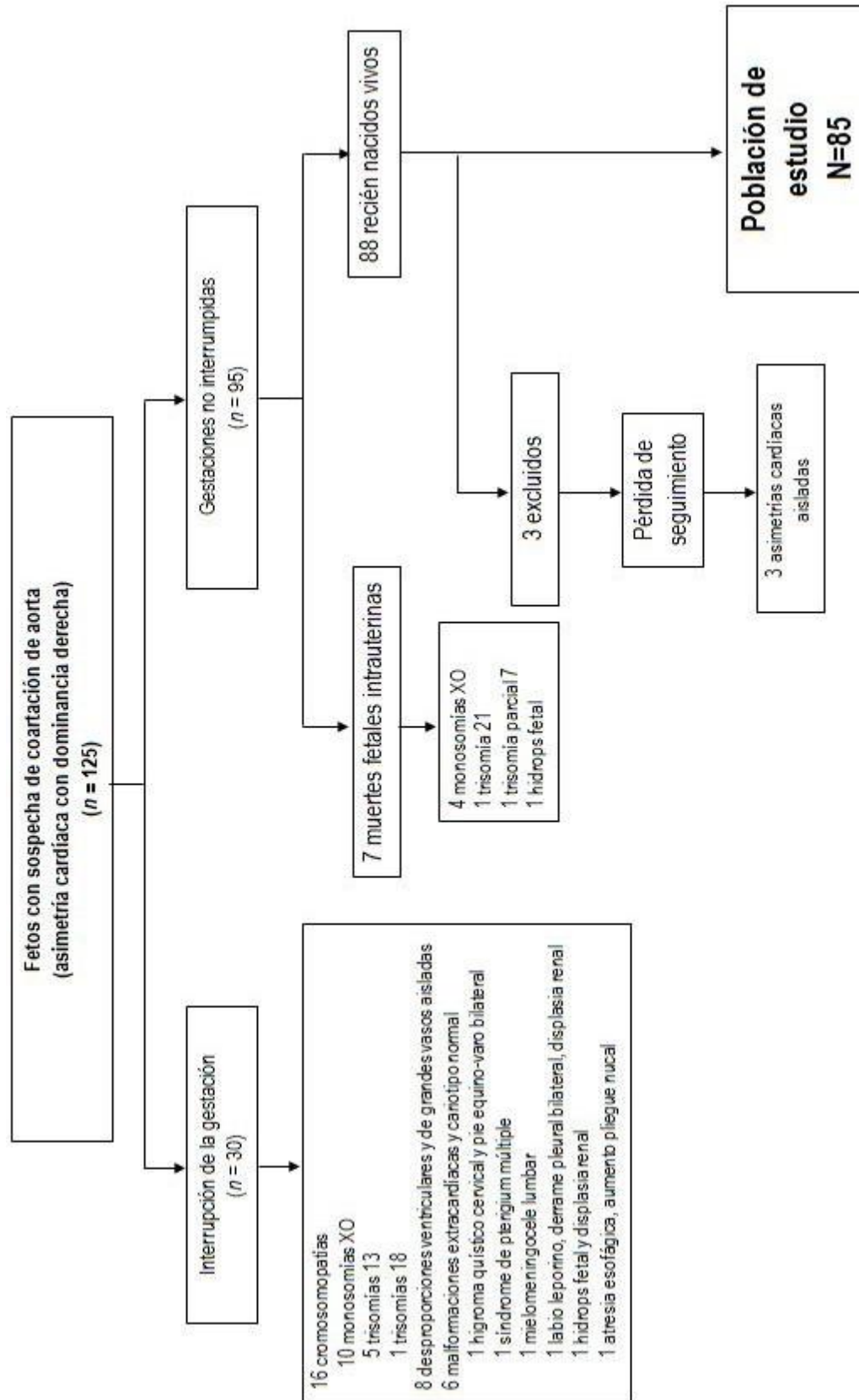


Figura 1-A1. Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección de los fetos con sospecha de coartación de aorta.

El grupo de estudio final estaba formado por 85 fetos nacidos vivos con cariotipo normal. Las características prenatales más importantes se muestran en la **Tabla 1-A1**. La mayoría de los casos (69/85, 81%) fueron detectados en el contexto de la realización de un examen ecográfico rutinario durante el segundo o tercer trimestre. En el resto, el diagnóstico se hizo durante la realización de un estudio ecocardiográfico precoz llevado a cabo por la existencia de una translucencia nucal aumentada ($n = 2$) o en la realización de estudios ecográficos no rutinarios ($n = 14$).

Variable	Valor
Población de estudio, n	85
EG media al diagnóstico, semanas (DE, rango)	27.6 (6.6, 16-38)
Diagnóstico en ecografía 19-22 semanas, n (%)	34 (40.0)
Diagnóstico en ecografía 32-36 semanas, n (%)	35 (41.2)
Características del diagnóstico prenatal, n (%)	
<i>Pacientes remitidas a nuestro centro</i>	63 (74.1)
Sospecha de CC	59
Sospecha de anomalía extracardíaca	4
<i>Pacientes atendidas primariamente en nuestro centro</i>	22 (25.9)
Tipo de gestación, n (%)	
Única	85 (100)
Otras anomalías cardíacas menores, n (%)	11 (12.9)
Persistencia de vena cava superior izquierda	11
Anomalías extracardíacas, n (%)	13 (15.3)
Arteria umbilical única	4 (4.7)
Atresia esofágica	2 (2.4)
Pielectasia bilateral	2 (2.4)
Quiste de plexos coroideos	1 (1.2)
Agenesia de ductus venoso	1 (1.2)
Persistencia de vena umbilical derecha intrahepática	1 (1.2)
Riñón ectópico (pélvico)	1 (1.2)
Quiste de cordón umbilical	1 (1.2)
EG media al nacimiento, semanas (DE, rango)	38.6 (1.5, 34-41)
Peso medio al nacimiento, g (DE, rango)	3148 (542.45, 1780-4650)

Tabla 1-A1. Características prenatales de la población de estudio. CC: cardiopatía congénita, DE: desviación estándar, EG: edad gestacional.

La CoAo se confirmó posnatalmente en 41/85 recién nacidos (48%), y se excluyó en los restantes 44. La mayoría de estos pacientes (40/41, 98%) fueron sometidos a reparación quirúrgica a una edad media de 16.3 ± 17.9 días (mediana 10 días, rango 4-72 días), y un recién nacido falleció antes de la cirugía, a los 9 días de vida, debido a una atrofia muscular espinal tipo I, confirmada en el estudio postmortem. La mayoría de los pacientes están vivos en el momento actual (38/40, 95%), y dos recién nacidos fallecieron durante el postoperatorio inmediato, como consecuencia de un fallo cardíaco refractario a drogas vasoactivas. Nueve pacientes requirieron reintervención quirúrgica por recoartación a una edad media de 97.1 ± 41.8 días (mediana 90 días, rango 37-188 días).

PREDICCIÓN PRENATAL EN EL PRIMER ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO

Los hallazgos ecográficos de la primera ecocardiografía diagnóstica en cada grupo de estudio se muestran en la **Tabla 2-A1**. Los fetos con CoAo fueron diagnosticados significativamente antes y tuvieron también *z-scores* de VM, AAo, AoAs e istmo aórtico (tanto en el corte de 3VT como en el sagital) significativamente menores. Igualmente, el *z-score* del AP y los cocientes VT/VM, AP/AAo y TP/AoAs fueron significativamente mayores en fetos coartados. Sin embargo, no encontramos diferencias entre ambos grupos de estudio respecto a los parámetros funcionales ni en el tamaño de la mayoría de las estructuras cardíacas derechas.

Variable	Normal (n = 44)	Coartación de aorta (n = 41)	Diferencia de medias (IC 95%)	p
Edad gestacional al diagnóstico, semanas	31.9 (4.8)	23.1 (5)	8.8 (6.7 - 10.9)	< 0.00001
Características morfológicas				
<u>Tractos de entrada</u>				
z-score válvula tricúspide	0.5 (1.1)	0.7 (1.1)	-0.2 (-0.7 - 0.3)	0.4600
z-score válvula mitral	-1.2 (1)	-2.2 (1.5)	1 (0.4 - 1.5)	0.0009
Válvula tricúspide/Válvula mitral	1.4 (0.2)	1.5 (0.3)	-0.1 (-0.3 - -0.2)	0.0183
<u>Tractos de salida</u>				
z-score anillo pulmonar	1.2 (1.1)	1.7 (1.1)	-0.5 (-1 - -0.03)	0.0374
z-score anillo aórtico	-0.6 (1.4)	-1.9 (1.6)	1.3 (0.7 - 2)	0.0001
Anillo pulmonar/Anillo aórtico	1.6 (0.3)	1.9 (0.4)	-0.3 (-0.5 - -0.2)	0.0001
z-score tronco pulmonar	1.1 (1)	1.3 (1)	-0.2 (-0.7 - 0.2)	0.2705
z-score aorta ascendente	-0.8 (1.2)	-2.2 (1.7)	1.4 (0.7 - 2.1)	0.0001
Tronco pulmonar/Aorta ascendente	1.6 (0.3)	2 (0.5)	-0.4 (-0.6 - -0.2)	0.0001
<u>Arco aórtico</u>				
z-score istmo (corte 3VT)	-1.5 (1.2)	-2.4 (1)	0.9 (0.3 - 1.4)	0.0051
z-score istmo (corte sagital)	-1.3 (0.9)	-2.3 (1.5)	1 (0.04 - 1.8)	0.0419
Hipoplasia del arco aórtico, n (%)	21 (55)	32 (84)		0.0060
<u>Otros</u>				
z-score ductus arterioso	0.4 (1.7)	1.2 (0.8)	-0.8 (-1.8 - 0.1)	0.0861
Istmo/Ductus arterioso	0.7 (0.3)	0.5 (0.1)	0.2 (-0.01 - 0.4)	0.0663
Persistencia de vena cava superior izquierda, n (%)	5 (11.4)	6 (14.6)		0.6535
Características funcionales				
Flujo mixto en arco aórtico*, n (%)	9 (17)	7 (6)		0.1658
Flujo bidireccional en foramen oval, n (%)	4 (13)	7 (25)		0.2335

TABLA 2-A1. Hallazgos ecográficos prenatales de la población de estudio según el resultado postnatal (normal vs coartación de aorta). Los resultados cuantitativos están expresados como media (desviación estándar); 3VT: 3 vasos-tráquea; * flujo mixto en el arco aórtico con componente anterógrado y retrógrado. Valores en negrita = estadísticamente significativos.

Aplicando un análisis de regresión logística a estas variables con diferencias significativas entre ambos grupos, seleccionamos la mejor combinación de las mismas para el diagnóstico de la CoAo, que fue aquella formada por: EG al diagnóstico, *z-score* de la AoAs, cociente AP/AAo y el *z-score* del istmo aórtico en el corte 3VT. Las curvas ROC de cada uno de estos parámetros considerados individualmente y en combinación, a partir de las cuales se obtuvieron sus puntos de corte óptimos, se representan en la **Figura 2-A1**.

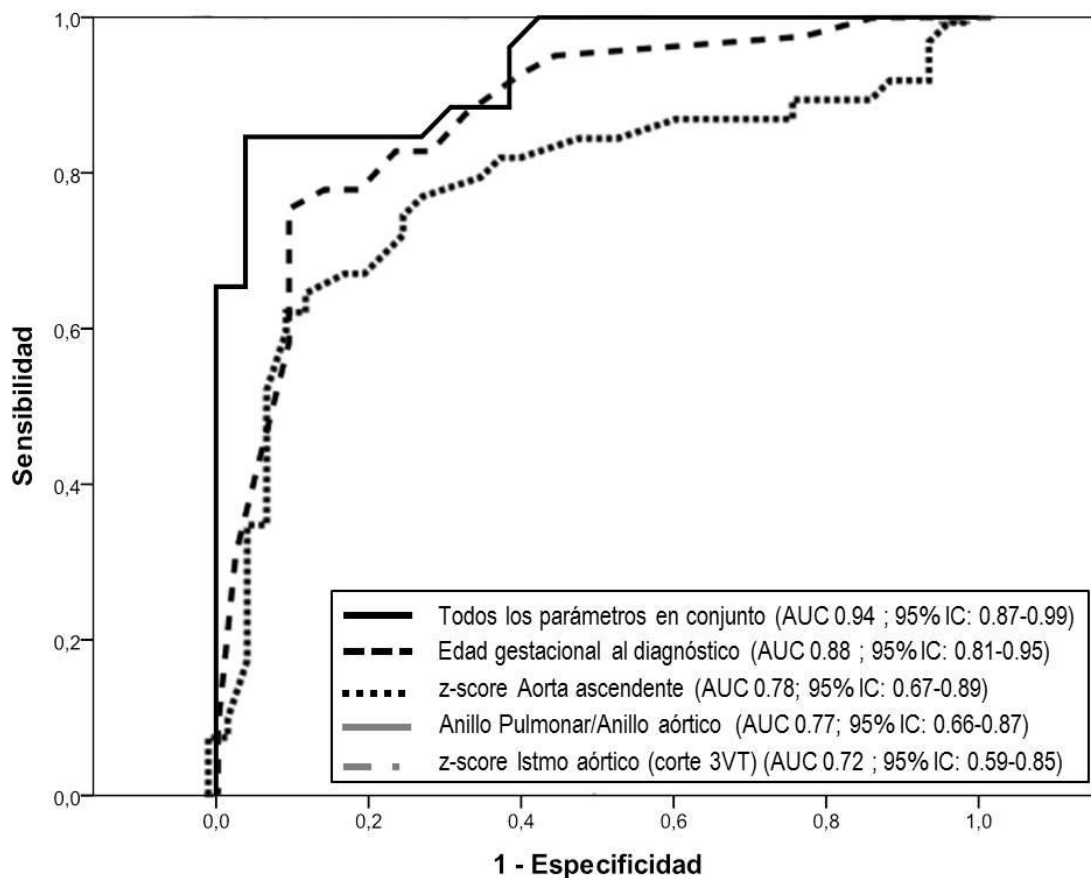


Figura 2-A1. Curvas ROC de los parámetros seleccionados por regresión logística para la predicción de la coartación de aorta (CoAo), considerados individualmente y en combinación. A partir de estas curvas ROC se determinaron los puntos de corte óptimos de cada uno de estas variables para la estimación de la probabilidad de la CoAo. AUC: área bajo la curva, 3VT: 3 vasos-tráquea.

Los puntos de corte de cada una de estas variables, su sensibilidad y especificidad y sus LR obtenidos en función su presencia (LR positivo) o ausencia (LR negativo) se muestran en la **Tabla 3-A1**.

Parámetro predictivo	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	LR (+) (IC 95%)	LR (-) (IC 95%)
Edad gestacional (semanas)	≤ 28	78	82	4.3 (2.0 – 8.8)	0.3 (0.1 – 0.5)
z-score Aorta ascendente	≤ -1.5	73	74	2.8 (1.4 – 5.6)	0.4 (0.2 - 0.7)
z-score Istmo aórtico (3VT)	≤ - 2	59	67	1.8 (0.8 - 3.8)	0.6 (0.3 – 1.2)
Anillo pulmonar/anillo aórtico	≥ 1.6	76	58	1.8 (1.1 – 3.1)	0.4 (0.2 - 0.9)

Tabla 3-A1. Puntos de corte, precisión diagnóstica y likelihood ratios de los parámetros prenatales más predictivos de coartación de aorta. LR: likelihood ratio, LR (+): likelihood ratio positivo, LR (-): likelihood ratio negativo, 3VT: 3 vasos-tráquea.

Empleando estos LR estimamos la probabilidad post-test de la CoAo, teniendo en cuenta la odds pre-test de la CoAo de 0.93 (41/44) en nuestra población de estudio. De manera que, por ejemplo, la odds post-test de la CoAo para un feto con asimetría cardíaca diagnosticada en la semana 20 y con los tres parámetros ecocardiográficos presentes es:

$$\text{Odds post-test} = \text{Odds pre-test} \times \text{LR}_1 \times \text{LR}_2 \times \text{LR}_3 \times \text{LR}_4 = 0.93 \times 4.3 \times 2.8 \times 1.8 \times 1.8 = 36.3$$

y la probabilidad post-test de la CoAo es:

Probabilidad post-test de CoAo = Odds post-test / (odds post-test + 1) =
 $36.3/37.3 = 97\%$

Por el contrario, si la asimetría cardíaca es diagnosticada en la semana 34 y los tres parámetros ecocardiográficos son negativos, la odds post-test de la CoAo es:

$$0.93 \times 0.3 \times 0.4 \times 0.6 \times 0.4 = 0.03$$

y la probabilidad post-test de la CoAo es: $0.03/1.03 = 3\%$

Dada la estrecha relación observada entre la EG al diagnóstico y la probabilidad de la CoAo, dividimos la población de estudio en dos subgrupos: Grupo A, diagnosticados ≤ 28 semanas; y Grupo B, diagnosticados > 28 semanas. El resultado posnatal en función del momento del diagnóstico prenatal se muestra en la **Figura 3-A1**.

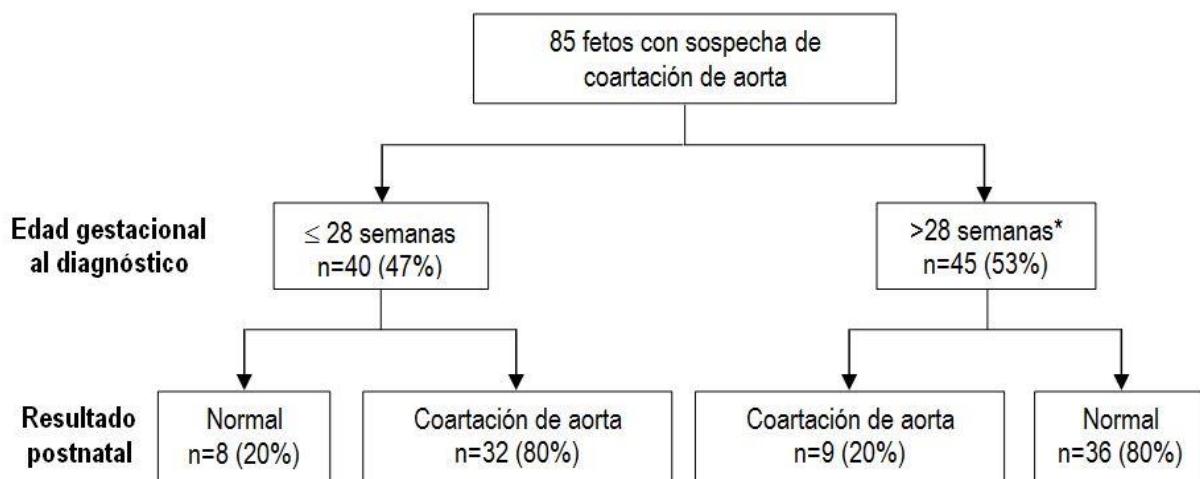


Figura 3-A1. Resultado posnatal según la edad gestacional al diagnóstico en los 85 fetos con sospecha de coartación de aorta. *, A todos los fetos se les realizó una ecografía morfológica en el segundo trimestre de gestación (19-22 semanas) que fue informada como normal.

Comparamos en ambos subgrupos el rendimiento del cálculo de la probabilidad post-test de la CoAo mediante el score multiparamétrico, representando en la **Figura 4-A1** los riesgos estimados resultantes. En el Grupo A, la mediana de la probabilidad de la CoAo en los casos de CoAo confirmados posnatalmente fue 92% (rango intercuartil, 74-97%), mientras que en los casos sanos fue 56% (rango intercuartil, 28-79%) ($p = 0.002$). En el Grupo B, estos resultados fueron 46% (rango intercuartil 40-65%) y 10% (rango intercuartil, 4-26%), respectivamente ($p < 0.001$).

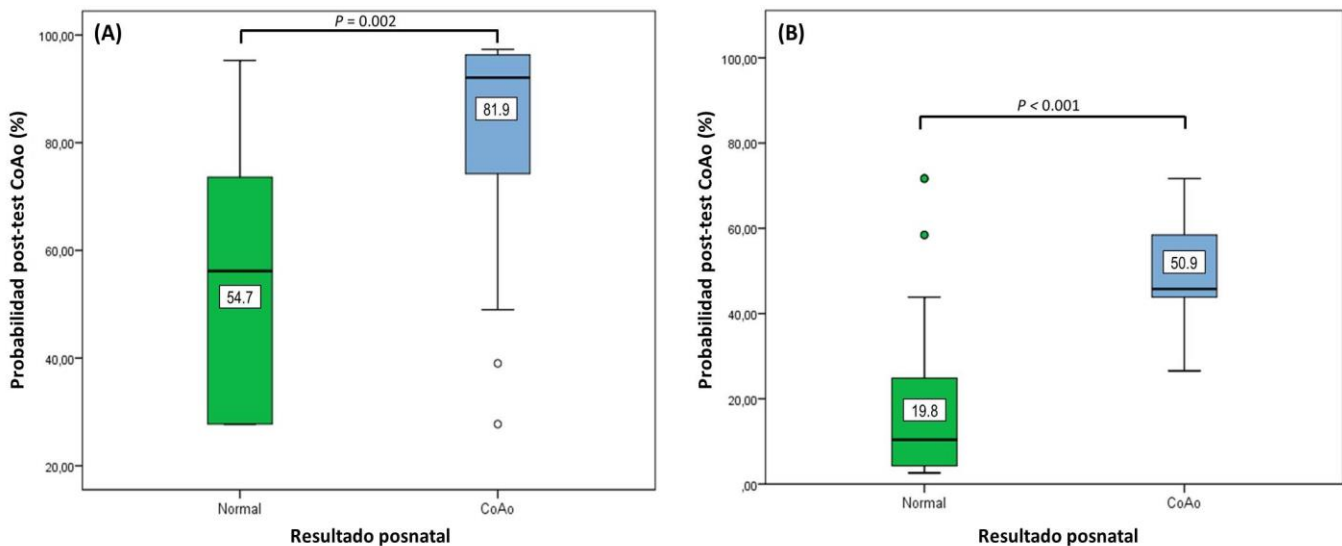


Figura 4-A1. Diagramas de caja que muestran la distribución de la probabilidad post-test en los 85 casos con sospecha de coartación de aorta (CoAo), diagnosticada ≤ 28 semanas (A) y > 28 semanas (B), en función del resultado posnatal. Las líneas negras continuas horizontales en el interior de las cajas representan las medianas, mientras que las bases de cada una de las cajas representan los cuartiles tercero y primero (rango intercuartil). Las patillas que se unen a cada base del rectángulo con una línea perpendicular, corresponden al valor máximo y mínimo de la distribución que no se consideran valores anómalos. Los puntos individuales representan valores muy extremos (aquellos que se alejan del primer o del tercer cuartil una distancia superior a 1.5 veces la amplitud intercuartil). Los números dentro de los diagramas de caja representan las medias.

VALORACIÓN LONGITUDINAL PRENATAL DE LAS DIMENSIONES CARDÍACAS

En todos los fetos del Grupo A dispusimos de exámenes ecográficos de seguimiento con un intervalo ≥ 8 semanas desde el primer estudio ecocardiográfico, sin embargo estos estudios sólo los tuvimos disponibles en 5 casos del Grupo B. Por lo tanto, restringimos este análisis al Grupo A. La EG media en la que se realizó la primera ecocardiografía fue 22.8 ± 3.7 y 36.4 ± 2.1 semanas, respectivamente.

Con la valoración longitudinal observamos que la tasa de crecimiento del AAo y del istmo aórtico (corte 3VT) fue menor en pacientes en los que la CoAo fue confirmada posnatalmente que en aquellos que fueron normales, aunque las diferencias sólo alcanzaron la significación estadística en el caso del AAo (0.17 vs. 0.26 mm/semana; $p < 0.001$, y 0.07 vs. 0.15 mm/semana, $p = 0.1$, respectivamente) **(Figura 5-A1)**. El AUC de la tasa de crecimiento del AAo fue de 0.90 (95% IC, 0.76-1.0) y un punto de corte de ≤ 0.24 mm/semana tuvo una sensibilidad del 80% y especificidad del 100% para el diagnóstico de la CoAo.

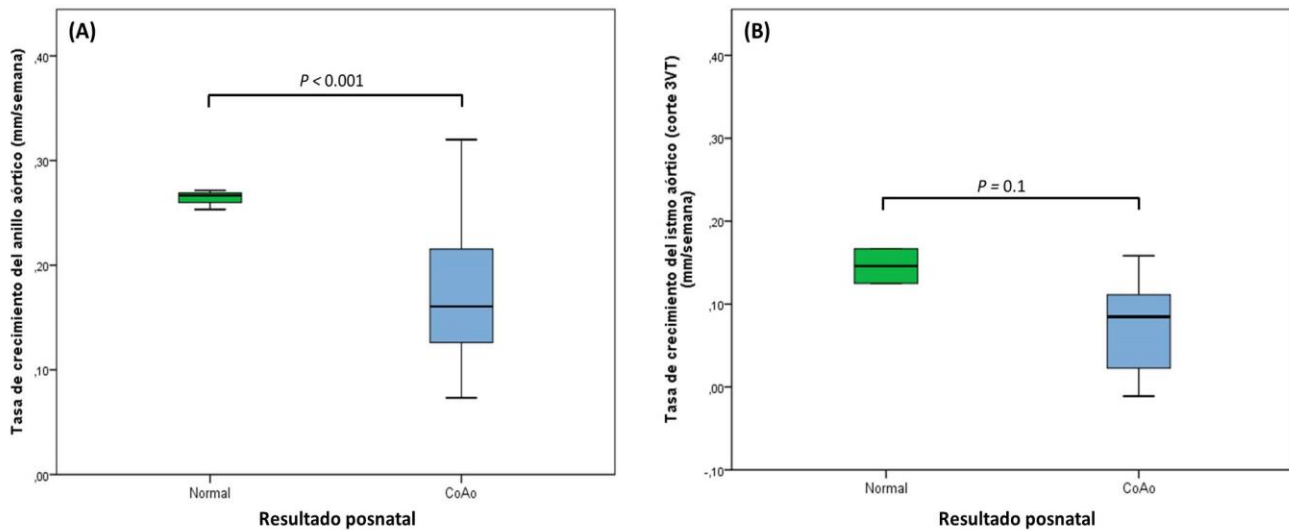


Figura 5-A1. Diagramas de caja que muestran las distribuciones de la tasa de crecimiento del anillo aórtico (A) y del istmo aórtico en el corte de 3 vasos-tráquea (B), en fetos sanos y coartados. Las líneas negras continuas horizontales en el interior de las cajas representan las medianas, mientras que las bases de cada una de las cajas representan los cuartos tercero y primero (rango intercuartil). Las patillas que se unen a cada base del rectángulo con una línea perpendicular, corresponden al valor máximo y mínimo de la distribución que no se consideran valores anómalos. CoAo: coartación de aorta, Corte 3 VT: corte de 3 vasos-tráquea.

Discusión

Este estudio muestra, en primer lugar, que aunque el diagnóstico de la CoAo sigue siendo uno de los grandes desafíos en el ámbito prenatal, la precisión de la ecocardiografía fetal puede mejorarse mediante el empleo de un score multiparamétrico global basado en la combinación de parámetros cuantitativos morfológicos fetales junto con la EG en el momento del diagnóstico. Estos parámetros cuantitativos fetales pueden ayudar a diferenciar en aquellos fetos con asimetría cardíaca, cuáles tendrán probablemente una CoAo de los sanos. En segundo lugar, a pesar de la capacidad de progresión de esta cardiopatía⁸⁹, su

diagnóstico puede realizarse con exactitud incluso en el segundo trimestre de la gestación, si bien la realización de controles ecocardiográficos seriados puede ayudar a aumentar el grado de certeza. En tercer lugar, el gran número de falsos positivos asociados a esta patología en la etapa prenatal puede reducirse de manera significativa mediante el empleo del *score* multiparamétrico que proponemos para estratificar el riesgo de la CoAo, principalmente en aquellos fetos en los que sospechamos una CoAo en etapas tardías de la gestación en los que, precisamente, suele haber una mayor proporción de falsos positivos para la CoAo, puesto que podemos encontrar cierto grado de asimetría cardíaca en fetos normales en el tercer trimestre^{33,45}.

El seguimiento longitudinal durante la gestación también puede mejorar la especificidad en el subgrupo de fetos en los que se sospecha precozmente una CoAo. En estos casos la obtención de una tasa de crecimiento del AAO ≤ 0.24 mm/semana supone una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de la CoAo. Esto tiene una gran importancia para el asesoramiento parental, puesto que proporciona una información relevante en el proceso de toma de decisiones. De hecho, muchos de los diagnósticos prenatales de la CoAo son falsos positivos^{30,33,40,41}, y el verdadero riesgo de tener la CoAo puede ser establecido con mayor exactitud aplicando este *score* multiparamétrico, reduciendo la ansiedad de los padres y, potencialmente, el riesgo de interrupción de gestaciones con fetos sanos.

El *score* multiparamétrico global que proponemos, incluye tres medidas cardíacas (*z-score* de la AoAs y del istmo aórtico en el corte 3VT y el cociente

AP/AAo) junto con la EG en el momento del diagnóstico. Esta combinación de parámetros resultó ser la más predictiva de la CoAo en fetos con asimetría cardíaca simple y aislada. Son parámetros fáciles de explorar en manos expertas, se encuentran incluidos, habitualmente, dentro del estudio ecocardiográfico de fetos con CC y tienen una buena reproducibilidad inter e intra-observador³⁰. Además, son medidas objetivas y, por tanto, menos susceptibles a errores que otros parámetros más subjetivos y difíciles de valorar como la morfología del arco aórtico, ya sea en 2D o con 3D o 4D, la evaluación del ángulo istmo-ductus o el estudio Doppler de las alteraciones del flujo en el istmo aórtico, parámetros todos ellos que se han propuesto como predictivos de la CoAo^{30,40,53,61,62}. Por otro lado, nuestro estudio confirma la utilidad de los z-scores para la evaluación de CC en vida fetal.

Nuestros resultados también confirman que los casos con CoAo confirmada posnatalmente, se asocian a un menor crecimiento en vida fetal de la AoAs y del arco transversal, lo que conduce a un grado variable de hipoplasia del arco aórtico⁵. Por lo tanto, siempre que se sospeche prenatalmente la existencia de una CoAo es importante la valoración de la totalidad del arco aórtico. Pese a la alta incidencia en nuestra serie de esta forma más severa de la CoAo, que estaba presente hasta en un 84% de nuestros pacientes con CoAo confirmada posnatalmente, la mortalidad quirúrgica en nuestra población de estudio (2/40, 5%) fue similar a la referida (3-6%) por la Sociedad Europea de Cirugía Cardiorrástica durante el periodo 2003-2011⁹⁰.

Se ha postulado que la PVCSI puede aumentar la probabilidad de la CoAo^{54,69}. En nuestra serie la incidencia de este hallazgo fue similar en los fetos coartados y en los sanos, no ayudando, por tanto, a distinguir entre verdaderos y

falsos positivos. Nuestros resultados son similares a los publicados en series previas^{29,30} y confirman que esta anomalía venosa puede provocar una asimetría cardíaca debido a la sobrecarga de volumen relativa sobre el corazón derecho, que conduciría al diagnóstico de falsos positivos de CoAo²⁹.

Las principales limitaciones de este estudio, son, en primer lugar, su naturaleza retrospectiva. Sin embargo, está basado en una recogida de datos prospectiva y detallada. En segundo lugar, este estudio no fue diseñado para evaluar el rendimiento de un programa de cribado cardíaco fetal, si no para evaluar la capacidad de la ecocardiografía fetal para el diagnóstico de la CoAo. En tercer lugar, será necesario validar nuestros resultados en futuros estudios y analizar el rendimiento de nuestro *score* multiparamétrico en fetos con alteraciones cromosómicas y con asimetría cardíaca asociada a diferentes cardiopatías mayores, en los que el *score* propuesto en este estudio no se ha llevado a cabo. Sin embargo, el *score* que proponemos es suficientemente robusto para la mejora del diagnóstico prenatal de la CoAo en el contexto, de por sí complejo, de una asimetría cardíaca aislada detectada en la segunda mitad de la gestación, dado el tamaño muestral de nuestro estudio (una de las mayores series de fetos con sospecha de CoAo aportada por un solo centro) y su homogeneidad (únicamente fueron estudiados fetos cromosómicamente normales con asimetría cardíaca aislada).

Conclusión

El empleo de un *score* multiparamétrico que incluye tres medidas cardíacas (*z-score* de la AoAs y del istmo aórtico en el corte 3VT y el cociente AP/A Ao) junto con la EG en el momento del diagnóstico, puede mejorar la capacidad de la

ecocardiografía fetal a la hora de estratificar el riesgo de la CoAo. La simplicidad y objetividad de sus componentes puede permitir su implementación en unidades de cardiología fetal.

PUBLICACIÓN ORIGINAL DEL PRIMER ARTÍCULO (A1)

Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 298–305

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.11228

Prediction of coarctation of the aorta in the second half of pregnancy

E. GÓMEZ-MONTES*, I. HERRAIZ*, A. MENDOZA†, D. ESCRIBANO* and A. GALINDO*

*Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario '12 de Octubre', Madrid, Spain; †Pediatric Heart Institute, Department of Pediatrics, Hospital Universitario '12 de Octubre', Madrid, Spain

KEYWORDS: coarctation of the aorta; congenital heart disease; fetal echocardiography; prediction; Z-score

ABSTRACT

Objective To determine which combination of cardiac parameters provides the best prediction of postnatal coarctation of the aorta (CoAo) in fetuses with cardiac asymmetry.

Methods We selected all cases of disproportion of the ventricles and great vessels prenatally diagnosed between 2003 and 2010 at the Hospital Universitario '12 de Octubre', Madrid, Spain. Only appropriate-for-gestational age liveborn fetuses with isolated cardiac asymmetry and with complete postnatal follow-up were included in the study. Eighty-five cases were retrieved and analyzed. Logistic regression analysis was used to select the best predictors of CoAo. Optimal cut-offs for these parameters were identified and the corresponding likelihood ratios used to calculate the post-test probability of CoAo in each fetus.

Results CoAo was confirmed in 41/85 neonates (48%). The parameters selected by logistic regression and their cut-off values were: gestational age at diagnosis ≤ 28 weeks, Z-score of diameter of the ascending aorta ≤ -1.5 , pulmonary valvuloaortic valve diameters ratio ≥ 1.6 and Z-score of the aortic isthmus diameter in the three vessels and trachea view ≤ -2 . We divided the study group into two subgroups: Group A, in whom the diagnosis was made at ≤ 28 weeks' gestation (80% CoAo (32/40)); and Group B, in whom the diagnosis was made at > 28 weeks (20% CoAo (9/45)). The mean post-test probabilities of CoAo were higher in fetuses with CoAo than in normal fetuses in both subgroups (Group A, 82 vs 55%; $P = 0.002$ and Group B, 51 vs 20%; $P < 0.001$). In addition, a rate of growth of the aortic valve of ≤ 0.24 mm/week provided 80% sensitivity and 100% specificity for predicting CoAo in Group A.

Conclusions We have derived a multiparametric scoring system, combining size-based cardiac parameters and

gestational age at diagnosis, which may improve the accuracy of fetal echocardiography for the stratification of the risk of CoAo. The objectivity and simplicity of its components may allow its implementation in fetal cardiology units. Copyright © 2012 ISUOG. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

INTRODUCTION

Coarctation of the aorta (CoAo) is one of the most common congenital heart defects (CHD), accounting for approximately 7% of all live births with CHD^{1,2}. Despite advances in fetal echocardiography and the description of antenatal findings associated with CoAo³, this defect remains the most challenging cardiac diagnosis to be made in fetal and early neonatal life. The prenatal detection rate of this condition in the obstetric population in general is disappointingly low, several papers reporting detection rates below 40%^{4,5}. Moreover, CoAo is also the most common life-threatening cardiovascular condition overlooked in the early neonatal period, with affected neonates often leaving hospital undiagnosed only to return in a critical condition⁶. This is particularly true of isolated CoAo, 60% of cases of which are diagnosed after discharge⁷.

There is now evidence to suggest that prenatal diagnosis of this condition improves survival and reduces morbidity by allowing planned delivery in an appropriate center and early prevention of ductal constriction⁸. However, detecting CoAo in fetal screening programs is associated with a high number of false-positive diagnoses, since it relies on indirect, non-specific signs^{1,3,9–13} and, even when performed by experts, echocardiography is often unable to distinguish false- from true-positive cases. Consequently, when CoAo is suspected prenatally, parents are usually counseled to deliver in a tertiary center, but in many cases (60–80%) postnatal echocardiography rules out CoAo^{3,14}. Differentiation of those fetuses that

Correspondence to: Dr A Galindo, Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario '12 de Octubre', Avenida de Córdoba s/n, Madrid 28041, Spain (email: agalindo.hdoc@salud.madrid.org)

Accepted: 18 June 2012

Fetal coarctation of aorta

299

are most likely to have CoAo from those in which the condition is highly unlikely is therefore clinically relevant. Previous papers addressing this issue have reported that some direct cardiac morphologic and hemodynamic parameters may be useful to predict better the outcome for these neonates¹⁵.

The aims of this study were first to analyze the usefulness of direct and indirect parameters for the diagnosis of fetal CoAo and second, to determine which combination of parameters provides the most accurate information regarding the diagnosis.

METHODS**Prenatal evaluation**

This was a retrospective study undertaken at a tertiary care referral center (Hospital Universitario '12 de Octubre', Madrid, Spain). Our database was scrutinized for fetuses undergoing prenatal echocardiography because of disproportion of the ventricles and great vessels in the period 2003–2010. The diagnosis of disproportion was based on subjective assessment of the four-chamber and outflow-tract views, so that the left ventricle and/or ascending aorta were smaller than the right ventricle and pulmonary artery, respectively. Since our primary objective was to determine the predictive value of fetal echocardiography for the diagnosis of simple CoAo, only appropriate-for-gestational age liveborn fetuses with cardiac disproportion not associated with major intracardiac defects, such as large ventricular septal defects (VSD), most likely in the setting of the complex posterior malalignment type VSD–aortic arch obstruction, and with complete postnatal follow-up were included in the study. Fetuses with persistent left superior vena cava were also included. The study was approved by our hospital ethics committee.

Fetal ultrasound examinations included a detailed extracardiac structural survey and complete echocardiography^{16,17}. Cardiac dimensions were measured at their maximum size and measurements were taken from inner edge to inner edge. The diameters of the atrioventricular valves were measured in an apical four-chamber view. The aortic valve (AV) and ascending aorta (AAo) were measured using only longitudinal views. The pulmonary valve (PV) and main pulmonary artery (MPA) were measured in either the oblique short-axis view or an oblique transverse plane of the fetal thorax, giving a longitudinal view of the MPA and its bifurcation. The diameter of the aortic isthmus was measured immediately proximal to the insertion of the arterial duct in the sagittal and in the three vessels and trachea (3VT) views and the ductal diameter was measured only in the 3VT view¹⁸. The transverse aorta was measured in both the 3VT and sagittal views and the descending aorta was measured only in the longitudinal view. Following our usual practice in fetal echocardiography, especially in abnormal cases, at least three estimates of each dimension were taken from separate frames and the mean used.

The cardiac measurements were carried out during diagnostic echocardiography and Z-scores for most

cardiac dimensions were calculated simultaneously using appropriate software^{18–20}. This information was recorded in each patient's file at the time of fetal echocardiography and thus before postnatal outcome was known. Only the Z-scores of cases evaluated prior to the availability of the software were calculated retrospectively. Gestational age was used to calculate Z-scores when data from the first-trimester scan were available. Otherwise femur length was used for such calculations (three fetuses). The subjective appearance of the aortic arch (normal *vs* diffusely hypoplastic), the persistence of left superior vena cava (PLSVC) and functional parameters including color Doppler assessment of the flow at the aortic arch (antegrade *vs* mixed pattern with antegrade and reversed ductal-dependent flow) and foramen ovale were also systematically recorded. All these parameters, in addition to the ratio between paired structures (tricuspid valve (TV)/mitral valve (MV), PV/AV, and MPA/AAo) were compared between fetuses with and without postnatal confirmation of CoAo.

Longitudinal assessment of growth of cardiac structures was performed between the first and last echocardiographic examinations before delivery. This analysis was limited to cases in which the interval was ≥ 8 weeks. The rate of growth was calculated by subtracting the first measurement from the last and dividing the result by the number of weeks between the two examinations, giving results in mm per week. This rate of growth was also compared between outcome groups.

Fetal invasive testing was recommended whenever extracardiac anomalies or high-risk clinical factors coexisted with suspected CoAo. In those that did not undergo invasive prenatal testing, the karyotype was evaluated postnatally according to clinical findings. Ultrasound examinations were performed by fetal medicine specialists using high-quality equipment. All cases were analyzed together with a pediatric cardiologist. Sequential echocardiography every 4–6 weeks was offered in ongoing pregnancies, and perinatal management in an appropriate tertiary center was recommended.

Postnatal evaluation

Postnatal outcome was ascertained through our own hospital medical records. Any additional relevant information was requested from the referring hospital as required. The postnatal management of this condition was consistent throughout the study period. Our standard practice is to perform an echocardiogram in the first 2 h following delivery on every newborn with prenatally suspected CoAo. The diagnosis of CoAo usually relies on the presence of a localized narrowing of the thoracic aorta just beyond the origin of the left subclavian artery owing to a posterior shelf protruding from the posterior aspect of the aorta, together with high-velocity flow (> 2 m/s) across the stenosis. Associated findings such as isthmus and aortic arch hypoplasia were diagnosed whenever the Z-score was < -2 , according to normal reference ranges²¹.

Prostaglandin E₂ infusion was started immediately after postnatal confirmation of CoAo. This infusion was maintained until surgical repair, which is usually performed in the neonatal period. In inconclusive cases or when patent ductus arteriosus precluded confirming or excluding CoAo, clinical monitoring and serial echocardiograms were performed until such a diagnosis could be made. Patients in whom CoAo was not confirmed in the neonatal period underwent a cardiologic follow-up including echocardiography at 1 and 6 months of age in order to detect CoAo of late presentation²². Postnatal follow-up for at least 12 months was available for all surviving patients.

Statistical analysis

Comparisons were carried out between the two outcome groups (postnatal confirmation of CoAo vs false-positives). Differences in categorical variables were assessed by the chi-square or Fisher's exact test and continuous variables by Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U*-test, where appropriate. Receiver-operating characteristics (ROC) analysis was performed and the area under the curve (AUC) calculated to assess the sensitivity and specificity of cardiac features for predicting outcome. Subsequently, logistic regression analysis using stepwise selection was performed in order to select the most discriminative and independent parameters for predicting CoAo among those observed in the univariate exploratory analysis. We restricted the final number of chosen parameters to four, giving a case to variable ratio of approximately 10 to 1. Finally, the optimal cut-off points for each parameter were derived from ROC analysis and the corresponding likelihood ratios (LRs) were calculated. These LRs were used to calculate the post-test

probability of CoAo in each fetus using the following formulae:

$$\text{Post-test odds} = \text{pre-test odds} \times \text{LR}_1 \times \text{LR}_2 \times \text{LR}_3 \times \text{LR}_4$$

$$\text{Post-test probability of CoAo} = \frac{\text{post-test odds}}{\text{post-test odds} + 1}$$

P for all tests was two-sided and the criterion for statistical significance was *P* < 0.05. Data were analyzed using SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Data are expressed as mean ± SD or *n* (%) unless otherwise stated. The growth of cardiac dimensions in each outcome group is displayed using box and whisker plots.

RESULTS

During the study period the diagnosis of disproportion of the ventricles and great vessels was established in 125 fetuses. The majority of women (*n* = 88, 70%) were referred from their local hospital for a detailed anomaly scan, counseling and perinatal management, if necessary. The rest were attending our hospital primarily for standard care. Fetal karyotyping was performed in 45 cases (36%). Forty (32%) of the 125 fetuses were excluded from full analysis. Figure 1 summarizes the outcomes for the whole group and the reasons for exclusion.

The study group included 85 karyotypically normal liveborn fetuses. The most important prenatal characteristics are summarized in Table 1. Most cases (69/85, 81%) were detected in the setting of routine ultrasound scans performed in either the second or third trimester, and in the rest the diagnosis was made at early fetal echocardiography performed because of increased nuchal translucency (*n* = 2) or at unscheduled scans (*n* = 14).

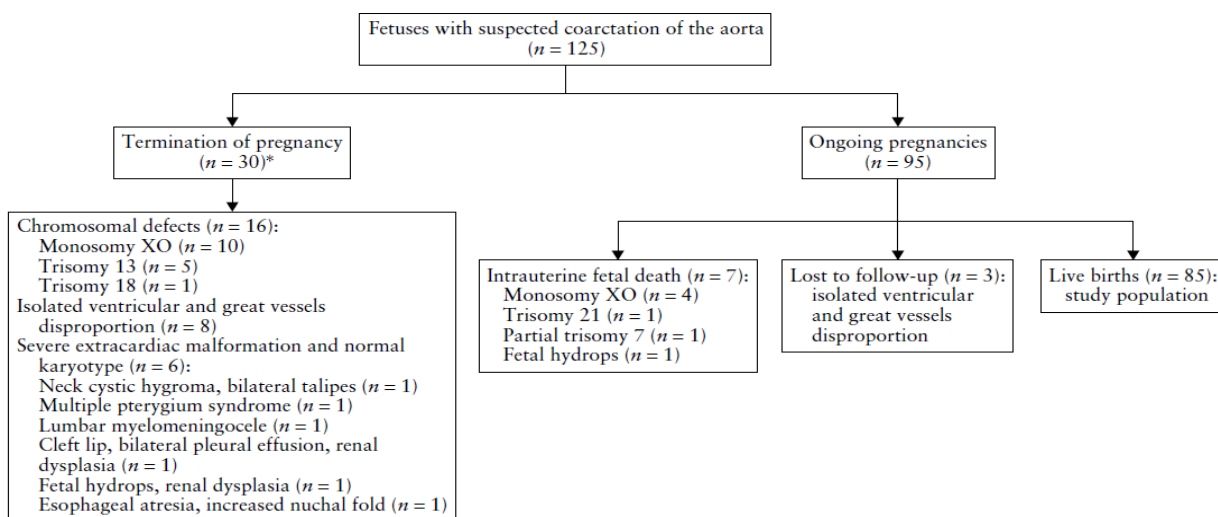


Figure 1 Flowchart of fetuses with suspected coarctation of the aorta according to selection criteria. *During the study period the upper limit for termination of pregnancy in Spain was 22 weeks.

Fetal coarctation of aorta

301

Table 1 Prenatal characteristics of study population (n = 85) of fetuses with suspected coarctation of the aorta

Characteristic	Value
Gestational age at diagnosis (weeks)	27.6 ± 6.6 (16–38)
Diagnosis at 19–22-week scan	34 (40.0)
Diagnosis at 32–36-week scan*	35 (41.2)
Characteristics of prenatal diagnosis	
Women referred from local hospital	63 (74.1)
Suspected CHD	59
Suspected extracardiac anomaly	4
Women attending our hospital	22 (25.9)
Singleton pregnancy	85 (100.0)
Additional minor cardiac anomalies	11 (12.9)
Persistent left superior vena cava	11
Extracardiac abnormalities	13 (15.3)
Single umbilical artery	4
Esophageal atresia	2
Bilateral pyelectasia	2
Choroid plexus cyst	1
Ductus venosus agenesis	1
Persistent intrahepatic right UV	1
Ectopic (pelvic) kidney	1
Umbilical cord cyst	1
Gestational age at birth (weeks)	38.6 ± 1.5 (34–41)
Birth weight (g)	3148 ± 542.45 (1780–4650)

Data given as n (%) or mean ± SD (range). *This scan is included routinely in the prenatal care of low-risk women in Spain. CHD, congenital heart disease; UV, umbilical vein.

CoAo was confirmed postnatally in 41/85 neonates (48%), and was excluded in the remaining 44. Most of these patients (40/41, 98%) underwent surgical correction, which was performed at a mean age of 16.3 ± 17.9 days (median 10 (range, 4–72) days), and one newborn died before surgery at 9 days, owing to spinal muscular atrophy type I, confirmed on postmortem examination. Most patients were alive and well at the time of writing (38/40, 95%) but two neonates died in the immediate postoperative period, secondary to poor cardiac output that was refractory to maximal inotropic support. Nine patients required surgery for re-coarctation at a mean age of 97.1 ± 41.8 days (median 90 (range, 37–188) days).

Prenatal prediction at first diagnostic echocardiographic scan

The ultrasound findings at the first fetal diagnostic echocardiographic scan in each outcome group are shown in Table 2. Fetuses with CoAo were diagnosed significantly earlier and had significantly smaller Z-scores for the MV, AV, AAO, and aortic isthmus, in both the 3VT and sagittal views. Similarly, the Z-scores of the PV and the TV/MV, PV/AV and MPA/AAO ratios were significantly larger in fetuses with CoAo. However, no differences in either functional features or the size of most right-sided structures were found between the outcome groups. Using these variables as diagnostic tests for CoAo, multiple logistic regression analysis identified the best combination to be gestational age at diagnosis, Z-score of the AAO, PV/AV ratio and the Z-score of the aortic isthmus in the 3VT view. The cut-off values for these parameters yielding

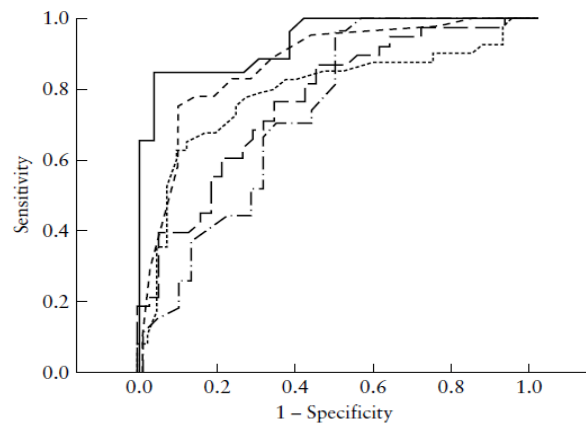


Figure 2 Receiver-operating characteristics curves of parameters selected by multiple logistic regression analysis for prediction of coarctation of the aorta (CoAo), considered individually and in combination, from which optimum cut-offs for estimation of probability of CoAo were derived. Curves are shown for all parameters combined (—; area under the curve (AUC), 0.94 (95% CI, 0.87–0.99)); gestational age at diagnosis (---; AUC, 0.88 (95% CI, 0.81–0.95)); ascending aorta Z-score (.....; AUC, 0.78 (95% CI, 0.67–0.89)); pulmonary valve/aortic valve ratio (— — —; AUC, 0.77 (95% CI, 0.66–0.87)); and aortic isthmus (three vessels and trachea view) Z-score (— · — · —; AUC, 0.72 (95% CI, 0.59–0.85)).

the best prediction, their sensitivity and specificity and the calculated LRs obtained for their presence or absence are shown in Table 3. The ROC curves yielded by these parameters considered individually and in combination, from which the optimal cut-offs and corresponding LRs were derived, are shown in Figure 2. Using these LRs, we estimated the new post-test probability of CoAo, taking into account the pre-test odds for CoAo of 0.93 (41/44) in our study population. For example, the post-test odds of CoAo for a fetus with disproportion of the ventricles and great vessels seen at 20 weeks' gestation and with the three echocardiographic parameters positive for CoAo is:

$$\text{Post-test odds} = \text{Pre-test odds} \times \text{LR}_1 \times \text{LR}_2 \times \text{LR}_3 \times \text{LR}_4 = 0.93 \times 4.3 \times 2.8 \times 1.8 \times 1.8 = 36.3$$

and the resultant post-test probability of CoAo is:

$$\text{Post-test probability of CoAo} = \frac{\text{Post-test odds}}{(\text{post-test odds} + 1)} = \frac{36.3}{37.3} = 97\%$$

On the other hand, if the disproportion is diagnosed at 34 weeks and the three echocardiographic variables are negative for CoAo, the post-test odds of CoAo is:

$$0.93 \times 0.3 \times 0.4 \times 0.6 \times 0.4 = 0.03$$

and the post-test probability of CoAo is:

$$0.03/1.03 = 3\%$$

Given the close relationship observed between gestational age at initial detection and the likelihood of CoAo,

Table 2 Prenatal ultrasound findings of the study population of fetuses with suspected coarctation of the aorta (CoAo), according to postnatal outcome (normal vs CoAo)

Finding	Normal (n = 44)	CoAo (n = 41)	Mean difference (95% CI)	P
Gestational age at diagnosis (weeks)	31.9 ± 4.8	23.1 ± 5	8.8 (6.7 to 10.9)	< 0.00001
Morphological features				
Inflow tracts				
Tricuspid valve Z-score	0.5 ± 1.1	0.7 ± 1.1	-0.2 (-0.7 to 0.3)	0.4600
Mitral valve Z-score	-1.2 ± 1	-2.2 ± 1.5	1.0 (0.4 to 1.5)	0.0009
Tricuspid valve/mitral valve ratio	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.3	-0.1 (-0.3 to -0.02)	0.0183
Outflow tracts				
Pulmonary valve Z-score	1.2 ± 1.1	1.7 ± 1.1	-0.5 (-1.0 to -0.03)	0.0374
Aortic valve Z-score	-0.6 ± 1.4	-1.9 ± 1.6	1.3 (0.7 to 2.0)	0.0001
Pulmonary valve/aortic valve ratio	1.6 ± 0.3	1.9 ± 0.4	-0.3 (-0.5 to -0.2)	0.0001
Main pulmonary artery Z-score	1.1 ± 1	1.3 ± 1	-0.2 (-0.7 to 0.2)	0.2705
Ascending aorta Z-score	-0.8 ± 1.2	-2.2 ± 1.7	1.4 (0.7 to 2.1)	0.0001
Main pulmonary artery/ascending aorta ratio	1.6 ± 0.3	2 ± 0.5	-0.4 (-0.6 to -0.2)	0.0001
Aortic arch				
Isthmus (3VT view) Z-score	-1.5 ± 1.2	-2.4 ± 1	0.9 (0.3 to 1.4)	0.0051
Isthmus (sagittal view) Z-score	-1.3 ± 0.9	-2.3 ± 1.5	1.0 (0.04 to 1.8)	0.0419
Hypoplastic aortic arch*	21 (55)	32 (84)		0.0060
Other				
Arterial duct Z-score	0.4 ± 1.7	1.2 ± 0.8	-0.8 (-1.8 to 0.1)	0.0861
Isthmus/arterial duct ratio	0.7 ± 0.3	0.5 ± 0.1	0.2 (-0.01 to 0.4)	0.0663
Persistent left superior vena cava	5 (11.4)	6 (14.6)		0.6535
Functional features				
Mixed flow at aortic arch†	7 (16)	2 (5)		0.1584
Bidirectional flow at foramen ovale	6 (14)	10 (24)		0.2697

Data are given as mean ± SD or n (%). *Data available for 38 fetuses in each group. †Mixed pattern of flow at the aortic arch with antegrade and reversed ductal-dependent components. 3VT, three vessels and trachea.

Table 3 Cut-off values, sensitivity, specificity and positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR-) of best prenatal predictors for coarctation of the aorta, as selected by multiple logistic regression

Predictive parameter	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)
Gestational age at diagnosis (weeks)	≤ 28	78	82	4.3 (2.0-8.8)	0.3 (0.1-0.5)
Ascending aorta Z-score	≤ -1.5	73	74	2.8 (1.4-5.6)	0.4 (0.2-0.7)
Aortic isthmus Z-score (3VT view)	≤ -2	59	67	1.8 (0.8-3.8)	0.6 (0.3-1.2)
Pulmonary valve/aortic valve ratio	≥ 1.6	76	58	1.8 (1.1-3.1)	0.4 (0.2-0.9)

3VT, three vessels and trachea.

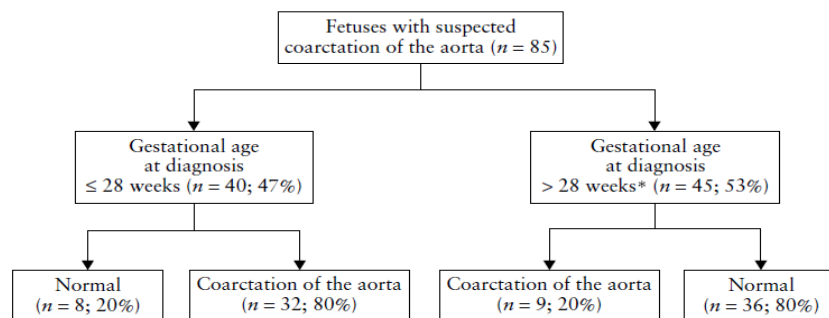


Figure 3 Postnatal outcome according to gestational age at diagnosis in 85 fetuses suspected of having coarctation of the aorta. *All fetuses had undergone mid-second-trimester (19-22 weeks) ultrasound examination, which was reported as normal.

Fetal coarctation of aorta

303

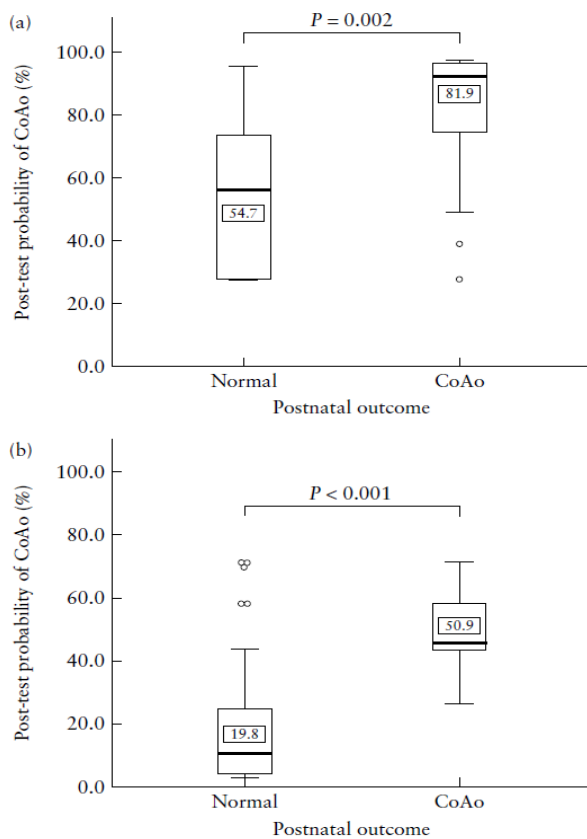


Figure 4 Box-and-whisker plots showing distribution of post-test probability in 85 fetuses suspected of having coarctation of the aorta (CoAo), diagnosed at ≤ 28 weeks (a) and at > 28 weeks (b), according to postnatal outcome. Solid horizontal lines within boxes represent median values, while boxes represent interquartile range (IQR). Whiskers indicate range. Individual points represent values exceeding 1.5 IQR from 25th and 75th percentiles. Numbers in boxes represent mean values.

we divided the study group into two subgroups of interest for further analysis: Group A, diagnosed at ≤ 28 weeks; and Group B, diagnosed at > 28 weeks. The final postnatal outcomes according to the timing of initial prenatal diagnosis are shown in Figure 3. We compared the performance of the post-test probabilities of CoAo in both subgroups, and the resulting estimated risks are shown in Figure 4. In Group A, the median probability of CoAo was 92% (interquartile range (IQR), 74–97%) in postnatally confirmed cases of CoAo, while in normal infants it was 56% (IQR, 28–79%) ($P=0.002$). In Group B, these results were 46% (IQR, 40–65%) and 10% (IQR, 4–26%), respectively ($P < 0.001$).

Prenatal longitudinal assessment of cardiac dimensions

Follow-up scans with an interval ≥ 8 weeks from the first diagnostic echocardiographic scan were available in all

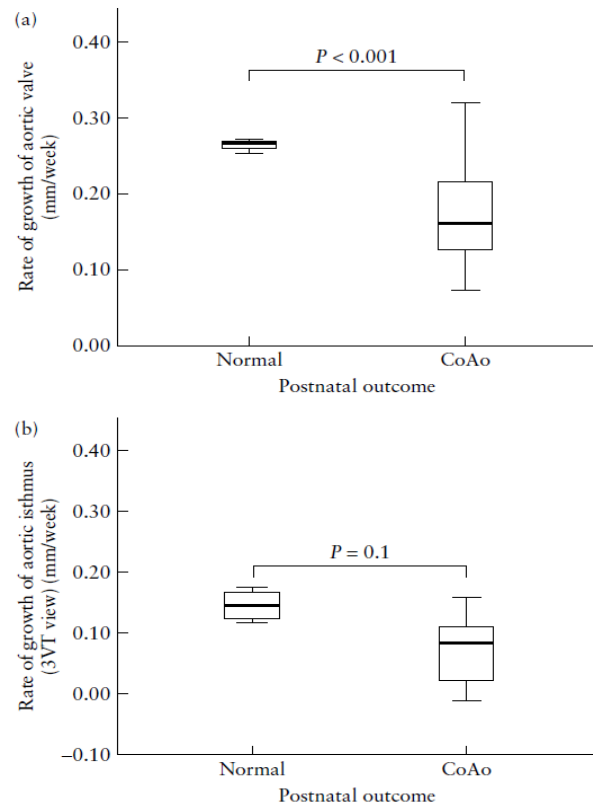


Figure 5 Box-and-whisker plots showing distributions of rate of growth of aortic valve (a) and aortic isthmus in three-vessels-and-trachea (3VT) view (b) in fetuses with normal postnatal outcome or coarctation of the aorta (CoAo). Solid horizontal lines within boxes represent median values, while boxes represent interquartile range (IQR). Whiskers indicate range.

fetuses in Group A but in only five fetuses of Group B. Therefore, we restricted this analysis to Group A. The mean gestational age at first echocardiographic scan and at final scan in these fetuses was 22.8 ± 3.7 and 36.4 ± 2.1 weeks, respectively.

This longitudinal assessment showed that the rate of growth of the AV and the aortic isthmus (3VT view) was reduced in patients in whom CoAo was confirmed postnatally compared with those that later proved to be normal, but the differences only reached statistical significance for the AV (0.17 vs 0.26 mm/week; $P < 0.001$, and 0.07 vs 0.15 mm/week, $P = 0.1$, respectively) (Figure 5). The rate of growth of the AV had an AUC of 0.90 (95% CI, 0.76–1.0) and a cut-off value of ≤ 0.24 mm/week had a sensitivity of 80% and specificity of 100% for diagnosing CoAo.

DISCUSSION

This study shows, firstly, that although the correct diagnosis of CoAo still represents a major challenge

in fetal life, the degree of accuracy may be improved by means of combining size-based cardiac parameters with gestational age at diagnosis. Among fetuses with cardiac asymmetry, these quantitative fetal parameters may help to differentiate those that will prove postnatally to have CoAo from normal neonates. Secondly, despite the potential for progression of this cardiac disease²³, the diagnosis may be accurately established even in the mid-second trimester, but follow-up scans may further increase the degree of certainty. Thirdly, the high number of false-positive diagnoses associated with this condition in fetal life may also be significantly reduced by means of our multiparametric method for estimating risk, particularly in the subgroup of fetuses suspected of having CoAo at a more advanced gestational age for which there is typically a greater proportion of false-positive cases, since cardiac asymmetry may also be found in normal fetuses in the third trimester^{3,24}.

Longitudinal follow-up during pregnancy may also lead to an improvement in specificity in the subgroup of fetuses suspected of having CoAo at an early stage and, indeed, a rate of growth of the AV of ≤ 0.24 mm/week was shown to have a sensitivity of 80% and specificity of 100% in the diagnosis of CoAo. This is of paramount importance for parental counseling, providing valuable information that is relevant in the decision-making process. In fact, a large number of fetal diagnoses of CoAo are false-positives^{1,3,9,15}, and the true risk of CoAo may be more accurately established by application of this scoring system, reducing unnecessary costs and anxiety for the parents and potentially lowering the risk of termination of normal fetuses.

Our four-criteria scoring system includes three cardiac measurements (Z-score of the AAO and of the aortic isthmus in the 3VT view, and the PV/AV ratio), together with gestational age at diagnosis. These markers were shown to have the best balance between sensitivity and specificity for the diagnosis of CoAo in fetuses with isolated cardiac asymmetry. They are also easy to evaluate in experienced hands, are usually included in the echocardiographic evaluation of fetuses diagnosed with most types of CHD (specifically in right and left heart lesions) and have good inter- and intraobserver reproducibility¹⁵. Moreover, they are objective measurements and are less prone to error than the subjective and difficult assessment of the morphology of the aortic arch with two-, three- or four-dimensional sonography, evaluation of the isthmus-ductal angle or analysis of flow disturbances with color Doppler ultrasound, which have also been proposed as predictive parameters^{1,15,25,26}. Furthermore, our study confirms the usefulness of Z-scores for the evaluation of CHD in fetal life.

Our results also confirm that most prenatally detectable cases of CoAo are associated with abnormal growth of the ascending aorta and transverse arch, resulting in a variable degree of hypoplasia of the aortic arch¹³. Therefore, assessment of the whole aortic arch is important whenever CoAo is suspected in a fetus. Despite the high incidence of this complex form of CoAo, which was present in up

to 84% of our patients with proven CoAo, the operative mortality in our series (2/40, 5%) was in agreement with that reported (3–6%) by the European Association for Cardio-thoracic Surgery in the period 2003–2011²⁷.

It has been postulated that PLSVC may increase the likelihood of CoAo^{14,28}. In our series the incidence of PLSVC was quite similar in fetuses proved to have CoAo and in normal neonates and did not help to distinguish true- from false-positive cases. Our results are in agreement with those of previous series^{15,22} and confirm that this venous abnormality may induce cardiac asymmetry due to relative volume overload in the right heart, leading to false-positive diagnosis of CoAo²².

We acknowledge three main limitations in our study including, first, its retrospective nature. However, it was based on detailed and prospectively collected data. Second, this study was not designed to evaluate the performance of a fetal cardiac screening program but to assess the feasibility of fetal echocardiography for diagnosing CoAo. Third, we are well aware that it will be necessary to validate our results in future studies and to explore the performance of our scoring system in fetuses with abnormal karyotypes and with cardiac asymmetry associated with different types of major CHD, in which the test proposed in this paper has not been carried out. However, the scoring system we provide is robust enough for improving the diagnosis of CoAo in the difficult and common scenario of isolated cardiac disproportion seen in the second half of pregnancy, given the sample size (one of the largest series of fetuses with suspected CoAo reported by a single center) and its homogeneity (only chromosomally normal fetuses with isolated cardiac asymmetry were studied).

REFERENCES

1. Sharland G, Chan K, Allan L. Coarctation of the aorta: difficulties in prenatal diagnosis. *Br Heart J* 1994; 71: 70–75.
2. Rosenthal E. Coarctation of the aorta from fetus to adult: curable condition or life long disease process? *Heart* 2005; 91: 1495–1502.
3. Brown D, Durfee S, Hornberger L. Ventricular discrepancy as a sonographic sign of coarctation of the fetal aorta. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 95–99.
4. Garne E, Stoll C, Clementi M; Euroscan Group. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 386–391.
5. Galindo A, Herraiz I, Escribano D, Lora D, Melchor JC, de la Cruz J. Prenatal detection of congenital heart defects: a survey on clinical practice in Spain. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 287–295.
6. Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F33–F35.
7. Mellander M, Sunnegardh J. Failure to diagnose critical heart malformation in newborns before discharge: an increasing problem? *Acta Paediatr* 2006; 95: 407–413.
8. Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002; 87: 67–69.
9. Jung E, Won H, Lee P, Kim A, Park I. Clinical implication of isolated right dominant heart in the fetus. *Prenat Diagn* 2007; 27: 695–698.

Fetal coarctation of aorta

305

10. Kirk J, Comstock C, Lee W, Smith R, Riggs T, Weinhouse E. Fetal cardiac asymmetry: a marker for congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 189–192.
11. Allan L, Chita S, Anderson R, Fagg N, Crawford D, Tynan M. Coarctation of the aorta in prenatal life: an echocardiographic, anatomical, and functional study. *Br Heart J* 1988; 59: 356–360.
12. Slodki M, Rychik J, Moszura T, Janiak K, Respondek-Liberska M. Measurement of the great vessels in the mediastinum could help distinguish true from false-positive coarctation of the aorta in the third trimester. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 1313–1317.
13. Hornberger L, Sahn D, Kleinman C, Copel J, Silverman N. Antenatal diagnosis of coarctation of the aorta: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 417–423.
14. Stos B, Le Bidois J, Fermont L, Bonnet D. Is antenatal diagnosis of coarctation of the aorta possible? *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007; 100: 428–432.
15. Matsui H, Mellander M, Roughton M, Jicinska H, Gardiner H. Morphological and physiological predictors of fetal aortic coarctation. *Circulation* 2008; 118: 1793–1801.
16. Hess DB, Flaker G, Aggarwal KB, Buchheit LC, Hess LW. Fetal cardiac imaging. In *Fetal Echocardiography*, Hess DB, Hess LW (eds). Appleton & Lange: Stamford, CT, USA, 1999; 149–194.
17. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak PJ, Van Der Veld M. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 803–810.
18. Pasquini L, Mellander M, Seale A, Matsui H, Roughton M, Ho SY, Gardiner HM. Z-scores of the fetal aortic isthmus and duct: an aid to assessing arch hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 628–633.
19. Schneider C, McCrindle BW, Carvalho JS, Hornberger L, McCarthy KP, Daubeney PEF. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 599–605.
20. DeVore GR. The use of Z-scores in the analysis of fetal cardiac dimensions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 596–598.
21. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 922–934.
22. Head C, Jowett V, Sharland G, Simpson J. Timing of presentation and postnatal outcome of infants suspected of having coarctation of the aorta during fetal life. *Heart* 2005; 91: 1070–1074.
23. Trines J, Hornberger LK. Evolution of heart disease in utero *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 287–298.
24. Sharland GK, Allan LD. Normal fetal cardiac measurements derived by cross-sectional echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 175–181.
25. Rizzo G, Arduini D, Capponi A. Use of 4-dimensional sonography in the measurement of fetal great vessels in mediastinum to distinguish true- from false-positive coarctation of the aorta. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 325–326.
26. Quarello ER, Ville Y, Carvalho JS. The aortic isthmus–ductal angle: a novel measurement to diagnose fetal aortic coarctation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 262–263.
27. European Association for Cardio-thoracic Surgery website. Available at: <http://www.eactscongenitaldb.org/db/public-reports.py?fnc=r42&dbname=database>. [Accessed Jan. 30, 2012].
28. Quarello E, Stos B, Fermont L. Prenatal diagnosis of aorta coarctations. *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39: 442–453.

5.2. SEGUNDO ARTÍCULO (A2)

Utilidad de un *score* multiparamétrico edad gestacional-específico para la predicción de coartación de aorta.

Referencia: E. Gómez Montes, I. Herráiz, P.I. Gómez Arriaga, D. Escribano, A. Mendoza, A. Galindo. Gestational age-specific scoring systems for the prediction of coarctation of the aorta. *Prenat Diagn* 2014 Dec; 34(12): 1198-206.

DOI: 10.1002/pd.4452

ISSN: 0197-3851. **Online ISSN:** 1097-0223

Tipo de estudio: observacional, comparativo, retrospectivo

Estado: publicado

Factor de impacto: 2.514 (Journal Citation Report).

Categoría: OBSTETRICS & GYNECOLOGY

Posición: 18/78 (Q1) (Journal Citation Report)

RESUMEN DEL SEGUNDO ARTÍCULO (A2)

Título

Utilidad de un *score* multiparamétrico edad gestacional-específico para la predicción de la coartación de aorta.

Hipótesis

El empleo de un *score* multiparamétrico global incluyendo tres parámetros ecocardiográficos y la EG en el momento del diagnóstico, puede ayudar a estratificar el riesgo de tener una CoAo en fetos con asimetría cardíaca (con dominancia derecha) simple y aislada⁹¹. Sin embargo, su rendimiento es diferente dependiendo de la EG al diagnóstico, permitiendo una mejor discriminación entre fetos sanos y coartados más allá de la semana 28 de gestación.

Objetivo

Analizar, de manera independiente, las características ecocardiográficas de los fetos con sospecha de CoAo ≤ 28 semanas (grupo de diagnóstico precoz) y > 28 semanas (grupo de diagnóstico tardío) y evaluar el rendimiento de un *score*-EG específico para el diagnóstico de la CoAo, más simple que el *score* global, que incluya dos parámetros como máximo.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, llevado a cabo en un centro terciario de referencia. Recogimos todos aquellos fetos sometidos a una ecocardiografía prenatal por asimetría cardíaca entre 2003 y 2013. El diagnóstico de asimetría cardíaca se confirmó en el estudio ecocardiográfico, y su diagnóstico, tanto en el grupo de diagnóstico precoz como tardío, se basó en la valoración subjetiva del corte de “4 cámaras” y tractos de salida, de manera que la anchura del ventrículo izquierdo y/o de la AoAs fueran menores que sus homólogos derechos. Sólo se incluyeron aquellos casos de fetos nacidos vivos, con crecimiento intrauterino normal en los que se sospechaba la existencia de una CoAo simple y con seguimiento posnatal completo. Por lo tanto, se excluyeron aquellos casos con CIV, probablemente en el contexto de una obstrucción del arco aórtico con CIV mal alineada. Se incluyeron también aquellos pacientes con anomalías extracardíacas que no interferirían en el manejo posnatal convencional de la CoAo. Se consideraron también en el estudio cinco fetos en los que se realizó un estudio ecocardiográfico por la existencia de anomalías extracardíacas detectadas en estudios ecográficos rutinarios y en los que se observó una asimetría cardíaca en el examen cardíaco. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro Hospital.

Los exámenes ecográficos fetales incluyeron un estudio estructural extracardíaco y una ecocardiografía completa^{85,86}. La metodología para la realización de las mediciones ecocardiográficas se ha descrito en la publicación previa⁹¹. Estas mediciones y el cálculo de los cocientes entre las estructuras cardíacas derechas e izquierdas (VT/VM, AP/AAo y TP/AoAs) fueron llevadas a

cabo durante el estudio diagnóstico ecocardiográfico. El cálculo de los z-scores de las dimensiones cardíacas se realizó empleando las tablas publicadas en la literatura para ello^{46,50,87}. Para el cálculo de los z-scores se empleó la EG siempre y cuando estuvieran disponibles los datos de la ecografía del primer trimestre. En el resto de los casos, se utilizó la longitud femoral (3 casos) para dichos cálculos. También se recogieron datos respecto a la apariencia subjetiva del arco aórtico (hipoplasia difusa de todo el arco aórtico desde la AoAs hasta el istmo distal o no), la PVCSI y parámetros funcionales tales como la valoración mediante Doppler color del flujo en el arco aórtico (anterógrado vs. mixto con flujo anterógrado y revertido dependiente del ductus arterioso) y del flujo a nivel del foramen oval. Definimos flujo “mixto” a nivel del arco aórtico cuando ambos componentes, flujo anterógrado y flujo ductus-dependiente, contribuyen de manera más o menos equitativa al relleno del arco. Rellenos revertidos de menor cuantía fueron calificados como flujo anterógrado. Se consideró flujo “bidireccional” a nivel del foramen oval cuando la cantidad del cortocircuito izquierda-derecha fue igual o superior al de derecha-izquierda.

Se realizó una valoración longitudinal del crecimiento de las diferentes estructuras cardíacas entre la primera y la última ecocardiografía antes del parto. En todos los casos el intervalo entre ambos estudios fue ≥ 8 semanas. La tasa de crecimiento se calculó restando la primera medida de la última y dividiendo el resultado por el número de semanas que pasaron entre los dos exámenes, obteniendo el resultado en milímetros por semana.

Se recomendó la realización de una técnica invasiva para el estudio citogenético fetal siempre y cuando además de la sospecha de la CoAo existieran

anomalías extracardíacas asociadas o factores clínicos de alto riesgo. En el resto de los casos, el estudio del cariotipo se realizó posnatalmente en función de los hallazgos clínicos. Los estudios ecográficos se realizaron por médicos especialistas en Medicina Fetal empleando equipos de alta calidad ajustados de manera apropiada, tanto en modo-B como Doppler, para el estudio cardíaco fetal. Todos los casos fueron analizados junto con un cardiólogo pediátrico. En aquellos casos que decidieron continuar con la gestación, se propuso la realización de ecocardiografías seriadas cada 4-6 semanas y se recomendó la atención perinatal en un centro terciario.

Los resultados posnatales se comprobaron a través nuestros archivos médicos. Cualquier otra información relevante fue solicitada al hospital de origen de la paciente. El manejo posnatal de estos casos fue similar a lo largo de todo el periodo de estudio y ha sido también descrita en la publicación previa⁹¹. Aquellos recién nacidos en los que la CoAo no se confirmó durante el periodo neonatal, fueron sometidos a un seguimiento cardiológico, incluyendo ecocardiografías al mes y a los 6 meses de edad con el objetivo de detectar los casos de CoAo de presentación tardía²⁹. En todos los casos supervivientes se consiguieron los datos relativos al seguimiento posnatal durante al menos 6 meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresaron como media \pm DE o n (%), a menos que se indicara lo contrario. Se compararon los diferentes parámetros ecocardiográficos en función

de los resultados posnatales (confirmación posnatal de CoAo vs. falsos positivos) en los dos grupos de estudio: aquellos con sospecha de CoAo ≤ 28 semanas (grupo de diagnóstico precoz) y aquellos con sospecha de CoAo > 28 semanas (grupo de diagnóstico tardío). Este punto de corte de EG fue elegido basándonos en los resultados de nuestro estudio previo, en el que observamos que este punto de corte era el que tenía un mejor balance entre sensibilidad y especificidad y, por tanto, un mayor rendimiento predictivo⁹¹. El crecimiento de las principales dimensiones cardíacas en cada grupo de estudio se ha representado mediante diagramas de caja. Las diferencias respecto a las variables categóricas fueron analizadas mediante la prueba chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher y para las variables continuas a través de la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según lo apropiado en cada caso. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de regresión logística sobre los parámetros que resultaron ser los más discriminativos en el análisis univariable con el objetivo de valorar su interdependencia y seleccionar la mejor combinación de predictores en ambos grupos de estudio. A partir de las curvas ROC (receiver-operating curves) de los parámetros seleccionados por regresión, escogimos el punto de corte óptimo (con mejor balance entre sensibilidad y especificidad) de cada uno de ellos y calculamos los LR (positivos y negativos) correspondientes a cada uno de estos puntos de corte. Basándonos en estos LR, desarrollamos los *scores* para la predicción prenatal de la CoAo. Con el objetivo de construir un modelo simple y preciso, limitamos a dos el número máximo de parámetros incluidos en el *score*, y seleccionamos la combinación de pares de variables con mejor rendimiento diagnóstico para cada grupo de estudio. Los resultados obtenidos con estos nuevos *scores*-EG específicos fueron comparados

con los conseguidos aplicando nuestro *score* multiparamétrico global previamente publicado⁹¹. El grado de significación “*p*” se calculó de manera bilateral y el criterio para establecer la significación estadística fue la existencia de un valor de $p < 0.05$. Se analizaron los datos mediante el programa SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Resultados

Durante el periodo de estudio, se sospechó la existencia de una CoAo en 173 fetos. Se realizó estudio de cariotipo fetal en 62 casos (36%) y se excluyeron del análisis final 58 de los 173 fetos. En la **Figura 1-A2** se resume el resultado de la población total y los motivos de exclusión.

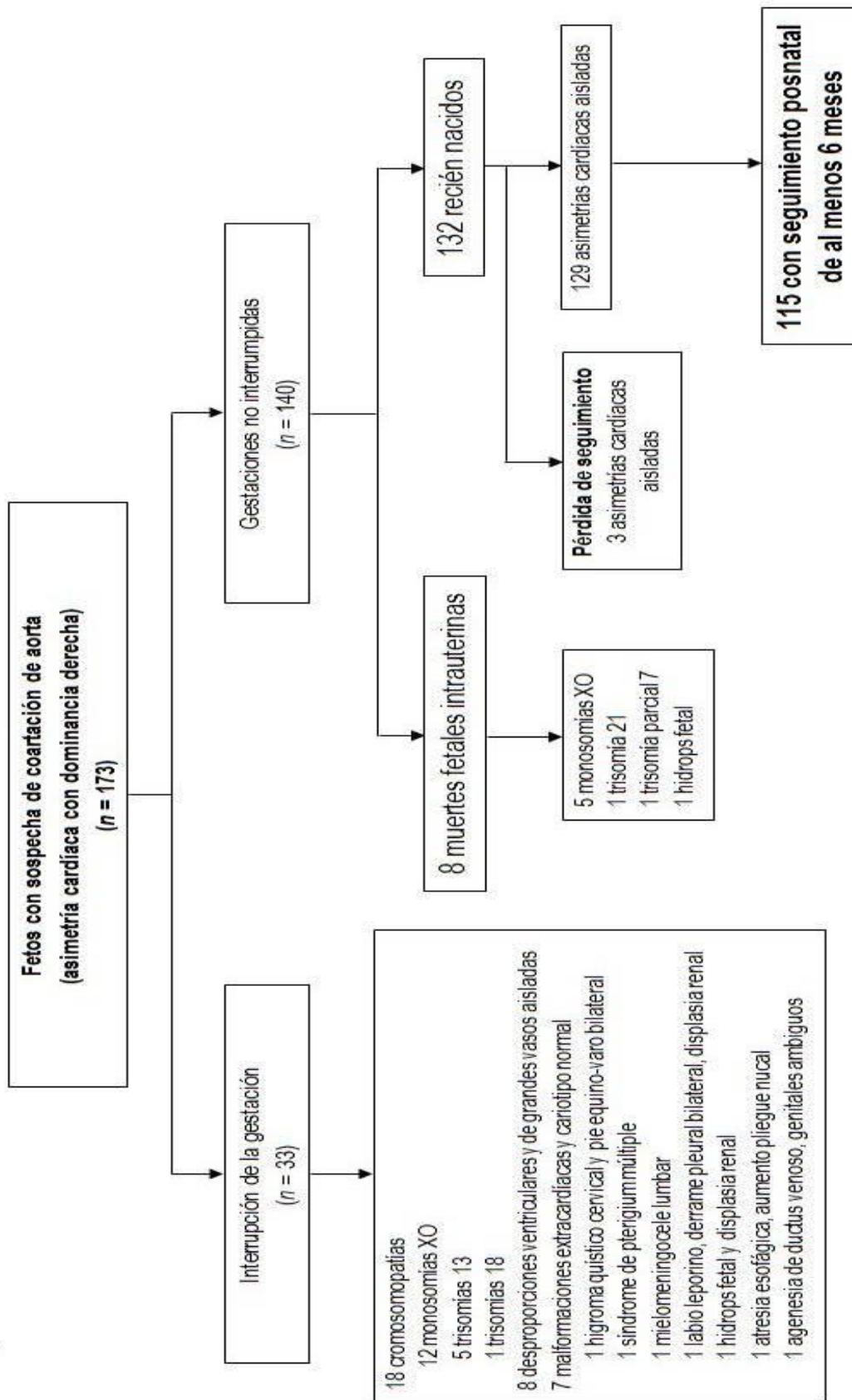


Figura 1-A2. Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección de los fetos con sospecha de coartación de aorta.

El grupo de estudio final estuvo formado por 115 fetos nacidos vivos con cariotipo normal. Sus características más importantes se representan en la **Tabla 1-A2**. Los resultados de los primeros 85 casos se publicaron en el trabajo previo⁹¹.

Variable	Valor
Población de estudio, n	115
EG media al diagnóstico de la asimetría cardíaca, semanas (DE, rango)	27.7 (6.5, 16 – 38)
Diagnóstico en ecografía de semana 19-22, n (%)	41 (35.7)
Diagnóstico en ecografía de semana 32-36, n (%)	41 (35.7)
Ecocardiografía por TN aumentada	8 (7.0)
Otros*	25 (21.7)
Características del diagnóstico prenatal, n (%)	
<i>Pacientes remitidas de otros centros</i>	86 (74.8)
Sospecha de asimetría cardíaca	79
Sospecha de asimetría cardíaca y antecedentes médicos	2
Sospecha de anomalía extracardíaca	4
Sospecha de anomalía extracardíaca y antecedentes médicos	1
<i>Pacientes inicialmente atendidas en nuestro centro</i>	29 (25.2)
Sospecha de asimetría cardíaca	29
Tipo de gestación, n (%)	
Única	115 (100)
Otras anomalías cardíacas menores, n (%)	12 (10.4)
Persistencia de vena cava superior izquierda	12
Anomalías extracardíacas, n (%)	17 (14.8)
Arteria umbilical única	4
Atresia de esófago	2
Pielectasia bilateral	3
Quiste de plexos coroideos	1
Agenesia de ductus venoso	1
Persistencia de vena umbilical derecha (variante intrahepática)	1
Riñón ectópico (pélvico)	1
Quiste de cordón umbilical	1
Hemorragia cerebelar	1
Pies equino-varos bilaterales	1
Huesos largos cortos	1
EG media al nacimiento, semanas (DE, rango)	38.7 (1.4, 34 – 41)
Peso medio al nacimiento, g (DE, rango)	3204.0 (515.2, 1780 – 4650)

Tabla 1-A2. Características prenatales de la población de estudio. DE: desviación estándar, EG: edad gestacional. *, Ecografías generalmente solicitadas por la paciente, la mayoría alrededor de la semana 28.

En 52 recién nacidos (45%) se confirmó posnatalmente la existencia de la CoAo, siendo excluida en los 63 casos restantes. La mayoría de los pacientes (49/52, 94.2%) fueron sometidos a corrección quirúrgica, que fue llevada a cabo a una edad media de 13.0 ± 13.9 días (mediana 9 días, rango 4-72). Un neonato falleció a los 9 días de vida, antes de ser sometido a intervención quirúrgica, debido a una atrofia muscular espinal tipo I confirmada en el estudio postmortem, y dos pacientes, que en el momento de la redacción del trabajo tenían 3 años y 8 meses de edad, no habían sido sometidos aún a corrección quirúrgica. La mayoría de los pacientes están vivos (49/51, 96%), y dos neonatos fallecieron en el postoperatorio inmediato, como consecuencia de un fallo cardíaco refractario a drogas vasoactivas. La duración media del seguimiento posnatal fue de 47.0 ± 29.6 meses (mediana 40.7 meses, rango 6.3-112.8 meses).

PREDICCIÓN PRENATAL EN EL PRIMER ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO (DIAGNÓSTICO PRECOZ Y DIAGNÓSTICO TARDÍO)

No encontramos diferencias significativas respecto a los parámetros cardíacos en fetos con CoAo confirmada en función de la EG en el momento del diagnóstico de la asimetría cardíaca. Sin embargo, los casos falsos positivos de diagnóstico tardío tuvieron *z-scores* del istmo aórtico, tanto en corte 3VT como en el sagital, significativamente menores que los falsos positivos de diagnóstico precoz (-1.6 vs. -1, $p = 0.044$ y -1.4 vs. -0.7, $p = 0.024$, respectivamente).

GRUPO DE DIAGNÓSTICO PRECOZ

Los hallazgos ecocardiográficos en los 57 fetos de este grupo de estudio en función de su resultado posnatal se representan en la **Tabla 2-A2**.

Variable	Normal (n = 14)	Coartación de aorta (n = 43)	Diferencia medias (IC 95%)	P
Características morfológicas				
<u>Tractos de entrada</u>				
Z-score válvula tricúspide	0.1 (1.0)	0.4 (1.1)	-0.3 (-0.9 – 0.4)	0.397
z-score válvula mitral	-1.2 (1.1)	-2.7 (1.5)	1.5 (0.6 – 2.4)	0.001
Válvula tricúspide/válvula mitral	1.3 (0.2)	1.5 (0.3)	-0.2 (-0.4 – -0.1)	0.002
<u>Tractos de salida</u>				
Z-score anillo pulmonar	0.8 (1.1)	1.4 (1.1)	-0.6 (-1.3 – -0.1)	0.069
z-score anillo aórtico	-0.7 (1.5)	-2.1 (1.5)	1.4 (0.4 – 2.3)	0.004
Anillo pulmonar/anillo aórtico ratio	1.5 (0.4)	1.9 (0.4)	-0.4 (-0.6 – -0.1)	0.002
Z-score tronco pulmonar	0.9 (1.4)	1.2 (1.0)	-0.3 (-1.0 – -0.4)	0.357
z-score aorta ascendente	-0.8 (0.9)	-2.4 (1.5)	1.6 (0.9 – 2.3)	<0.001
Tronco pulmonar/ aorta ascendente	1.5 (0.4)	1.9 (0.4)	-0.4 (-0.7 – -0.2)	0.002
<u>Arco aórtico</u>				
z-score istmo (corte 3VT)	-1.0 (0.9)	-2.5 (1.0)	1.5 (0.9 – 2.2)	<0.001
z-score istmo (corte sagital)	-0.7 (0.7)	-2.1 (1.4)	1.4 (0.5 – 2.4)	0.005
Arco aórtico hipoplásico, n (%)	4/14 (28.6)	37/41 (90.2)		<0.001
<u>Otros</u>				
Z-score ductus arterioso	1.0 (0.7)	0.9 (1.0)	0.1 (-0.7 – 0.8)	0.874
Istmo/ductus arterioso	0.7 (0.2)	0.6 (0.1)	0.1 (0.0 – 0.3)	0.014
Persistencia vena cava superior izquierda, n (%)	3/14 (21.4)	5/43 (11.6)		0.303
Características funcionales				
Flujo mixto o revertido en arco aórtico*, n (%)	0/14 (0)	11/41 (2.4)		0.745
Flujo bidireccional en foramen oval, n (%)	1/14 (7.1)	5/35 (14.3)		0.441

TABLA 2-A2. Hallazgos ecocardiográficos prenatales de la población de estudio según el resultado posnatal (normal vs coartación de aorta) en el grupo de diagnóstico precoz. Los resultados cuantitativos están expresados como media (desviación estándar); 3VT: 3 vasos-tráquea; * flujo mixto en el arco aórtico con componente anterógrado y retrógrado. Valores en negrita = estadísticamente significativos.

Los fetos con CoAo confirmada ($n = 43$) tuvieron *z-scores* de la VM, AAO, AoAs y del istmo aórtico significativamente más pequeños, con cocientes istmo/ductus arterioso también menores respecto a los fetos sanos. De manera similar, los cocientes VT/VM, AP/AAo y TP/AoAs fueron mayores y hubo más casos de hipoplasia subjetiva del arco aórtico en fetos con CoAo confirmada posnatalmente que en fetos sanos. Aplicando sobre estos parámetros un análisis multivariable, los parámetros seleccionados como más predictivos de la CoAo fueron: el *z-score* de la AoAs, el *z-score* del istmo aórtico en ambos planos, y los cocientes VT/VM y TP/AoAs. Sus respectivos puntos de corte con el mejor rendimiento predictivo y los LR para su presencia (LR positivo) o ausencia (LR negativo) se muestran en la **Tabla 3-A2**.

EG al diagnóstico	Punto de corte	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	LR (+) (IC 95%)	LR (-) (IC 95%)
Diagnóstico precoz (≤ 28 semanas)					
Z-score aorta ascendente	≤ -1.1	86 (72 – 93)	77 (50 – 92)	3.7 (1.4 – 11.4)	0.2 (0.1 – 0.6)
Z-score istmo aórtico (3VT)	≤ -1.2	97 (84 – 99)	75 (47 – 91)	3.9 (1.6 – 11.2)	0.04 (0.01 – 0.3)
Z-score istmo aórtico (corte sagital)	≤ -1.3	73 (54 – 86)	80 (49 – 94)	3.7 (1.1 – 15.1)	0.3 (0.2 – 0.9)
Válvula tricúspide/válvula mitral	≥ 1.27	78 (63 – 88)	57 (33 – 79)	1.8 (0.9 – 4.1)	0.4 (0.2 – 1.2)
Tronco pulmonar/ aorta ascendente	≥ 1.46	85 (72 – 93)	62 (36 – 82)	2.2 (1.1 – 5.3)	0.2 (0.1 – 0.8)
Diagnóstico tardío (>28 semanas)					
Válvula tricúspide/Válvula mitral	≥ 1.48	67 (35 – 88)	71 (57 – 82)	2.3 (0.8 – 4.8)	0.5 (0.2 – 1.1)
Tronco pulmonar/ aorta ascendente	≥ 1.85	88 (53 – 98)	76 (61 – 86)	3.6 (1.4 – 6.9)	0.2 (0.03 – 0.8)

Tabla 3-A2. Puntos de corte óptimos, precisión diagnóstica y likelihood ratios de los parámetros ecocardiográficos prenatales con mejores resultados predictivos de coartación de aorta, seleccionados mediante análisis multivariable en el grupo de diagnóstico precoz y tardío. LR: likelihood ratio, LR (+): likelihood ratio positivo, LR (-): likelihood ratio negativo, 3VT: 3 vasos y tráquea.

Teniendo en cuenta que en este grupo la odds pre-test para la CoAo fue de 3.1 (43/14), pudimos estimar la probabilidad post-test de la CoAo aplicando los LR de cada uno de los parámetros considerados individualmente y en combinaciones de dos en dos. El AUC de cada uno de los posibles scores se representa en la **Tabla 4-A2**. La combinación con la mejor AUC fue la formada por el z-score de la AoAs y del istmo aórtico (corte 3VT).

Combinación de predictores	AUC (IC 95%)	p	Especificidad % (IC 95%) para 10% FN	Sensibilidad % (IC 95%) para 10% FP
Score EG-específico				
<i>Dos parámetros</i>				
z-score AoAs + z-score istmo (corte sagital)	0.88 (0.72 – 1.00)	0.001	78 (45 – 94)	60 (41 – 77)
z-score AoAs + z-score istmo (corte 3VT)	0.98 (0.94 – 1.00)	<0.001	91 (62 – 98)	91 (76 – 97)
z-score AoAs + VT/VM	0.85 (0.71 – 0.99)	<0.001	69 (42 – 87)	44 (29 – 59)
z-score AoAs + TP/AoAs	0.87 (0.76 – 0.99)	<0.001	62 (36 – 82)	78 (63 – 88)
z-score istmo (corte sagital) + z-score istmo (corte 3VT)	0.97 (0.91 – 1.00)	<0.001	89 (57 – 98)	86 (65 – 95)
z-score istmo (corte sagital) + VT/VM	0.82 (0.63 – 1.00)	0.003	70 (40 – 89)	23 (11 – 42)
z-score istmo (corte sagital) + TP/AoAs	0.85 (0.72 – 0.98)	0.002	44 (19 – 73)	68 (48 – 83)
z-score istmo (corte 3VT) + VT/VM	0.94 (0.84 – 1.00)	<0.001	83 (55 – 95)	87 (71 – 95)
z-score istmo (corte 3VT) + TP/AoAs	0.89 (0.75 – 1.00)	<0.001	82 (52 – 95)	48 (32 – 65)
VT/VM + TP/AoAs	0.82 (0.67 – 0.96)	0.001	54 (29 – 77)	44 (29 – 59)
<i>Un parámetro</i>				
z-score AoAs	0.81 (0.67 – 0.96)	0.001	54 (29 – 77)	36 (23 – 51)
z-score istmo (corte sagital)	0.77 (0.59 – 0.94)	0.015	30 (11 – 60)	38 (22 – 57)
z-score istmo (corte 3VT)	0.86 (0.71 – 1.00)	<0.001	75 (47 – 91)	41 (26 – 58)
VT/VM	0.67 (0.50 – 0.85)	0.056	29 (12 – 55)	18 (9 – 32)
TP/AoAs	0.74 (0.56 – 0.91)	0.011	46 (23 – 71)	22 (12 – 37)
Score multiparamétrico global				
GA + z-score AoAs + z-score istmo (corte 3VT) + AP/AAo	0.85 (0.73 – 0.98)	<0.001	64 (39 – 84)	40 (26 – 54)

Tabla 4-A2. Precisión diagnóstica de los parámetros ecocardiográficos seleccionados mediante regresión logística en el grupo de diagnóstico precoz combinándolos por parejas y considerados individualmente, y precisión de nuestro score previo global⁹¹ aplicado a este grupo de estudio (diagnóstico precoz). AAo: anillo aórtico, AoAs: aorta ascendente, AP: anillo pulmonar, AUC: área bajo la curva ROC, corte 3VT: corte de 3 vasos y tráquea, EG: edad gestacional, FN: tasa de falsos negativos, FP: tasa de falsos positivos, TP: tronco pulmonar, VM: válvula mitral, VT: válvula tricúspide. Valor en negrita = mejor AUC.

Empleando este score biparamétrico [z-score de la AoAs y del istmo aórtico (corte 3VT)], la odds post-test de la CoAo de un feto con asimetría cardíaca detectada ≤ 28 semanas y con ambos parámetros presentes es:

$$\text{Odds post-test} = \text{Odds pre-test} \times \text{LR}_1 \times \text{LR}_2 = 3.1 \times 3.7 \times 3.9 = 44.7$$

y la probabilidad post-test de la CoAo resultante es:

$$\text{Probabilidad post-test (\%)} = [\text{Odds post-test} / (\text{odds post-test} + 1)] \times 100 =$$

$$= [44.7/45.7] \times 100 = 97.9\%$$

Sin embargo, si ambas variables están ausentes, la odds post-test de la CoAo es:

$$3.1 \times 0.2 \times 0.004 = 0.02$$

y la probabilidad post-test de la CoAo (%) es:

$$[0.02/1.02] \times 100 = 2.0\%$$

La mediana (rango) de la probabilidad de la CoAo en fetos con CoAo confirmada fue de 97.8% (31.5-97.8%); mientras que en los fetos sanos fue de 2.4% (2.4-70.7%) ($p < 0.001$). El punto de corte de la probabilidad post-test de la CoAo asociado a una máxima sensibilidad y obtenido a partir de las curvas ROC fue el 31% [sensibilidad 100% (IC 95%, 89-100%), especificidad 64% (IC 95%, 35-85%), valor predictivo negativo 100% (IC 95%, 65-100%), y valor predictivo positivo 89% (IC 95%, 75-96%)]. El punto de corte con la máxima especificidad fue el 71%, cuyos valores respectivos fueron 88% (IC 95%, 72-95%), 100% (IC 95%, 74-100%), 73%

(IC 95%, 48-89%) y 100% (IC 95%, 88-100%). En la zona “intermedia” entre estos dos puntos de corte, hubo 8 fetos (14%) distribuidos igualmente en falsos y verdaderos positivos para la CoAo.

GRUPO DE DIAGNÓSTICO TARDÍO

Los hallazgos ecocardiográficos en los 58 fetos de este grupo de estudio en función de su resultado posnatal, se muestran en la **Tabla 5-A2**. Los parámetros seleccionados tras la aplicación del análisis multivariable fueron los cocientes VT/VM y TP/AoAs. Sus respectivos puntos de corte con el mejor rendimiento predictivo y los LR para su presencia (LR positivo) o ausencia (LR negativo) se muestran en la **Tabla 3-A2**. A partir de la odds pre-test para la CoAo, que en el grupo de diagnóstico tardío fue de 0.2 (9/49), pudimos estimar la probabilidad post-test de la CoAo aplicando los LR de cada uno de los parámetros considerados individualmente y en combinación. El AUC de cada uno de los posibles *scores* se representa en la **Tabla 6-A2**. La combinación del cociente VT/VM con el cociente TP/AoAs obtuvo la mejor AUC.

Variable	Normal (n = 49)	Coartación de aorta (n = 9)	Diferencia medias (IC 95%)	P
Características morfológicas				
<u>Tractos de entrada</u>				
Z-score válvula tricúspide	0.4 (1.1)	1.1 (1.2)	-0.7 (-1.5 - 0.1)	0.088
Z-score válvula mitral	-1.3 (1.0)	-1.6 (1.5)	0.3 (-0.5 - 1.1)	0.462
Válvula tricúspide/válvula mitral	1.4 (0.2)	1.6 (0.3)	-0.2 (-0.4 - 0.0)	0.015
<u>Tractos de salida</u>				
Z-score anillo pulmonar	1.0 (1.2)	1.9 (1.1)	-0.9 (-1.8 - 0.1)	0.065
Z-score anillo aórtico	-0.6 (1.3)	-1.9 (1.5)	1.3 (0.3 - 2.3)	0.014
Anillo pulmonar/anillo aórtico	1.5 (0.3)	1.9 (0.5)	-0.4 (-0.6 - -0.2)	0.002
Z-score tronco pulmonar	1.0 (1.0)	1.7 (0.7)	-0.7 (-1.5 - 0.0)	0.053
Z-score aorta ascendente	-0.8 (1.2)	-2.1 (1.6)	1.3 (0.4 - 2.3)	0.008
Tronco pulmonar/aorta ascendente	1.6 (0.3)	2.1 (0.5)	-0.5 (-0.8 - -0.2)	0.008
<u>Arco aórtico</u>				
Z-score istmo (corte 3VT)	-1.6 (1.2)	-2.5 (1.0)	0.9 (-0.1 - 1.9)	0.092
Z-score istmo (corte sagital)	-1.5 (0.8)	-2.6 (1.4)	1.1 (-0.1 - 2.4)	0.079
Arco aórtico hipoplásico, n (%)	18/43 (41.9)	6/7 (85.7)		0.039
<u>Otros</u>				
Z-score ductus arterioso	0.4 (1.5)	1.4 (1.0)	-1.0 (-2.7 - 0.6)	0.243
Istmo/ductus arterioso	0.7 (0.3)	0.5 (0.1)	0.2 (0.0 - 0.4)	0.118
Persistencia vena cava superior izquierda, n (%)	3/49 (6.1)	1/9 (11.1)		0.501
Características funcionales				
Flujo mixto o revertido en arco aórtico*, n (%)	7/47 (14.9)	1/7 (14.3)		0.725
Flujo bidireccional en foramen oval, n (%)	3/36 (8.3)	2/5 (40)		0.104

TABLA 5-A2. Hallazgos ecográficos prenatales de la población de estudio según el resultado posnatal (normal vs coartación de aorta) en el grupo de diagnóstico tardío. Los resultados cuantitativos están expresados como media (desviación estándar); 3VT: 3 vasos-tráquea; * flujo mixto en el arco aórtico con componente anterógrado y retrógrado. Valores en negrita = estadísticamente significativos.

Combinación de predictores	AUC (IC 95%)	p	Especificidad % (IC 95%) para 10% FN	Sensibilidad % (IC 95%) para 10% FP
Score EG-específico				
<i>Dos parámetros</i>				
VT/VM + TP/AoAs	0.84 (0.67 – 1.00)	0.002	43 (30 – 58)	63 (31 – 86)
<i>Un parámetro</i>				
TP/AoAs	0.82 (0.66 – 0.97)	0.005	60 (45 – 73)	38 (14 – 69)
VT/VM	0.69 (0.49 – 0.88)	0.076	21 (12 – 34)	22 (6 – 55)
Score multiparamétrico global				
GA + z-score AoAs + z-score istmo (corte 3VT) + AP/AAo	0.90 (0.83 – 0.98)	<0.001	82 (69 – 90)	44 (19 – 73)

Tabla 6-A2. Precisión diagnóstica de los parámetros ecocardiográficos seleccionados mediante regresión logística en el grupo de diagnóstico tardío combinándolos por parejas y considerados individualmente, y precisión de nuestro *score* previo global⁹¹ aplicado a este grupo de estudio (diagnóstico tardío). AAo: anillo aórtico, AoAs: aorta ascendente, AP: anillo pulmonar, AUC: área bajo la curva ROC, FN: tasa de falsos negativos, FP: tasa de falsos positivos, TP: tronco pulmonar, VM: válvula mitral, VT: válvula tricúspide, 3VT, 3 vasos-tráquea. Valor en negrita = mejor AUC.

Empleando este *score* biparamétrico (cocientes VT/VM y TP/AoAs), la odds post-test de la CoAo de un feto con asimetría cardíaca detectada en la semana 32 y con ambos parámetros presentes es:

$$\text{Odds post-test} = \text{Odds pre-test} \times \text{LR}_1 \times \text{LR}_2 = 0.2 \times 2.3 \times 3.6 = 1.6$$

y la probabilidad post-test de la CoAo resultante es:

$$\begin{aligned} \text{Probabilidad post-test (\%)} &= [\text{Odds post-test} / (\text{odds post-test} + 1)] \times 100 = \\ &= [1.6/2.6] \times 100 = 61.5\% \end{aligned}$$

Por otro lado, si ambas variables están ausentes, la odds post-test de la CoAo es:

$$0.2 \times 0.5 \times 0.2 = 0.02$$

y la probabilidad post-test de la CoAo (%) es:

$$[0.02/1.02] \times 100 = 2.0\%$$

La mediana (rango) de la probabilidad de la CoAo en fetos con CoAo confirmada fue del 62.3% (2.0-62.4%); mientras que en los fetos sanos fue del 2.0% (2.0-62.4%) ($p = 0.001$). El punto de corte de la probabilidad post-test de la CoAo asociado a una máxima sensibilidad y obtenido a partir de las curvas ROC fue el 26% [sensibilidad 88% (IC 95%, 53-98%), especificidad 77% (IC 95%, 63-87%), valor predictivo negativo 97% (IC 95%, 86-100%), y valor predictivo positivo 41% (IC 95%, 22-64%)]. El punto de corte con la máxima especificidad fue el 55%, cuyos valores respectivos fueron 63% (IC 95%, 31-86%), 91% (IC 95%, 79-96%), 93% (IC 95%, 81-98%) y 56% (IC 95%, 27-81%). En la zona “intermedia” entre estos dos puntos de corte, hubo también 8 fetos (14%) de los cuales dos fueron verdaderos positivos y 6 falsos positivos para la CoAo.

SCORE MULTIPARAMÉTRICO GLOBAL VERSUS SCORES EG-ESPECÍFICOS

En la **Figura 2-A2** se representan los diagramas de caja que muestran las distribuciones de la probabilidad post-test de la CoAo en función del resultado posnatal (fetos coartados vs. fetos sanos) obtenidas mediante la aplicación de nuestro *score* global previamente publicado⁹¹ y de los nuevos *scores*-EG específicos en cada uno de los grupos de estudio (diagnóstico precoz y tardío).

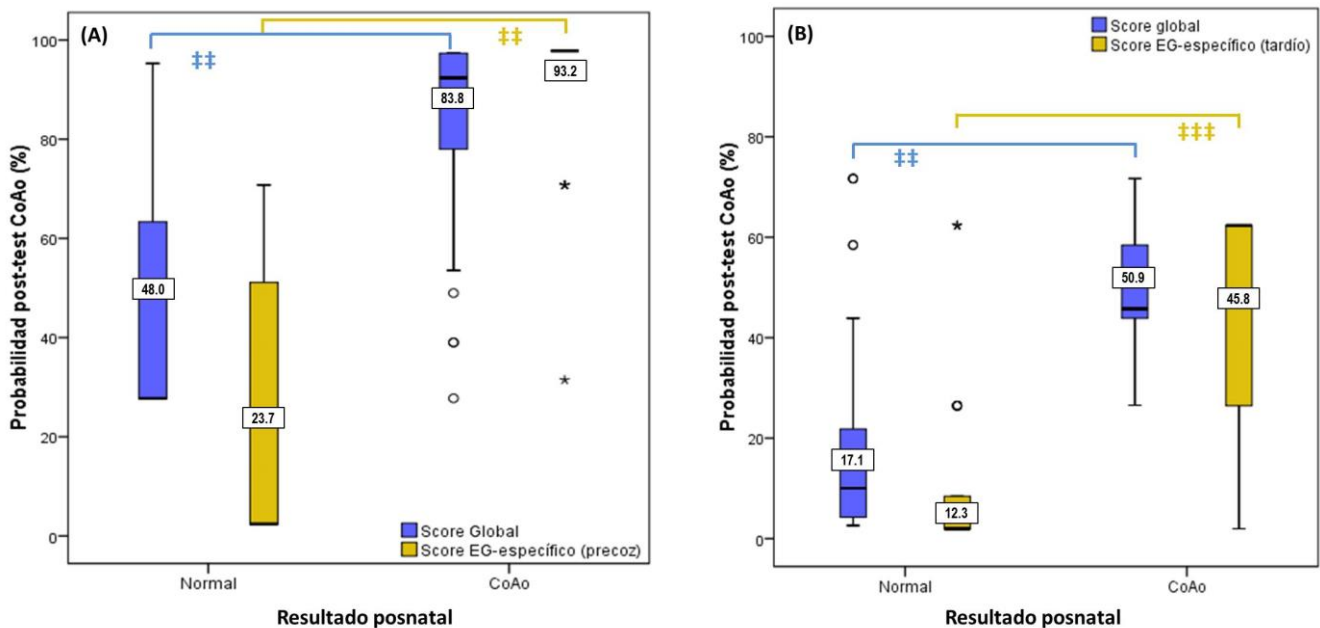


Figura 2-A2. Diagramas de caja que muestran las distribuciones de la probabilidades post-test de la coartación de aorta (CoAo) en función del resultado posnatal obtenidas mediante la aplicación de nuestro score global previo⁹¹ comparadas con aquellas calculadas aplicando los scores EG-específicos en el grupo de diagnóstico precoz (A) y tardío (B). Las líneas negras continuas horizontales en el interior de las cajas representan las medianas, mientras que las bases de cada una de las cajas representan los cuartiles tercero y primero (rango intercuartil). Las patillas que se unen a cada base del rectángulo con una línea perpendicular, corresponden al valor máximo y mínimo de la distribución que no se consideran valores anómalos. Los puntos individuales representan valores muy extremos (aquellos que se alejan del primer o del tercer cuartil una distancia superior a 1.5 veces la amplitud intercuartil). Los números dentro de los diagramas de caja representan las medias. ##, $p < 0.001$; ###, $p = 0.001$. EG: edad gestacional.

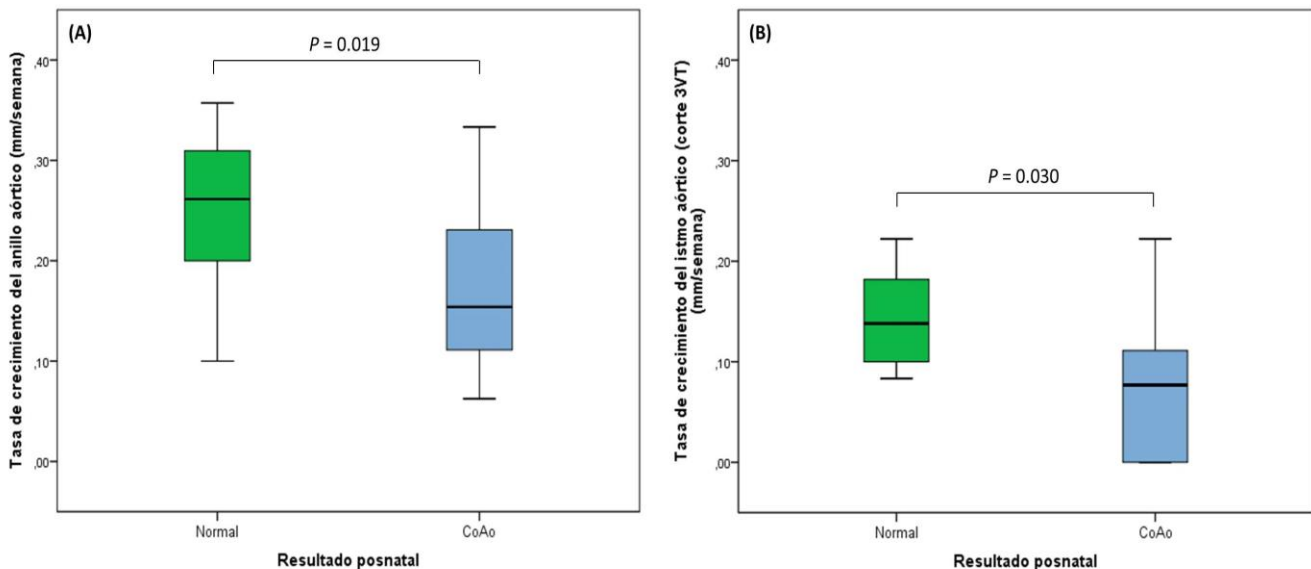
La comparación entre el AUC de las curvas ROC de ambos scores en el grupo de diagnóstico precoz y tardío se muestra en la **Tabla 4-A2** y **6-A2**, respectivamente, y revelan cómo el rendimiento predictivo del score-EG específico es mejor que el del score global en el grupo de diagnóstico precoz; mientras que en el grupo de diagnóstico tardío, los resultados de ambos scores son similares.

VALORACIÓN LONGITUDINAL PRENATAL DE LAS DIMENSIONES CARDÍACAS

En 40 fetos del grupo de diagnóstico precoz y en 7 del grupo de diagnóstico tardío tuvimos disponibles ecografías de seguimiento con un intervalo ≥ 8 semanas desde la primera ecocardiografía. Por lo tanto, restringimos este análisis únicamente al grupo de diagnóstico precoz. La EG media en la que se realizó la primera y la última ecocardiografía en estos fetos fue 22.3 ± 2.9 semanas y 35.7 ± 3.9 semanas, respectivamente. Las tasas de crecimiento del AAO y del istmo aórtico (corte 3VT) fueron menores en los casos en los que se confirmó la existencia de una CoAo que en los sanos (0.16 vs. 0.25 mm/semana; $p = 0.019$, y 0.08 vs. 0.14 mm/semana, $p = 0.030$, respectivamente) (**Figura 3-A2**). Una tasa de crecimiento del AAO ≤ 0.24 mm/semana tuvo un LR positivo y negativo de 2.2 (IC 95%, $1.0-6.8$) y 0.3 (IC 95%, $0.1-1.1$), respectivamente, para el diagnóstico de la CoAo. De manera similar, para una tasa de crecimiento del istmo aórtico ≤ 0.13 mm/semana, estos valores fueron 2.3 (IC 95%, $0.8-9.3$) y 0.4 (IC 95%, $0.1-1.6$), respectivamente. Cuando esta información se tuvo en cuenta en la predicción hecha en la primera ecocardiografía aplicando el *score*-EG específico, la sensibilidad para el diagnóstico de la CoAo mejoró hasta un 93% (IC 95%, $70-99\%$) cuando el crecimiento de ambas estructuras estaba en o por debajo de sus respectivos puntos de corte, hasta un 94% (IC 95%, $72-99\%$) si sólo era el crecimiento del istmo aórtico el que estaba en su punto de corte o por debajo, y hasta un 95% (IC 95%, $78-99\%$) si sólo era el crecimiento del AAO el que se encontraba en o por debajo de su punto de corte, siempre para una

tasa fija de falsos positivos del 10%. En todos los casos, la especificidad ascendió al 100% (IC 95%, 51-100%), para una tasa fija de falsos negativos del 10%.

Figura 3-A2. Diagramas de caja que muestran las distribuciones de la tasa de crecimiento



del anillo aórtico (A) y del istmo aórtico en el corte de 3 vasos-tráquea (B), en fetos sanos y coartados. Las líneas negras continuas horizontales en el interior de las cajas representan las medianas, mientras que las bases de cada una de las cajas representan los cuartos tercero y primero (rango intercuartil). Las patillas que se unen a cada base del rectángulo con una línea perpendicular, corresponden al valor máximo y mínimo de la distribución que no se consideran valores anómalos. CoAo: coartación de aorta, corte 3VT: corte de 3 vasos-tráquea.

Discusión

Estudios recientes han demostrado que algunos parámetros ecocardiográficos, tanto morfológicos como funcionales, pueden ser de utilidad para predecir mejor la probabilidad de confirmación posnatal de la CoAo^{30,61}.

El *score* multiparamétrico global que publicamos previamente⁹¹ incluye cuatro parámetros, tres de los cuales están basados en mediciones cardíacas (*z-score* de la AoAs y del istmo aórtico en el corte 3VT y el cociente AP/AAo) junto con la EG en el momento del diagnóstico. Esta combinación de parámetros resultó ser la más predictiva de la CoAo en fetos con asimetría cardíaca simple y aislada, permitiendo una mejor discriminación entre fetos sanos y coartados en etapas tardías de la gestación (>28 semanas) que en fases más precoces (≤ 28 semanas). Este estudio muestra cómo, en comparación con el *score* previo global, el empleo de *scores* EG-específicos (≤ 28 semanas y >28 semanas) basados únicamente en la combinación de dos parámetros morfológicos cardíacos, estratifica mejor el riesgo de la CoAo en fetos con asimetría cardíaca simple y aislada, y principalmente en aquellos con sospecha precoz de CoAo (≤ 28 semanas). De modo que en aquellos fetos con asimetría cardíaca de debut precoz (≤ 28 semanas) y una probabilidad post-test de la CoAo <31%, podríamos tranquilizar a los padres puesto que es improbable que posnatalmente se confirme la existencia de una CoAo. Por el contrario, si en ese mismo escenario tenemos una probabilidad post-test de la CoAo $\geq 71\%$, es muy probable que dicha patología se confirme posnatalmente. De manera similar, en el contexto de una asimetría cardíaca de debut tardío (>28 semanas), si obtenemos una probabilidad post-test de la CoAo <26%, podemos estar bastante seguros de que no se confirmará posnatalmente el diagnóstico. Por tanto, estos dos *scores* EG-específicos pueden ayudar a tranquilizar a los padres, algo fundamental en el contexto de la CoAo puesto que es una patología cuya sospecha prenatal únicamente se basa en la presencia de una asimetría cardíaca con dominancia de estructuras derechas y asociada a una alta tasa de falsos positivos. En

consecuencia, estos hallazgos tienen una gran repercusión en el asesoramiento parental, en el proceso de toma de decisiones y en la planificación de la atención posnatal^{30,33,40,41,91}.

Los scores EG-específicos están basados en la combinación de dos mediciones cardíacas tanto en el grupo de diagnóstico precoz (≤ 28 semanas) (z-score de la AoAs e istmo aórtico en el corte 3VT) como en el de diagnóstico tardío (> 28 semanas) (cocientes VT/VM y TP/AoAs). Estas combinaciones tuvieron el mejor rendimiento diagnóstico para la CoAo, con el mejor balance entre sensibilidad y especificidad, en fetos con asimetría cardíaca simple y aislada. Estos parámetros son fáciles de explorar en manos expertas, están incluidos, habitualmente, en el estudio ecocardiográfico de fetos con CC y tienen una buena reproducibilidad inter e intra-observador³⁰. Además son mediciones objetivas y, por tanto, menos susceptibles a errores que otros parámetros más subjetivos y difíciles de valorar como la morfología del arco aórtico, ya sea en 2D o con 3D o 4D, la evaluación del ángulo istmo-ductus o el estudio Doppler de las alteraciones del flujo en el istmo aórtico, parámetros todos ellos que se han propuesto como predictivos de la CoAo^{30,40,53,61,62}.

Los parámetros cardíacos seleccionados mediante regresión logística difieren entre ambos grupos diagnósticos: mientras que en el grupo de diagnóstico precoz los mejores predictores fueron aquellas variables directamente relacionadas con las dimensiones aórticas, en el tardío los marcadores más predictivos fueron los signos indirectos. En ese sentido, hay que reseñar que así como los fetos con CoAo confirmada posnatalmente tuvieron características ecocardiográficas similares en

cualquier momento de la gestación, independientemente de la EG al diagnóstico (≤ 28 semanas y > 28 semanas), los fetos sanos (falsos positivos) con asimetría cardíaca de debut tardío tuvieron *z-scores* del istmo aórtico significativamente menores que los falsos positivos del grupo de diagnóstico precoz. Por lo tanto, el istmo aórtico no es un parámetro de utilidad para diferenciar entre verdaderos y falsos positivos en el grupo de diagnóstico tardío, puesto que su tamaño es similar en fetos sanos y en fetos coartados. Esto puede explicarse no sólo por la dominancia fisiológica de estructuras cardíacas derechas que podemos encontrar en fetos sanos en etapas tardías de la gestación⁴⁵, y el normal estrechamiento gradual del arco aórtico cuya porción más estrecha es el istmo distal, sino también porque el istmo aórtico, en condiciones normales, tiene un patrón de crecimiento bimodal en vida fetal, siendo éste más rápido antes de la semana 28 y más lento en etapas más tardías^{92,93}. De manera que para estratificar el riesgo de confirmación posnatal en fetos con asimetría cardíaca de debut tardío es más útil la valoración del grado de asimetría cardíaca determinado mediante los cocientes entre estructuras cardíacas derechas e izquierdas y, en concreto, mediante los cocientes VT/VM y TP/AoAs. El *score* multiparamétrico global previo está construido partiendo de una población global de estudio con una distribución asimétrica de los verdaderos y falsos positivos. Mientras que la mayoría de los casos verdaderamente coartados se concentraban en el grupo de diagnóstico precoz (≤ 28 semanas), los falsos positivos estaban en su mayoría en el grupo de diagnóstico tardío (> 28 semanas)⁹¹. Esto puede explicar, en primer lugar, el mejor rendimiento del *score* global en etapas más tardías de la gestación, puesto que estos casos con sospecha tardía de CoAo se benefician de las características ecocardiográficas de los verdaderos positivos

diagnosticados precozmente, y, en segundo lugar, explica también por qué el rendimiento de los scores EG-específicos es mejor, principalmente en el grupo de diagnóstico precoz, evitando la contaminación asociada a los falsos positivos tardíos que tienen estrechamiento del istmo aórtico.

A pesar de la capacidad de progresión de la CoAo⁸⁹, a la vista de nuestros resultados, podemos diagnosticarla en el segundo trimestre de la gestación, aunque la realización de controles ecocardiográficos seriados y, por tanto, la valoración del crecimiento de diferentes estructuras cardíacas, en concreto del AAO y el istmo aórtico (corte 3VT), puede ayudar a aumentar la certidumbre diagnóstica, especialmente en el grupo de diagnóstico precoz, pudiendo reducir potencialmente la tasa de falsos positivos. Además, este estudio también demuestra cómo los casos con CoAo confirmada posnatalmente, se asocian a un menor crecimiento en vida fetal de la AoAs y el arco transverso, conduciendo a un grado variable de hipoplasia del arco aórtico. Por lo tanto, siempre que sospeche prenatalmente la existencia de una CoAo es importante la valoración de la totalidad del arco aórtico^{5,91}. Pese a la alta incidencia en nuestra serie de esta forma más severa de la CoAo, que estaba presente hasta en un 89% de nuestros pacientes con CoAo confirmada posnatalmente, la mortalidad quirúrgica en nuestra población de estudio (3.9%) fue similar a la referida (2.4-9%) por la Sociedad Europea de Cirugía Cardiorrástica durante el periodo 2003-2012⁹⁴.

Las principales limitaciones de este estudio, son, en primer lugar, su naturaleza retrospectiva. Sin embargo, está basado en una recogida de datos sistemática y detallada. En segundo lugar, este estudio no fue diseñado para evaluar

el rendimiento de un programa de screening cardíaco fetal, sino para evaluar la capacidad de la ecocardiografía fetal para el diagnóstico de la CoAo en función de la EG en la que se sospechaba dicha patología basándose en la existencia de una asimetría cardíaca. En tercer lugar, deberán validarse nuestros resultados en futuros estudios comparando la utilidad de ambos *scores* (global y EG-específico). Sin embargo, los *scores* EG-específicos que proponemos son suficientemente robustos para mejorar el diagnóstico prenatal de la CoAo en el contexto, de por sí complejo, de una asimetría cardíaca aislada detectada en la segunda mitad de la gestación, dado el tamaño muestral de nuestro estudio (una de las mayores series de fetos con sospecha de CoAo aportada por un solo centro) y su homogeneidad (únicamente fueron estudiados fetos cromosómicamente normales con asimetría cardíaca simple y aislada).

Conclusión

Los *scores* EG-específicos pueden mejorar la precisión de la ecocardiografía fetal a la hora de estratificar el riesgo de la CoAo en fetos con asimetría cardíaca simple y aislada en función del momento de aparición de la misma y, por tanto, de la sospecha de CoAo [precoz (≤ 28 semanas) o tardía (> 28 semanas)]. La objetividad y simplicidad de sus componentes (únicamente formados por la combinación de dos parámetros ecocardiográficos) puede permitir su implementación en unidades de cardiología fetal. La información obtenida por la aplicación de estos *scores* puede ser también útil en el asesoramiento parental, con objeto de proporcionar a los padres una información más precisa en relación al pronóstico de su hijo.

PUBLICACIÓN ORIGINAL DEL SEGUNDO ARTÍCULO (A2)

ORIGINAL ARTICLE

Gestational age-specific scoring systems for the prediction of coarctation of the aorta

Enery Gómez-Montes¹, Ignacio Herraiz¹, Paula Isabel Gómez-Arriaga¹, David Escribano¹, Alberto Mendoza² and Alberto Galindo^{1*}

¹Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario '12 de Octubre', Madrid, Spain

²Pediatric Heart Institute, Department of Pediatrics, Hospital Universitario '12 de Octubre', Madrid, Spain

*Correspondence to: A. Galindo. E-mail: agalindo.hdoc@salud.madrid.org

ABSTRACT

Objectives To determine which combination of cardiac parameters provides the best prenatal prediction of coarctation of aorta (CoAo).

Methods We selected all cases of simple cardiac asymmetry prenatally diagnosed in 2003–2013. Logistic regression was used to select the best predictors of CoAo.

Results The study population included 115 fetuses. CoAo was confirmed in 52 neonates (45%). The sample was divided in two groups according to the gestational age (GA) at diagnosis: early group (EG) ≤ 28 weeks ($n = 57$), and late group (LG) > 28 weeks ($n = 58$). CoAo was confirmed in 75% and 16% of cases, respectively. GA-specific scoring systems with maximum two parameters were made, and the pairwise combination with the best diagnostic performance for each group was selected. In EG, the z -score of ascending aorta (AAo) and aortic isthmus (three vessels and trachea view) showed the best diagnostic accuracy [area under receiver-operating curve (AUC) 0.98, 95% confidence interval (CI) 0.94–1.00]. In the LG, the best results were provided by the tricuspid valve/mitral valve ratio with the main pulmonary artery/AAo ratio (AUC 0.84, 95% CI 0.67–1.00).

Conclusions Gestational age-specific scoring systems combining size-based cardiac parameters may improve the accuracy of fetal echocardiography to stratify the risk of CoAo. The objectivity and simplicity of its components may facilitate its implementation in fetal cardiology units. © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

Funding sources: None

Conflicts of interest: None declared

INTRODUCTION

Coarctation of the aorta (CoAo) is one of the most common congenital heart defects (CHD),¹ accounting for approximately 7% of all live births with CHD.² The prenatal detection rate of this condition in the obstetric population is disappointingly low^{3,4} and CoAo is also the most common life-threatening cardiovascular condition overlooked in the early neonatal period,⁵ particularly if isolated, where 60% of cases are diagnosed after discharge.⁶ On the other hand, detecting CoAo in fetal screening programs is associated with a high number of false positive diagnoses because it relies on indirect and nonspecific signs, especially cardiac asymmetry with right dominance,^{1,7–12} whose positive predictive value ranges between 60% and 86% in the second trimester and 10% and 41% in the third trimester,^{1,7,11,13} because this asymmetry may also be seen in normal fetuses in late pregnancy.¹⁴ This implies that in many cases (> 50 –60%), CoAo is postnatally excluded in pregnancies that have been counseled to deliver at tertiary hospitals that are often far from their local centers.^{7,15} Therefore, differentiation of fetuses that are most likely to have CoAo from those in which such condition is highly

unlikely becomes clinically relevant. Previous papers addressing this issue have reported that some direct cardiac parameters may be useful to better predict the outcome for these babies.^{16,17}

Our group has showed that a single scoring system including three size-based cardiac parameters and the gestational age (GA) at diagnosis may help to better stratify the risk of truly having CoAo throughout pregnancy.¹³ However, its performance differs depending on the GA at diagnosis, providing clearer discrimination between healthy fetuses and those with CoAo beyond 28 weeks of pregnancy.

The objectives of this study are to analyze separately the echocardiographic characteristics of fetuses with suspected CoAo ≤ 28 weeks (early group) and > 28 weeks (late group) and to explore the performance of a GA-specific simpler score, including no more than two parameters, for the diagnosis of CoAo.

MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective study undertaken at a tertiary care referral center. Our database was queried for fetuses undergoing prenatal echocardiography because of ventricular and great

vessels disproportion in the period 2003–2013. The diagnosis of cardiac asymmetry was confirmed at echocardiography, and both in early and late groups, it was based on subjective assessment of the four-chamber and outflow-tracts views, so that the left ventricle and/or the ascending aorta widths were smaller than their right counterparts. Only normally grown liveborn fetuses suspected to have simple CoAo and with complete postnatal follow-up were included in the study. Therefore, cases with associated ventricular septal defect (VSD), probably in the setting of the complex posterior malalignment type VSD-aortic arch obstruction were not considered. Patients with extracardiac anomalies not interfering with the conventional postnatal management of CoAo were also included. Five fetuses that underwent echocardiography because of extracardiac anomalies detected on routine scans and in whom detailed heart examination also showed cardiac asymmetry were included. The study was approved by our Hospital Ethics Committee.

Fetal examinations included a detailed extracardiac structural survey and a complete echocardiography.^{18,19} The methodology for echocardiographic measurements has been described elsewhere.¹³ These measurements and the ratio between paired structures [tricuspid valve (TV)/mitral valve (MV), pulmonary valve (PV)/aortic valve (AV), and main pulmonary artery (MPA)/ascending aorta (AAo)] were carried out during diagnostic echocardiography. The z-scores for cardiac dimensions were calculated using appropriate software.^{20–22} The GA was used to calculate the z-scores when the information of the first trimester scan was available. Otherwise, the femur length was used for such calculations (three cases). The subjective appearance of the aortic arch (diffuse hypoplasia of the whole aortic arch from the ascending aorta to the distal isthmus or not), the persistence of left superior vena cava, and color Doppler assessment of the flow at the aortic arch (antegrade filling vs mixed pattern with antegrade and reversed ductal-dependent flows) and foramen ovale were also recorded. We defined ‘mixed’ flow in the aortic arch when both components, antegrade and ductal-dependent flow, contribute approximately equally to its filling. Flow at the

foramen ovale was considered as ‘bidirectional’ when the amount of left-to-right shunting was equal or even superior to right-to-left shunt.

Longitudinal assessment of growth of cardiac structures was performed between the first echocardiography and the last scan before delivery. In all cases, the interval was ≥ 8 weeks. The rate of growth was calculated by subtracting the first measurement from the last and dividing the result by the number of weeks between both studies, giving results in millimeters per week.

Fetal invasive testing was recommended whenever extracardiac anomalies or high-risk clinical factors coexisted with suspected CoAo. In the rest, the karyotype was studied postnatally according to clinical findings. Ultrasound examinations were performed by fetal medicine specialists using high-quality equipments with B-mode and Doppler adjustments for fetal heart examination. All cases were analyzed together with a pediatric cardiologist. Sequential echocardiography every 4–6 weeks was offered in ongoing pregnancies, and perinatal management in an appropriate tertiary center was recommended.

Postnatal outcome was ascertained through our own hospital medical records. Any additional relevant information was requested from the referring hospital if necessary. The postnatal management of this condition was consistent throughout the study period and has also been described elsewhere.¹³ Neonates in whom CoAo is not confirmed undergo a cardiologic follow-up including echocardiography at 1 and 6 months of life in order to detect late CoAo.²³ Postnatal follow-up for at least 6 months was available for all surviving patients.

Statistical analysis

Data are expressed in mean (standard deviation) or percentage (%) unless otherwise stated. Comparisons were established for all cardiac parameters according to postnatal outcome (confirmation of CoAo vs false positive) in two diagnostic groups: those suspected ≤ 28 weeks (early group) and those suspected beyond 28 weeks (late group). This GA cutoff point was selected on the basis of the results of our previous study,

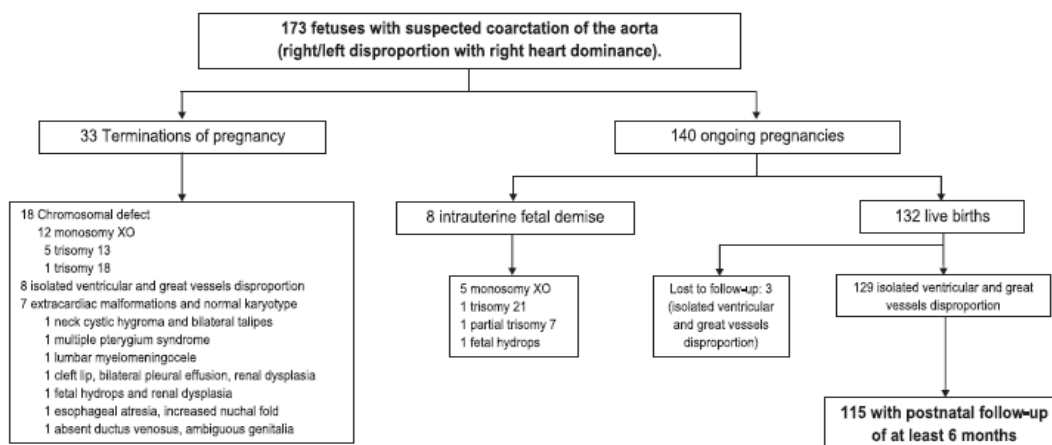


Figure 1 Flow chart of fetuses with suspected coarctation of the aorta according to the selection criteria

Prenatal prediction of coarctation of the aorta

in which this cutoff point showed to have the best predictive performance.¹³ The growth rates of main cardiac dimensions in both outcome groups are shown in box-and-whisker plots. Categorical variables were explored by chi-square or Fisher exact test and continuous variables by *t*-test or Mann-Whitney test, where appropriate. Subsequently, logistic regression analysis for the most discriminative parameters observed in the univariate analysis was performed in order to assess their interdependence and to select the best combination of predictors after multivariate adjustment in both groups. From the analysis of the receiver-operating curves (ROC curves) of the parameters selected by multivariate analysis, we chose the cutoff values with the best balance between sensitivity and specificity. We calculated the likelihood ratios (LRs) (positive and negative) of these cutoff values. Then, we developed the scores for prenatal prediction of CoAo on the basis of these LRs. In order to build a simple and accurate model, we limited to two the maximum number of parameters to be included, and we selected the pairwise combination showing the best diagnostic performance for each GA group. The results of the new GA-specific scoring systems were compared with those provided by our previous scoring system.¹³ *P*-values for all tests were two-sided, and the criterion for statistical significance was *p* < 0.05. Data were analyzed using SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTS

During the study period, the suspicion of CoAo was established in 173 fetuses. Fetal karyotyping was performed in 62 cases (36%). Fifty-eight of the 173 fetuses were excluded from full analysis. Figure 1 summarizes the outcome of the whole group and the reasons for exclusion. The study group included 115 liveborn fetuses with normal karyotype. Their most important features are shown in Table 1. The results of the first 85 cases have been published previously.¹³

Coarctation of aorta was confirmed postnatally in 52 neonates (45%), and it was excluded in the remaining 63. Most patients (49/52, 94.2%) underwent surgical correction, which was performed at a mean age of 13.0 ± 13.9 days (median 9 days, range 4–72), one newborn died at 9 days, before surgery, because of spinal muscular atrophy type I confirmed at postmortem examination, and two patients, now 3 years and 8 months old, have not still undergone surgical correction. Most patients are now alive and well (49/51, 96%), and two neonates died in the immediate postoperative period, secondary to poor cardiac output, refractory to maximal inotropic support. Mean duration of postnatal follow-up was 47.0 ± 29.6 months (median 40.7 months, range 6.3–112.8 months).

Prenatal prediction at first diagnostic echocardiography in early and late groups

No differences in cardiac parameters were found in fetuses with proven CoAo regarding the GA at diagnosis of cardiac asymmetry. However, late false positive fetuses had smaller *z*-scores of the aortic isthmus both in the three vessels and trachea (3VT) view and in the sagittal view than early false positive cases (−1.6 vs −1, *p* = 0.044 and −1.4 vs −0.7, *p* = 0.024, respectively).

Table 1 Prenatal details of the study population

Variable	Value
Study population, <i>n</i>	115
Mean GA at diagnosis of cardiac asymmetry, weeks (SD, range)	27.7 (6.5, 16–38)
Diagnosis at the 19–22 weeks' scan ^a , <i>n</i> (%)	41 (35.7)
Diagnosis at the 32–36 weeks' scan ^a , <i>n</i> (%)	41 (35.7)
Echocardiography because increased NT	8 (7.0)
Others ^b	25 (21.7)
Characteristics of prenatal diagnosis, <i>n</i> (%)	
Women referred from their local hospitals	86 (74.8)
Suspected cardiac asymmetry	79
Suspected cardiac asymmetry and medical history	2
Suspected extracardiac anomaly	4
Suspected extracardiac anomaly and medical history	1
Women primarily attending our hospital	29 (25.2)
Suspected cardiac asymmetry	29
Type of pregnancy, <i>n</i> (%)	
Single	115 (100)
Additional minor cardiac anomalies, <i>n</i> (%)	
Persistent left superior vena cava	12
Extracardiac abnormalities, <i>n</i> (%)	
Single umbilical artery	4
Esophageal atresia	2
Bilateral pyelectasis	3
Choroid plexus cyst	1
Ductus venosus agenesis	1
Persistent intrahepatic right umbilical vein	1
Ectopic (pelvic) kidney	1
Umbilical cord cyst	1
Cerebellar hemorrhagic stroke	1
Talipes equinovarus bilateral	1
Short long bones	1
Mean GA at birth, weeks (SD, range)	38.7 (1.4, 34–41)
Mean birth weight, g (SD, range)	3204.0 (515.2, 1780–4650)

GA, gestational age; SD, standard deviation; CHD, congenital heart disease.

^aThese scans are routinely included in the prenatal care of all pregnant women in our country.

^bScans that are usually performed at patient's request, mostly around 28 weeks.

Early group

The findings in the 57 fetuses of this group according to their outcome are shown in Table 2. Fetuses with confirmed CoAo (*n* = 43) were diagnosed earlier and had smaller *z*-scores of the MV, AV, AAO, and aortic isthmus, and lower isthmus/arterial duct ratio. Similarly, the TV/MV, PV/AV, and MPA/AAO ratios were larger, and there were more cases of subjective hypoplastic aortic arch in fetuses with proven CoAo. Using these variables as diagnostic tests for CoAo, the best results after multivariate adjustment were given by the *z*-score of the

Table 2 Prenatal ultrasound findings of the study population according to the postnatal outcome (normal vs coarctation of the aorta) in the early diagnosis group (≤ 28 weeks)

Variable	Postnatal normal (n = 14)	Coarctation of the aorta (n = 43)	Mean difference (95% CI)	p-value
Morphologic features				
Inflow tracts				
zscore tricuspid valve	0.1 [1.0]	0.4 [1.1]	-0.3 [-0.9 to 0.4]	0.397
zscore mitral valve	-1.2 [1.1]	-2.7 [1.5]	1.5 [0.6 to 2.4]	0.001
Tricuspid valve/mitral valve ratio	1.3 [0.2]	1.5 [0.3]	-0.2 [-0.4 to -0.1]	0.002
Outflow tracts				
zscore pulmonary valve	0.8 [1.1]	1.4 [1.1]	-0.6 [-1.3 to 0.1]	0.069
zscore aortic valve	-0.7 [1.5]	-2.1 [1.5]	1.4 [0.4 to 2.3]	0.004
Pulmonary valve/aortic valve ratio	1.5 [0.4]	1.9 [0.4]	-0.4 [-0.6 to -0.1]	0.002
zscore main pulmonary artery	0.9 [1.4]	1.2 [1.0]	-0.3 [-1.0 to 0.4]	0.357
zscore ascending aorta	-0.8 [0.9]	-2.4 [1.5]	1.6 [0.9 to 2.3]	<0.001
Main pulmonary artery/ascending aorta ratio	1.5 [0.4]	1.9 [0.4]	-0.4 [-0.7 to -0.2]	0.002
Aortic arch				
zscore isthmus (3VT view)	-1.0 [0.9]	-2.5 [1.0]	1.5 [0.9 to 2.2]	<0.001
zscore isthmus (sagittal view)	-0.7 [0.7]	-2.1 [1.4]	1.4 [0.5 to 2.4]	0.005
Hypoplastic aortic arch, n (%)	4/14 (28.6)	37/41 (90.2)		<0.001
Others				
zscore Arterial duct	1.0 [0.7]	0.9 [1.0]	0.1 [-0.7 to 0.8]	0.874
Isthmus/arterial duct ratio	0.7 [0.2]	0.6 [0.1]	0.1 [0.0 to 0.3]	0.014
Persistent left superior vena cava	3/14 (21.4)	5/43 (11.6)		0.303
Functional features				
Reversed or mixed flow at the aortic arch ^a , n (%)	0/14 (0)	1/41 (2.4)		0.745
Bidirectional flow at the foramen ovale, n (%)	1/14 (7.1)	5/35 (14.3)		0.441

CI, confidence interval; 3VT, three vessels and trachea. Quantitative results are expressed as mean (standard deviation). Bold values are statistically significant. ^aMixed pattern of flow at the aortic arch with antegrade and reversed ductal-dependent components.

AAo, the z-score of the aortic isthmus in both views, and the TV/MV and MPA/AAo ratios. Their cutoff values yielding the best predictive performance and the LR for their presence or absence are shown in Table 3. Taking into account that in this group the pretest odds for CoAo was 3.1 (43/14), we could

estimate the posttest probability applying the LR of each single parameter and their pairwise combination. The area under receiver-operating curve (AUC) of the ROC curves of all these possible scores are shown in Table 4. The combination of the z-scores of the AAo and the aortic isthmus (3VT view) yielded

Table 3 Cutoff values, test accuracy, and calculated likelihood ratios of the most predictive parameters of coarctation of the aorta prenatally, selected by multivariate analysis in early and late diagnosis groups

GA at diagnosis	Cutoff value	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	LR (+) (95% CI)	LR (-) (95% CI)
Early diagnosis (≤ 28 weeks)					
zscore ascending aorta	≤ -1.1	86 [72-93]	77 [50-92]	3.7 [1.4-11.4]	0.2 [0.1-0.6]
zscore aortic isthmus (3VT)	≤ -1.2	97 [84-99]	75 [47-91]	3.9 [1.6-11.2]	0.04 [0.01-0.3]
zscore aortic isthmus (sagittal view)	≤ -1.3	73 [54-86]	80 [49-94]	3.7 [1.1-15.1]	0.3 [0.2-0.9]
Tricuspid valve/mitral valve ratio	≥ 1.27	78 [63-88]	57 [33-79]	1.8 [0.9-4.1]	0.4 [0.2-1.2]
Main pulmonary artery/ascending aorta ratio	≥ 1.46	85 [72-93]	62 [36-82]	2.2 [1.1-5.3]	0.2 [0.1-0.8]
Late diagnosis (> 28 weeks)					
Tricuspid valve/mitral valve ratio	≥ 1.48	67 [35-88]	71 [57-82]	2.3 [0.8-4.8]	0.5 [0.2-1.1]
Main pulmonary artery/ascending aorta ratio	≥ 1.85	88 [53-98]	76 [61-86]	3.6 [1.4-6.9]	0.2 [0.03-0.8]

GA, gestational age; CI, confidence interval; LR, likelihood ratio; 3VT, three vessels and trachea.

Prenatal prediction of coarctation of the aorta

Table 4 Predictive accuracy of echocardiographic parameters selected by logistic regression analysis in the early group combining them in pairs and individually considered and precision of our previous scoring system¹³ applied to this group

Combination of predictors	AUC (95% CI)	p-value	Specificity (%) for 10% FNR (95% CI)	Sensitivity (%) for 10% FPR (95% CI)
Gestational age-specific scoring system				
Two parameters				
z score AAO + z score Isthmus (Sagittal view)	0.88 [0.72–1.00]	0.001	78 [45–94]	60 [41–77]
z score AAO + z score Isthmus (3VT view)	0.98 [0.94–1.00]	<0.001	91 [62–98]	91 [76–97]
z score AAO + TV/MV ratio	0.85 [0.71–0.99]	<0.001	69 [42–87]	44 [29–59]
z score AAO + MPA/AAo ratio	0.87 [0.76–0.99]	<0.001	62 [36–82]	78 [63–88]
z score isthmus (Sagittal view) + z score Isthmus (3VT view)	0.97 [0.91–1.00]	<0.001	89 [57–98]	86 [65–95]
z score isthmus (sagittal view) + TV/MV ratio	0.82 [0.63–1.00]	0.003	70 [40–89]	23 [11–42]
z score isthmus (sagittal view) + MPA/AAo ratio	0.85 [0.72–0.98]	0.002	44 [19–73]	68 [48–83]
z score isthmus (3VT view) + TV/MV ratio	0.94 [0.84–1.00]	<0.001	83 [55–95]	87 [71–95]
z score isthmus (3VT view) + MPA/AAo ratio	0.89 [0.75–1.00]	<0.001	82 [52–95]	48 [32–65]
TV/MV ratio + MPA/AAo ratio	0.82 [0.67–0.96]	0.001	54 [29–77]	44 [29–59]
One parameter				
z score AAO	0.81 [0.67–0.96]	0.001	54 [29–77]	36 [23–51]
z score isthmus (sagittal view)	0.77 [0.59–0.94]	0.015	30 [11–60]	38 [22–57]
z score isthmus (3VT view)	0.86 [0.71–1.00]	<0.001	75 [47–91]	41 [26–58]
TV/MV ratio	0.67 [0.50–0.85]	0.056	29 [12–55]	18 [9–32]
MPA/AAo ratio	0.74 [0.56–0.91]	0.011	46 [23–71]	22 [12–37]
Global scoring system				
GA + z score AAO + z score isthmus (3VT view) + PV/AV	0.85 [0.73–0.98]	<0.001	64 [39–84]	40 [26–54]

AUC, area under receiver-operating curve; CI, confidence interval; FNR, false negative rate; FPR, false positive rate; AAO, ascending aorta; 3VT view, three vessels and trachea view; TV, tricuspid valve; MV, mitral valve; MPA, main pulmonary artery; GA: gestational age at diagnosis; PV, pulmonary valve; AV, aortic valve. Bold value = the best AUC of age-specific scoring systems.

the best AUC. Using this two-parametric score, the posttest odds of CoAo of a fetus with cardiac asymmetry seen ≤28 weeks and with both parameters positive is:

$$\text{Posttest odds} = \text{Pretest odds} \times \text{LR}_1 \times \text{LR}_2 = 3.1 \times 3.7 \times 3.9 = 44.7$$

and the resultant posttest probability of CoAo is

$$\text{Posttest probability (\%)} = [\text{Posttest odds} / (\text{Posttest odds} + 1)] \times 100 = [44.7/45.7] \times 100 = 97.9\%$$

However, if both variables are negative, the posttest odds of CoAo is

$$3.1 \times 0.2 \times 0.04 = 0.02$$

and the posttest probability of CoAo (%) is

$$[0.02/1.02] \times 100 = 2.0\%$$

The median (range) probability of CoAo in fetuses with confirmed CoAo was 97.8% (31.5–97.8%); whereas in normal infants, it was 2.4% (2.4–70.7%) ($p < 0.001$). The cutoff value derived from the ROC curve providing the maximum sensitivity was 31% [sensitivity 100% (95% CI, 89–100%),

specificity 64% (95% CI, 35–85%), negative predictive value 100% (95% CI, 65–100%), and positive predictive value 89% (95% CI, 75–96%)]. The cutoff value with the maximum specificity was 71%, whose respective values were 88% (95% CI, 72–95%), 100% (95% CI, 74–100%), 73% (95% CI, 48–89%), and 100% (95% CI, 88–100%). In the 'intermediate' zone between these two cutoffs, there were eight fetuses (14%), distributed equally in true and false positive cases of CoAo.

Late group

The findings in the 58 fetuses of this group are shown in Table 5. The best results after multivariate adjustment were given by the TV/MV and MPA/AAo ratios. The cutoff values yielding the best prediction and the LR for their presence or absence are shown in Table 3. Given that in the late group the pretest odds for CoAo was 0.2 (9/49), we estimate the posttest probability applying the LRs with these two parameters in combination and individually considered. The AUC of the ROC curves of all possible scores are shown in Table 6. The TV/MV ratio with the MPA/AAo ratio yielded the best AUC. Using this two-parametric score, the posttest probability of CoAo of a fetus with cardiac asymmetry seen at 32 weeks and both parameters positive is

E. Gómez-Montes et al.

$$[1.6/2.6] \times 100 = 61.5\%$$

$$[0.02/1.02] \times 100 = 2.0\%$$

On the other hand, if both variables are negative, the posttest probability of CoAo (%) is

The median (range) probability of CoAo in fetuses with confirmed CoAo was 62.3% (2.0–62.4%); whereas in normal

Table 5 Prenatal ultrasound findings of the study population according to the postnatal outcome (normal vs coarctation of the aorta) in the late diagnosis group (>28 weeks)

Variable	Postnatal normal (n = 49)	Coarctation of the aorta (n = 9)	Mean difference (95% CI)	p-value
Morphologic features				
Inflow tracts				
zscore tricuspid valve	0.4 (1.1)	1.1 (1.2)	-0.7 [-1.5 to 0.1]	0.088
zscore mitral valve	-1.3 (1.0)	-1.6 (1.5)	0.3 [-0.5 to 1.1]	0.462
Tricuspid valve/mitral valve ratio	1.4 (0.2)	1.6 (0.3)	-0.2 [-0.4 to 0.0]	0.015
Outflow tracts				
zscore pulmonary valve	1.0 (1.2)	1.9 (1.1)	-0.9 [-1.8 to 0.1]	0.065
zscore aortic valve	-0.6 (1.3)	-1.9 (1.5)	1.3 (0.3 to 2.3)	0.014
Pulmonary valve/aortic valve ratio	1.5 (0.3)	1.9 (0.5)	-0.4 [-0.6 to -0.2]	0.002
zscore main pulmonary artery	1.0 (1.0)	1.7 (0.7)	-0.7 [-1.5 to 0.0]	0.053
zscore ascending aorta	-0.8 (1.2)	-2.1 (1.6)	1.3 (0.4 to 2.3)	0.008
Main pulmonary artery/ascending aorta ratio	1.6 (0.3)	2.1 (0.5)	-0.5 [-0.8 to -0.2]	0.008
Aortic arch				
zscore isthmus (3VT view)	-1.6 (1.2)	-2.5 (1.0)	0.9 [-0.1 to 1.9]	0.092
zscore isthmus (sagittal view)	-1.5 (0.8)	-2.6 (1.4)	1.1 [-0.1 to 2.4]	0.079
Hypoplastic aortic arch, n (%)	18/43 (41.9)	6/7 (85.7)		0.039
Others				
zscore arterial duct	0.4 (1.5)	1.4 (1.0)	-1.0 [-2.7 to 0.6]	0.243
Isthmus/arterial duct ratio	0.7 (0.3)	0.5 (0.1)	0.2 (0.0 to 0.4)	0.118
Persistent left superior vena cava	3/49 (6.1)	1/9 (11.1)		0.501
Functional features				
Reversed or mixed flow at the aortic arch ^a , n (%)	7/47 (14.9)	1/7 (14.3)		0.725
Bidirectional flow at the foramen ovale, n (%)	3/36 (8.3)	2/5 (40)		0.104

CI, confidence interval; 3VT, three vessels and trachea.

Quantitative results are expressed as mean (standard deviation). Bold values are statistically significant.

^aMixed pattern of flow at the aortic arch with antegrade and reversed ductal-dependent components.

Table 6 Predictive accuracy of echocardiographic parameters selected by logistic regression analysis in the late group combining them in pairs and individually considered and precision of our previous scoring system¹³ applied to this group

Combination of predictors	AUC (95% CI)	p-value	Specificity (%) for 10% FNR (95% CI)	Sensitivity (%) for 10% FPR (95% CI)
Gestational age-specific scoring system				
Two parameters				
TV/MV ratio + MPA/AAo ratio	0.84 (0.67–1.00)	0.002	43 (30–58)	63 (31–86)
One parameter				
MPA/AAo ratio	0.82 (0.66–0.97)	0.005	60 (45–73)	38 (14–69)
TV/MV ratio	0.69 (0.49–0.88)	0.076	21 (12–34)	22 (6–55)
Global scoring system				
GA + zscore AAo + zscore Isthmus (3VT view) + PV/AV	0.90 (0.83–0.98)	<0.001	82 (69–90)	44 (19–73)

AUC, area under receiver-operating characteristics curve; CI, confidence interval; FNR, false negative rate; FPR, false positive rate; TV, tricuspid valve; MV, mitral valve; MPA, main pulmonary artery; AAo, ascending aorta; GA: gestational age at diagnosis; 3VT view, 3 vessels and trachea view; PV, pulmonary valve; AV, aortic valve. Bold value = the best AUC of gestational age-specific scoring systems.

Prenatal prediction of coarctation of the aorta

infants, it was 2.0% (2.0–62.4%) ($p=0.001$). The maximum sensitivity was provided by a cutoff value of 26% [sensitivity 88% (95% CI, 53–98%), specificity 77% (95% CI, 63–87%), negative predictive value 97% (95% CI, 86–100%), and positive predictive value 41% (95% CI, 22–64%)] and the maximum specificity by a cutoff value of 55% [63% (95% CI, 31–86%), 91% (95% CI, 79–96%), 93% (95% CI, 81–98%), and 56% (95% CI, 27–81%), respectively]. In the intermediate zone between both cutoffs, there were also eight fetuses (14%), of whom two were true positive and six were false positive cases of CoAo.

Global multiparametric score system versus gestational age-specific scores

Figure 2 represents the box-and-whisker plots showing distributions of posttest probability of CoAo according to the

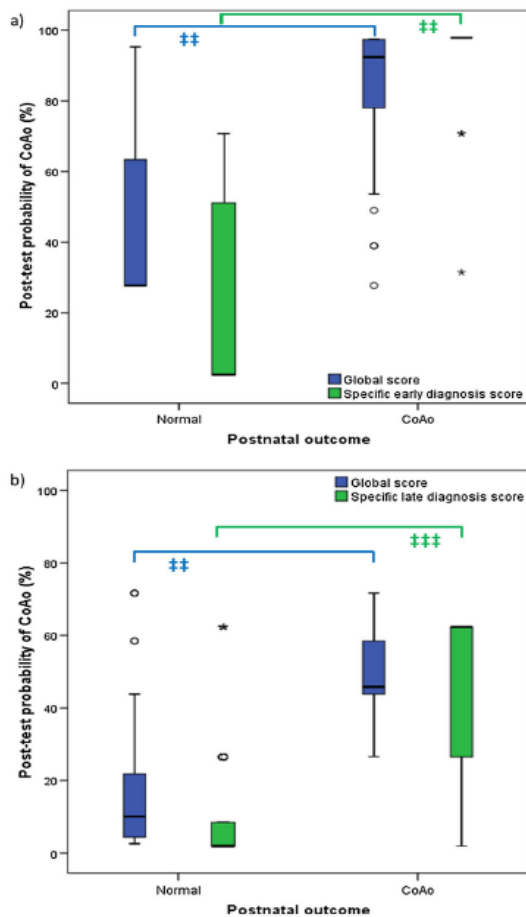


Figure 2 Box-and-whisker plots showing distributions of posttest probability of coarctation of the aorta (CoAo) according to postnatal outcome by applying our previously reported global score¹³ compared with those obtained by employing a specific score system in early (a) and late diagnosis groups (b). Solid lines within boxes represent median values, whereas boxes represent interquartile range. Whiskers indicate range. ††, $p < 0.001$; †††, $p = 0.001$

postnatal outcome applying both our previous score¹³ and the GA-specific score to both diagnostic groups. The comparison between the AUC of the ROC curves of both scores in the early and in the late groups is represented in Tables 4 and 6, respectively, and shows that the predictive performance of the GA-specific score is much better in the early group; whereas in the late group, the results of both scores are similar.

Prenatal longitudinal assessment of cardiac dimensions

Follow-up scans with an interval ≥ 8 weeks from the first echocardiography were available in 40 fetuses in early group and only in seven of the late group. Therefore, we restricted this analysis to the early group. The mean (SD) GA at first echocardiography and at final scan in these fetuses were 22.3 (2.9) and 35.7 (3.9) weeks, respectively. The growth rates of the AV and the aortic isthmus (3VT view) were lower in patients in whom CoAo was confirmed compared with those proven to be normal (0.16 vs 0.25 mm/week; $p = 0.019$, and 0.08 vs 0.14 mm/week, $p = 0.030$, respectively) (Figure 3). A

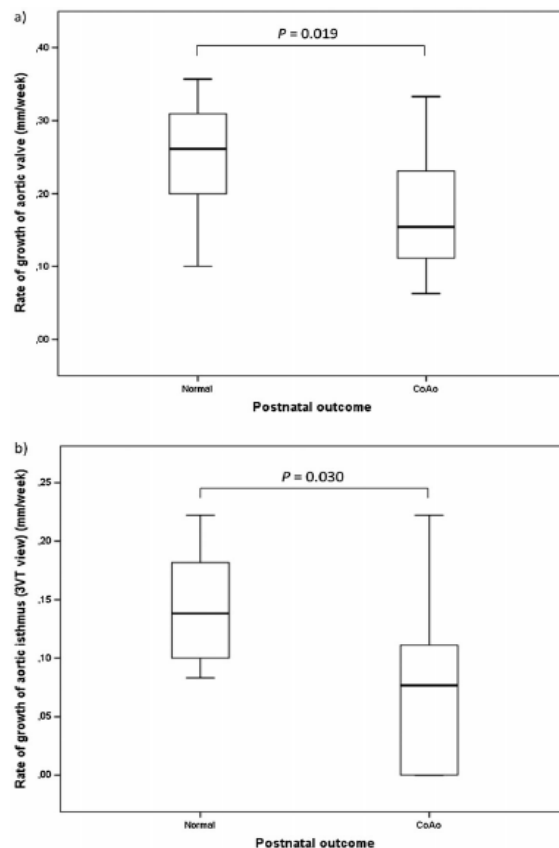


Figure 3 Box-and-whisker plots showing distributions of rate of growth of aortic valve (a) and aortic isthmus in three vessels and trachea view (b) in fetuses with normal postnatal outcome or coarctation of the aorta (CoAo). Solid lines within boxes represent median values, whereas boxes represent interquartile range (IQR). Whiskers indicate range

growth rate of the AV ≤ 0.24 mm/week had a positive and negative LRs of 2.2 (95% CI, 1.0–6.8) and 0.3 (95% CI, 0.1–1.1), respectively, for diagnosing CoAo. Similarly, for a growth rate of the aortic isthmus ≤ 0.13 mm/week, these values were 2.3 (95% CI, 0.8–9.3) and 0.4 (95% CI, 0.1–1.6), respectively. When this information was added to the prediction made at the first echocardiography using the GA-specific score, the sensitivity improved to 93% (95% CI, 70–99) when the growth of both structures was at or below their respective cutoff, to 94% (95% CI, 72–99) if only was the aortic isthmus, and to 95% (95% CI, 78–99) if only was the AV, always for a fixed 10% false positive rate. In all cases the specificity rose to 100% (95% CI, 51–100), for a fixed 10% false negative rate.

DISCUSSION

Recent studies have shown that some size-based and functional fetal echocardiographic parameters may be useful to predict better the likelihood that CoAo is confirmed or not postnatally.^{16,17} Our previous scoring system for the second half of pregnancy includes four parameters (three size-based cardiac structures and GA at diagnosis) and provides a better discrimination between healthy fetuses and those with CoAo beyond 28 weeks of gestation. The current study shows that compared with the previous score, a GA-specific scoring system (≤ 28 and >28 weeks) combining only two size-based cardiac parameters stratifies better the true risk of CoAo among fetuses with cardiac asymmetry, mainly in fetuses with suspected CoAo ≤ 28 weeks, so that in fetuses with early onset cardiac asymmetry and posttest probability of CoAo $<31\%$, parents can be reassured that it is highly unlikely that their baby has CoAo. Conversely, at the same GA period but with a posttest probability of CoAo $\geq 71\%$, it is highly likely that CoAo will be confirmed postnatally. Similarly, in the context of late onset cardiac asymmetry and posttest probability of CoAo $<26\%$, we can be quite certain that CoAo will not be diagnosed postnatally. These two GA-specific scores may reduce unnecessary testing and postnatal transfer of newborns and may reduce anxiety in parents. This is of paramount importance in suspected CoAo, a condition whose prenatal diagnosis is based mostly on the finding of cardiac asymmetry, with reports showing that this finding is associated with high false positive rates. This has essential repercussion for parental counseling, decision making, and planning of postnatal care.^{1,7,11,13,16}

Our GA-specific scoring systems include two cardiac measurements in the early group (z -scores of AAo and aortic isthmus in the 3VT view) and other two in the late group (TV/MV and MPA/AAo ratios). These combinations showed to have the best balance between sensitivity and specificity for the diagnosis of CoAo in fetuses with simple cardiac asymmetry. These measurements are usually included in the evaluation of fetuses diagnosed with most CHD and have good interobserver and intraobserver reproducibility.¹⁶ Moreover, they are objective measurements less prone to errors than the subjective and difficult assessment of the morphology of the aortic arch, either in 2D or with 3D–4D,

the evaluation of the isthmus-ductal angle, or the Doppler analysis of flow disturbances, which have been also proposed as predictive parameters.^{1,16,17,24,25} The cardiac parameters selected after multivariate adjustment differed between both diagnosis groups: in the early group, cardiac parameters directly related to aortic dimensions were the best predictors; whereas in the late group, the most predictive markers were indirect signs. In this sense, it is noteworthy that although true CoAo displayed similar echocardiographic features throughout pregnancy and it was not different regarding the GA at diagnosis (≤ 28 and >28 weeks), normal fetuses with late onset cardiac asymmetry had significantly smaller z -scores of the aortic isthmus than false positive cases of the early group. Consequently, the aortic isthmus is not helpful to differentiate true from false positive cases in the late group because it is similar in normal fetuses and in those with proven CoAo. This finding may be explained not only by the right heart dominance that can be found in normal fetuses in late pregnancy,¹⁴ and the gradual tapering of the normal aortic arch whose narrowest site is the distal isthmus, but also because the normal isthmus have a bimodal pattern of growth in fetal life, with steeper increase before 28 weeks and slower growth rate in late pregnancy.^{26,27} Therefore, in fetuses with cardiac asymmetry of late onset, the degree of cardiac asymmetry expressed by the TV/MV and MPA/AAo ratios may be of better use to stratify the risk of CoAo. Our previous scoring system, which was valid for the whole pregnancy, was asymmetrically built over a majority of true positive cases seen in mid-pregnancy and a majority of false CoAo in late pregnancy. This may explain first its better performance in late gestation, because these cases of late suspicion fed on echocardiographic characteristics of early true positive cases, and second why the performance of the GA-specific scoring system is better, especially in the early group, avoiding the contamination associated to the late false positives with narrow aortic isthmus.

We have observed that the diagnosis of CoAo may be accurately established even in the mid-second trimester; although given the potential for progression of this cardiac disease,²⁸ follow-up scans may increase further the degree of certainty, especially in the early group, assessing the growth rate of the AV and aortic isthmus (3VT view), and may also have the potential for reducing the false positive diagnoses. Moreover, this study also confirms that true CoAo is associated in fetal life with an abnormal growth of ascending aorta and transverse arch resulting in a variable degree of hypoplasia of the aortic arch. Therefore, the assessment of the whole aortic arch is important whenever CoAo is suspected in fetal life.^{8,13} Despite the high incidence of this complex form of CoAo, which was present in up to 89% of our patients with proven CoAo, the mortality in our series (3.9%) is consistent with that reported (2.4–9%) by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery in the period 2003–2012.²⁹

We acknowledge three main limitations in our study. Firstly, this is a retrospective study, but it was based on detailed and systematically collected data. Secondly, this study has not been designed to evaluate the performance of

Prenatal prediction of coarctation of the aorta

a fetal cardiac screening program but to assess the capability of fetal echocardiography for diagnosing CoAo according to GA at which its suspicion based on cardiac asymmetry was established. Thirdly, our results should be validated in future studies comparing the utility of both scores (global and GA-specific). However, our GA-specific scoring systems are robust enough for improving the prenatal diagnosis of CoAo given the sample size (one of the largest series of fetuses with suspected CoAo from a single center) and its homogeneity (only chromosomally normal fetuses with simple cardiac asymmetry were included).

In conclusion, GA-specific scoring systems may improve the accuracy of fetal echocardiography to establish the true risk of CoAo in fetuses with cardiac asymmetry. The objectivity and simplicity of their components may allow its implementation in fetal cardiology units. This information may be useful at the

time of parental counseling, in order to provide them with the most accurate information regarding the outcome of their baby.

WHAT'S ALREADY KNOWN ABOUT THIS TOPIC?

- The prenatal diagnosis of coarctation of aorta (CoAo) is associated with a high false positive rate because it relies on indirect and nonspecific signs. Recent studies have shown that some size-based and functional fetal echocardiographic parameters may be useful to predict better the likelihood that CoAo is postnatally proven.

WHAT DOES THIS STUDY ADD?

- Gestational age-specific scoring systems combining size-based cardiac parameters may improve the accuracy of fetal echocardiography to stratify the risk of CoAo.

REFERENCES

1. Sharland G, Chan K, Allan L. Coarctation of the aorta: difficulties in prenatal diagnosis. *Br Heart J* 1994;71:70–5.
2. Rosenthal E. Coarctation of the aorta from fetus to adult: curable condition or life long disease process? *Heart* 2005;91:1495–502.
3. Garne E, Stoll C, Clementi M, Euroscan group. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:386–91.
4. Galindo A, Herráiz I, Escribano D, *et al*. Prenatal detection of congenital heart defects: a survey on clinical practice in Spain. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:287–95.
5. Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F33–5.
6. Mellander M, Sunnegardh J. Failure to diagnose critical heart malformation in newborns before discharge: an increasing problem? *Acta Paediatr* 2006;95:407–13.
7. Brown D, Durfee S, Homberger L. Ventricular discrepancy as a sonographic sign of coarctation of the fetal aorta: how reliable is it? *J Ultrasound Med* 1997;16:95–9.
8. Homberger L, Sahn D, Kleinman C, *et al*. Antenatal diagnosis of coarctation of the aorta: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:417–23.
9. Benacerraf B, Saltzman D, Sanders S. Sonographic sign suggesting the prenatal diagnosis of coarctation of the aorta. *J Ultrasound Med* 1989;8:65–9.
10. Allan L, Chita S, Anderson R, *et al*. Coarctation of the aorta in prenatal life: an echocardiographic, anatomical, and functional study. *Br Heart J* 1988;59:356–60.
11. Jung E, Won H, Lee P, *et al*. Clinical implication of isolated right dominant heart in the fetus. *Prenat Diagn* 2007;27:695–8.
12. Kirk J, Comstock C, Lee W, *et al*. Fetal cardiac asymmetry: a marker for congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 1999;93:189–92.
13. Gómez-Montes E, Herráiz I, Mendoza A, *et al*. Prediction of coarctation of the aorta in the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:298–305.
14. Sharland G, Allan L. Normal fetal cardiac measurement derived by cross-sectional echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:175–81.
15. Stos B, Le Bidois J, Fermont L, *et al*. Is antenatal diagnosis of coarctation of the aorta possible? *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007;100:428–32.
16. Matsui H, Mellander M, Roughton M, *et al*. Morphological and physiological predictors of fetal aortic coarctation. *Circulation* 2008;118:1793–801.
17. Jowett V, Aparicio P, Santhakumaran S, *et al*. Sonographic predictors of surgery in fetal coarctation of the aorta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:47–54.
18. Hess D, Flaker G, Aggarwal K, *et al*. Fetal cardiac imaging. In *Fetal Echocardiography*, Hess DB, Hess LW (eds). Stamford, USA: Appleton & Lange, 1999; 149–94.
19. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, *et al*. American society of echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:803–10.
20. Pasquini L, Mellander M, Seale A, *et al*. Z-scores of the fetal aortic isthmus and duct: an aid to assessing arch hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:628–33.
21. Schneider C, McCrindle BW, Carvalho JS, *et al*. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:599–605.
22. De Vore G. The use of Z-scores in the analysis of fetal cardiac dimensions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:596–8.
23. Head C, Jowett V, Sharland G, *et al*. Timing of presentation and postnatal outcome of infants suspected of having coarctation of the aorta during fetal life. *Heart* 2005;91:1070–4.
24. Rizzo G, Arduini D, Capponi A. Use of 4-dimensional sonography in the measurement of fetal great vessels in mediastinum to distinguish true from false positive coarctation of the aorta. *J Ultrasound Med* 2010;29:323–6.
25. Quarello E, Ville Y, Carvalho J. The aortic isthmus–ductal angle: a novel measurement to diagnose fetal aortic coarctation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:262–3.
26. Achiron R, Zimand S, Hegesh J, *et al*. Fetal aortic arch measurements between 14 and 38 weeks' gestation: in-utero ultrasonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:226–30.
27. Nomiya M, Ueda Y, Toyota Y, *et al*. Fetal aortic isthmus growth and morphology in late gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:153–7.
28. Trines J, Homberger L. Evolution of heart disease in utero. *Pediatr Cardiol* 2004;25:287–98.
29. European Association for Cardio-thoracic Surgery website. [WWW document]. URL <http://www.eactcongenitaldb.org/db/public-reports.py?fnc=r42&dbname=database> [accessed on 3 February 2014].

5.3. TERCER ARTÍCULO (A3)

Predicción prenatal del tipo de abordaje quirúrgico en la reparación de la coartación de aorta.

Referencia: E. Gómez Montes, I. Herráiz, A. Mendoza, D. Escribano, J.M. Martínez-Moratalla Valcárcel, A. Galindo. Prenatal prediction of surgical approach for coarctation of the aorta repair. Fetal Diagn Ther 2014; 35: 27-35.

DOI: 10.1159/000356077

ISSN: 1015-3837

Tipo de estudio: observacional, comparativo, retrospectivo

Estado: publicado

Factor de impacto: 1.902 (Journal Citation Report)

Categoría: OBSTETRICS & GYNECOLOGY

Posición: 31/77 (Q2) (Journal Citation Report)

RESUMEN DEL TERCER ARTÍCULO (A3)

Título

Predicción prenatal del tipo de abordaje quirúrgico en la reparación de la coartación de aorta.

Hipótesis

La CoAo abarca un amplio espectro en cuanto al estrechamiento aórtico, pudiéndonos encontrar desde una leve constricción de la porción más distal del arco aórtico, generalmente en el punto de inserción del ductus arterioso, hasta una hipoplasia tubular difusa y severa de todo el arco aórtico¹. El objetivo de la reparación quirúrgica de la CoAo es conseguir una corrección anatómica liberando por completo cualquier obstrucción que exista en el arco aórtico. Normalmente, para la reparación de la CoAo se emplean dos tipos de abordaje quirúrgico, EM y TL. La elección de uno u otro dependerá de la localización, extensión y severidad de la hipoplasia del arco aórtico, y de la presencia de defectos intracardíacos asociados que requieran ser reparados durante el periodo neonatal⁵⁷. En estudios recientes se ha demostrado que algunos parámetros ecocardiográficos fetales morfológicos y funcionales pueden ser útiles a la hora de predecir mejor prenatalmente la probabilidad de confirmación posnatal de la CoAo^{30,61,91}. Por tanto, nuestra hipótesis de estudio es que mediante parámetros ecocardiográficos fetales podría también predecirse prenatalmente el tipo de abordaje quirúrgico tras el nacimiento y mejorar así la información pronóstica dada a los padres.

Objetivo

Evaluar la capacidad del estudio ecocardiográfico fetal para predecir el tipo de abordaje quirúrgico posnatal en la reparación de la CoAo, valorando qué parámetros ecocardiográficos prenatales difieren entre los distintos tipos de abordaje quirúrgico (EM vs.TL).

Material y métodos

EVALUACIÓN PRENATAL

Se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo en un centro terciario de referencia. Recogimos los datos de los fetos sometidos a una ecocardiografía prenatal por sospecha de CoAo entre 2003 y 2012. La sospecha prenatal de la CoAo se basó en la existencia de una asimetría cardíaca de modo que el ventrículo izquierdo y/o la AoAs eran subjetivamente más pequeños que el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, respectivamente. Puesto que nuestro objetivo primario era analizar la capacidad de la ecocardiografía fetal para predecir el tipo de abordaje quirúrgico en la reparación de la CoAo simple, que depende posnatalmente de la extensión y severidad del estrechamiento aórtico, sólo se incluyeron aquellos fetos con sospecha de CoAo no asociada a defectos cardíacos mayores, CIV, que probablemente se encuentren en el contexto de una CIV mal alineada con obstrucción del arco aórtico, y con seguimiento posnatal completo. En primer lugar evaluamos en los casos con CoAo confirmada posnatalmente si había diferencias respecto a los parámetros ecocardiográficos fetales entre ambos grupos de abordaje quirúrgico (EM vs. TL). En caso de que las hubiera, posteriormente analizamos el

rendimiento de esos parámetros para la predicción del tipo de abordaje quirúrgico en el subgrupo de fetos con sospecha de CoAo y alto riesgo de que ésta se confirmara posnatalmente para cuya selección nos basamos en la aplicación de nuestro *score* multiparamétrico global previamente publicado⁹¹. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro hospital.

Los exámenes ecográficos fetales incluyeron un estudio estructural extracardíaco y una ecocardiografía completa^{85,86}. La metodología para la realización de las mediciones ecocardiográficas se ha descrito en la publicación previa⁹¹. Durante el estudio ecocardiográfico se llevaron a cabo las mediciones de cada una de las estructuras cardíacas y, simultáneamente, se calcularon los *z-scores* de la mayoría de ellas empleando las tablas publicadas en la literatura para dichos cálculos^{50,87}. Para el cálculo de los *z-scores* se empleó la EG siempre y cuando estuvieran disponibles los datos de la ecografía del primer trimestre. En el resto de los casos, se utilizó la longitud femoral (1 caso) para tales cálculos. También se registró la apariencia subjetiva del arco aórtico (normal vs. difusamente hipoplásico), y parámetros funcionales tales como la valoración mediante Doppler color del flujo en el arco aórtico (anterógrado vs. mixto con flujo anterógrado y revertido dependiente del ductus arterioso) y del flujo a nivel del foramen oval. Definimos flujo “mixto” a nivel del arco aórtico cuando ambos componentes, flujo anterógrado y flujo ductus-dependiente, contribuyen de manera más o menos equitativa el relleno del arco. Rellenos revertidos de menor cuantía fueron calificados como flujo anterógrado. Se consideró flujo “bidireccional” a nivel del foramen oval cuando la cantidad del cortocircuito izquierda-derecha fue igual o superior al de derecha-izquierda. Todas estas mediciones y el cálculo de los cocientes entre las

estructuras cardíacas derechas e izquierdas (VT/VM, AP/AAo y TP/AoAs) fueron comparadas entre ambos grupos quirúrgicos (EM vs. TL).

Se realizó una valoración longitudinal del crecimiento de las diferentes estructuras cardíacas entre la primera y la última ecocardiografía antes del parto. Este análisis se limitó a los casos en los que el intervalo entre ambos estudios fue \geq 8 semanas. La tasa de crecimiento se calculó restando la primera medida de la última y dividiendo el resultado por el número de semanas que pasaron entre los dos exámenes, obteniendo el resultado en milímetros por semana. También se compararon estas tasas de crecimiento entre ambos grupos quirúrgicos.

Los estudios ecográficos se realizaron por médicos especialistas en Medicina Fetal empleando equipos de alta calidad. Todos los casos fueron analizados junto con un cardiólogo pediátrico. En aquellos casos que decidieron continuar con la gestación, se propuso la realización de ecocardiografías secuenciales cada 4-6 semanas y la atención perinatal en un centro terciario.

EVALUACIÓN POSNATAL

Los resultados posnatales se comprobaron a través nuestros archivos médicos. Cualquier otra información necesaria se solicitó al hospital de origen de la paciente. El manejo posnatal de estos casos fue similar a lo largo de todo el periodo de estudio y ha sido también descrita en la publicación previa⁹¹. Brevemente, el diagnóstico de la CoAo se basa en la presencia de un estrechamiento localizado de la aorta torácica justo después del origen de la ASI debido a la existencia de una

indentación o “*shelf*” que protruye desde la pared posterior de la aorta, junto con la presencia de un flujo de alta velocidad (> 2 m/s) a través de la estenosis. El diagnóstico asociado de una hipoplasia del arco aórtico o del istmo se realizó siempre y cuando el *z-score* fuera inferior a -2, según los normogramas de referencia⁸⁸.

Respecto al tipo de abordaje quirúrgico, la TL se eligió en aquellos casos de CoAo simple en los que el estrechamiento aórtico está localizado a nivel yuxtaductal. Por el contrario, se prefirió un abordaje mediante EM en aquellos casos en los que la hipoplasia se extendía hasta el arco aórtico transversal proximal, o si existían defectos intracardíacos asociados que debían ser reparados durante el periodo neonatal, o cuando la hipoplasia del arco aórtico se encontraba incluida en el contexto de un síndrome de corazón izquierdo hipoplásico⁹⁵.

Durante el seguimiento aquellos pacientes con elevación de la tensión arterial o con gradiente de presión entre miembros superiores e inferiores mayor de 20 mmHg y un gradiente medio ecográfico a nivel de la zona reparada quirúrgicamente mayor de 20 mmHg o con un patrón de flujo con “prolongación diastólica” fueron sometidos a cateterismo cardíaco. Se diagnosticó la existencia de una recoartación cuando el gradiente de presión medido en el cateterismo era mayor de 20 mmHg en la zona coartada. En todos los casos supervivientes se consiguieron los datos relativos al seguimiento posnatal durante al menos 12 meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresaron como media \pm DE o n (%), a menos que se indicara lo contrario. Para la primera parte del estudio, se compararon los diferentes parámetros ecocardiográficos (morfológicos y funcionales) entre los dos grupos quirúrgicos (EM vs. TL). Las diferencias respecto a las variables categóricas fueron analizadas mediante la prueba chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según lo apropiado en cada caso y para las variables continuas a través de la prueba U de Mann-Whitney. Se analizaron las curvas ROC y se calculó el AUC para valorar la sensibilidad y la especificidad de los parámetros cardíacos para predecir el tipo de abordaje quirúrgico. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de regresión logística sobre los parámetros más discriminativos según el análisis univariable con el objetivo de valorar su interdependencia y su capacidad para predecir el tipo de abordaje quirúrgico.

Para la segunda parte del estudio, aplicamos a toda la población de estudio nuestro *score* multiparamétrico global previamente publicado⁹¹ para seleccionar aquellos fetos con asimetría cardíaca y alto riesgo de confirmación posnatal de la CoAo, considerando ésta cuando la probabilidad de la CoAo obtenida mediante el *score* global era $\geq 50\%$. Posteriormente, aplicamos a este subgrupo de fetos con alto riesgo de confirmación posnatal de la CoAo los parámetros seleccionados, mediante el análisis de regresión logística, como más predictivos del tipo de abordaje quirúrgico.

El grado de significación “ p ” se calculó de manera bilateral y el criterio para establecer la significación estadística fue la existencia de un valor de $p < 0.05$. Se analizaron los datos mediante el programa SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Resultados

Durante el periodo de estudio, se sospechó la existencia de una CoAo en 146 fetos. La mayoría (100/146, 68%) fueron remitidos desde sus hospitales de referencia para la realización de un estudio ecográfico detallado, asesoramiento y manejo perinatal, si era necesario. Los casos restantes fueron atendidos en nuestro hospital desde el inicio para la realización de controles rutinarios. Se realizó estudio del cariotipo fetal en 54 casos (37%). La CoAo se confirmó posnatalmente en 45 casos, pero 3 de ellos fueron excluidos del análisis final al ser sometidos a un manejo quirúrgico posnatal tipo ventrículo izquierdo hipoplásico puesto que las estructuras cardíacas izquierdas no se consideraron apropiadas para una reparación de tipo biventricular. En la **Figura1-A3** se resume el resultado de la población total y los motivos de exclusión.

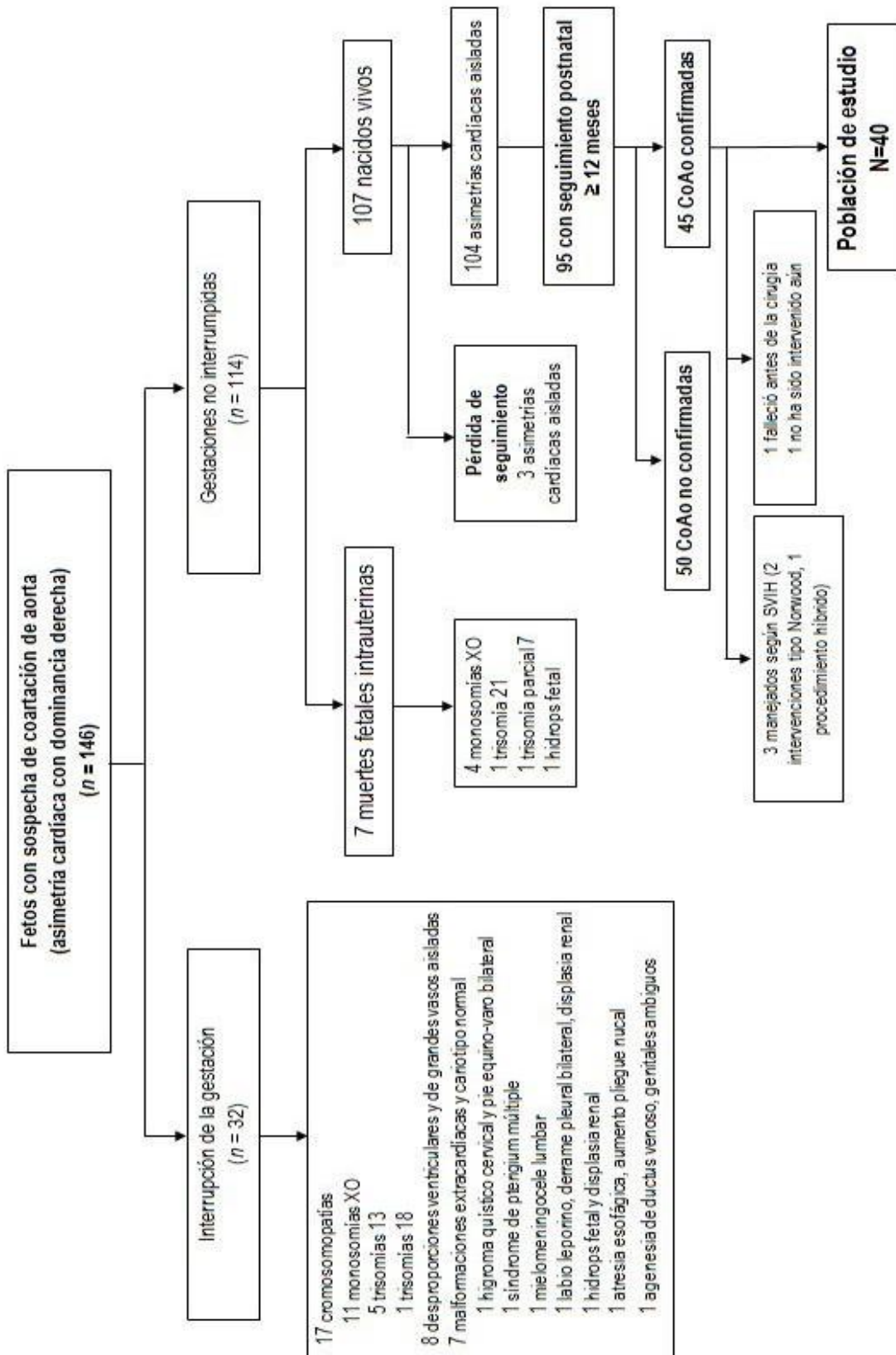


Figura 1-A3. Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección de los fetos con sospecha de coartación de aorta (CoAo). SVIH: síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico.

CARACTERÍSTICAS PRENATALES EN EL PRIMER ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ABORDAJE QUIRÚRGICO

Durante el periodo de estudio fueron evaluados 42 fetos únicos nacidos vivos con cariotipo normal y CoAo confirmada posnatalmente. La mayoría de los pacientes (40/42, 95.2%) fueron sometidos a reparación quirúrgica, la cual se llevó a cabo a una edad media de 14.0 ± 14.9 días (mediana 9.0 días, rango 4-71 días). Un recién nacido falleció a los 9 días de vida, antes de ser sometido a intervención quirúrgica, debido a una atrofia muscular espinal tipo I confirmada en el estudio postmortem y otro paciente, de 2 años de edad en el momento de la redacción del artículo, no había sido aún intervenido quirúrgicamente. Por lo tanto, la población final de estudio estaba formada por 40 pacientes, de los que 24 (60%) fueron reparados a través de TL y los restantes mediante EM. Sus características más importantes se muestran en la **Tabla 1-A3**. No encontramos diferencias significativas para la mayoría de las variables entre ambos grupos quirúrgicos, excepto en relación al peso al nacimiento que fue menor en el grupo de EM.

Variable	Valor	Toracotomía izquierda	Esternotomía media	Diferencia medias (IC 95%)	p
Población de estudio, n	40	24	16		
EG media al diagnóstico, semanas (DE)	23.2 (5.0)	22.8 (5.0)	23.7 (5.1)	-0.9 (-4.1 - 2.4)	0.673
Rango	16-35	18-35	16-32		
Diagnóstico en exploración 19-22 semanas, n (%)	26 (65.0)	19 (79.2)	7 (43.8)		
Diagnóstico en exploración 32-36 semanas, n (%)	5 (12.5)	4 (16.7)	1 (6.3)		
Otras anomalías cardíacas menores, n (%)					
Persistencia de vena cava superior izquierda	4 (10)	1 (4.2)	3 (18.8)		0.167
Anomalías extracardiacas, n (%)	7 (17.5)	2 (8.4)	5 (31.3)		0.076
Arteria umbilical única	3 (7.5)	1 (4.2)	2 (12.5)		
Plelectasia bilateral/hidronefrosis	2 (5.0)	0 (0)	2 (12.5)		
Persistencia vena umbilical derecha (intrahepática)	1 (2.5)	1 (4.2)	0 (0)		
Riñón ectópico (pélvico)	1 (2.5)	0 (0)	1 (6.3)		
EG media al nacimiento, semanas (DE)	38.6 (1.3)	38.7 (1.3)	38.5 (1.5)	0.2 (-0.7 - 1.2)	0.534
Rango	36-41	36-41	36-41		
Peso medio al nacimiento, g (DE)	3188.3 (462.1)	3338.1 (438.0)	2978.7 (423.3)	359.4 (62.7-656.2)	0.022
Rango	2270-4650	2530-4650	2270-3700		

TABLA 1-A3. Características prenatales de la población de estudio en función del tipo de abordaje quirúrgico. Valores en negrita = estadísticamente significativos.

A la mayoría de los pacientes (36/40, 90%) se les administró prostaglandina E1 antes de la intervención. Los factores intraoperatorios se resumen en la **Tabla 2-A3**. El tiempo medio de clampaje en el grupo de TL fue de 29 ± 11 min (mediana 24 min, rango 15-46 min). La principal indicación del abordaje mediante EM fue la existencia de una hipoplasia proximal del arco aórtico (13/16, 81.3%), mientras que en 3 pacientes la indicación de ese tipo de abordaje fue la necesidad de reparar un defecto intracardiaco asociado. Todos los casos en el grupo de EM fueron reparados bajo CEC (tiempo medio de CEC 156 ± 35 min, mediana 158 min, rango 92-210 min) e hipotermia moderada.

Características	Valor, n (%)
Toracotomía izquierda	24 (60)
<i>Tipo de reparación quirúrgica*</i>	
Anastomosis término-terminal ampliada	15/18 (83.3)
Aortoplastia con colgajo de subclavia	2/18 (11.1)
Aortoplastia con parche	1/18 (5.6)
Esternotomía media	16 (40)
<i>Indicación para abordaje mediante esternotomía</i>	
Reparación intracardiaca	3 (18.7)
CIA (septum secundum) [†]	2
CIV perimembranosa (4 mm) [†]	1
Hipoplasia de arco proximal	13 (81.3)
<i>Tipo de reparación quirúrgica*</i>	
Anastomosis término-lateral	6/15 (40)
Anastomosis término-terminal ampliada	3/15 (20)
Aortoplastia con parche	6/15 (40)

Tabla 2-A3. Características intraoperatorias según el tipo de abordaje quirúrgico. CIA: comunicación interauricular, CIV: comunicación interventricular. *, No pudimos obtener datos respecto al tipo de reparación quirúrgica en 6 pacientes del grupo de toracotomía izquierda y en 1 del grupo de esternotomía. †, Todos fueron diagnosticados posnatalmente.

Los resultados postoperatorios, y en función del tipo de abordaje quirúrgico se muestran en la **Tabla 3-A3**.

Variable	Población global (n=40)	Toracotomía izquierda (n = 24)	Esternotomía media (n = 16)	p
Tiempo estancia hospitalaria (días), media (DE)	22.0 (11.9)	15.4 (5.5)	30.5 (12.6)	0.0004
Complicaciones, n (%)				
Neumotórax	9 (22.5)	4 (16.7)	5 (31.3)	0.242
Hemiparesia	1 (2.5)	0 (0)	1 (6.3)*	0.400
Lesión nervio laríngeo recurrente	2 (5.0)	2 (8.3)	0 (0)	0.354
Lesión nervio frénico	1 (2.5)	0 (0)	1 (6.3)	0.400
Infección herida quirúrgica	3 (7.5)	1 (4.2)	2 (12.5)	0.348
Taponamiento cardíaco	1 (2.5)	0 (0)	1 (6.3)	0.400
Quilotórax	1 (2.5)	1 (4.2)	0 (0)	0.600
Recoartación	11 (27.5)	4 (16.7)†	7 (43.8)††	0.065
Cualquier complicación	23 (57.5)	10 (41.7)	13 (81.3)	0.014
Mortalidad, n (%)	0	0	0	-

Tabla 3-A3. Resultados postoperatorios en función del tipo de abordaje quirúrgico. DE: desviación estándar. *, Infarto del territorio de la arteria cerebral media derecha. †, 3 tras anastomosis término-terminal ampliada y 1 tras aortoplastia con colgajo de subclavia. ††, 5 tras aortoplastia con parche, 1 tras anastomosis término-lateral y 1 tras anastomosis término-terminal ampliada.

La duración media del seguimiento posnatal fue de 46.2 ± 25.8 meses (mediana 44.5 meses, rango 11.4-112.5 meses). Once pacientes (27.5%) desarrollaron signos de recoartación requiriendo tratamiento mediante angioplastia con balón, que se realizó a una edad media de 91 ± 53 días (mediana 90 días, rango 29-178 días). El periodo de estancia hospitalaria fue mayor en el grupo de EM. En

este grupo también se observó una tendencia a una mayor tasa de las complicaciones más frecuentes tras la reparación de la CoAo. La recoartación fue casi 3 veces más frecuente en el grupo de EM con diferencias casi significativas ($p = 0.065$). Si tenemos en cuenta todas las complicaciones en conjunto, la presencia de cualquiera de ellas fue más frecuente en el grupo de EM (81.3 vs. 41.7% en el grupo de TL, $p = 0.014$). En la **Tabla 4-A3** se representan los hallazgos ecográficos en el primer estudio ecocardiográfico fetal en ambos grupos quirúrgicos. No se encontraron diferencias significativas respecto a los parámetros ecocardiográficos morfológicos o funcionales, excepto en relación al *z-score* del istmo aórtico en el corte sagital, que sí fue significativamente más pequeño en aquellos pacientes que requirieron EM para la reparación de la CoAo.

Variable	Toracotomía izquierda (n = 24)	Esternotomía media (n = 16)	Diferencia medias (IC 95%)	p
Características morfológicas				
<u>Tractos de entrada</u>				
z-score válvula tricúspide	0.6 (1.1)	0.6 (1.2)	0.0 (-0.7 - 0.8)	0.989
z-score válvula mitral	-2.5 (1.6)	-2.1 (1.7)	-0.4 (-1.4 - 0.7)	0.742
Válvula tricúspide/válvula mitral	1.5 (0.3)	1.5 (0.3)	0.0 (-0.2 - 0.3)	0.648
<u>Tractos de salida</u>				
z-score anillo pulmonar	1.5 (1.2)	1.5 (0.8)	0.0 (-0.7 - 0.6)	0.931
z-score anillo aórtico	-2.0 (1.6)	-1.9 (1.3)	-0.1 (-1.2 - 0.9)	0.613
Anillo pulmonar/anillo aórtico	1.9 (0.5)	1.9 (0.3)	0.0 (-0.3 - 0.3)	0.874
z-score tronco pulmonar	1.3 (1.1)	1.2 (1.0)	0.1 (-0.6 - 0.8)	0.864
z-score aorta ascendente	-2.1 (1.6)	-2.4 (1.7)	0.3 (-0.8 - 1.4)	0.773
Tronco pulmonar/aorta ascendente	1.9 (0.4)	2.0 (0.5)	-0.1 (-0.4 - 0.2)	0.531
<u>Arco aórtico</u>				
z-score istmo (corte 3VT)	-2.4 (1.0)	-2.7 (0.9)	0.3 (-0.4 - 1.1)	0.334
z-score istmo (corte sagital)	-1.6 (0.9)	-3.4 (1.6)	1.8 (0.6 - 3.0)	0.009
Arco aórtico hipoplásico, n (%)	20/22 (90.9)	13/15 (86.7)		0.539
<u>Otros</u>				
z-score ductus arterioso	1.3 (0.5)	1.0 (1.0)	0.3 (-0.5 - 1.2)	0.434
Istmo/ductus arterioso	0.5 (0.1)	0.5 (0.1)	0.0 (-0.1 - 0.1)	0.714
Persistencia vena cava superior izquierda, n (%)	1/24 (4.2)	3/16 (18.8)		0.167
Características funcionales				
Flujo mixto en arco aórtico, n (%)	0/21 (0)	2/15 (13.3)		0.167
Flujo bidireccional en foramen oval*, n (%)	2/16 (12.5)	4/13 (30.8)		0.228

TABLA 4-A3. Hallazgos prenatales ecográficos en la población de estudio en función del tipo de abordaje quirúrgico (toracotomía izquierda vs esternotomía media). Los resultados cuantitativos son expresados como media (DE); 3VT: 3 vasos y tráquea; * Todos los casos restantes tuvieron un flujo de normal (derecha-izquierda) en el foramen oval.

En la **Figura 2-A3** se representa la curva ROC del z-score del istmo aórtico (corte sagital) para predecir el abordaje posnatal mediante EM. A partir de esta curva ROC se calculó el punto de corte óptimo para predecir el tipo de abordaje quirúrgico. Un punto de corte del z-score del istmo aórtico (corte sagital) ≤ -2.5 tuvo una sensibilidad del 86% (IC 95%, 49-97%), y una especificidad del 77% (IC 95%, 50-92%), para predecir un abordaje mediante EM. El análisis de regresión logística mostró que cuanto mayor fuera el z-score del istmo aórtico, menor era la probabilidad de un abordaje mediante EM (OR 0.26, IC 95% 0.08-0.86, $p = 0.028$). De modo que una disminución de 0.5 en el z-score del istmo aórtico incrementa la odds de abordaje mediante EM por 1.96 (IC 95%, 1.08-3.53).

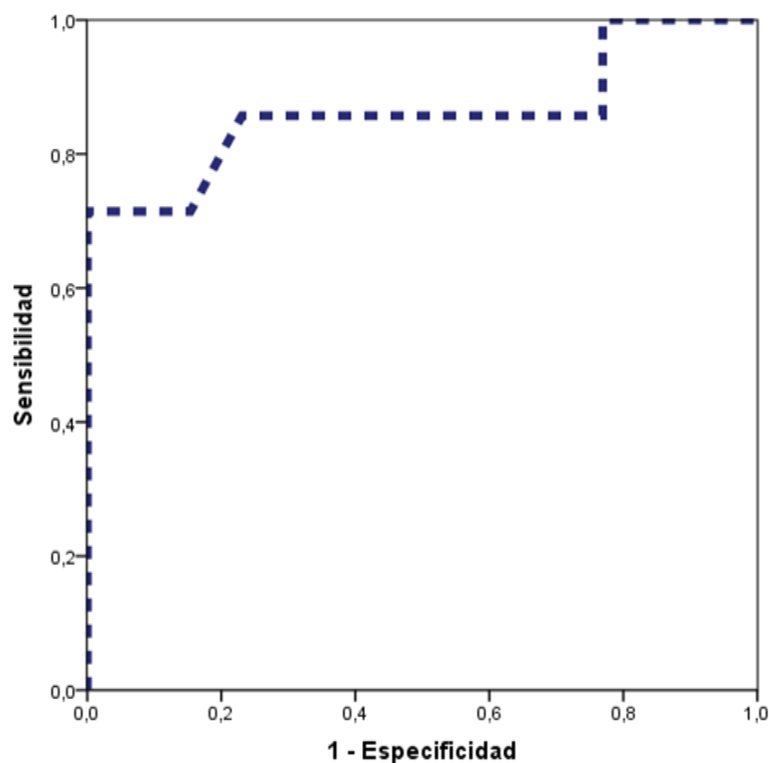


Figura 2.A3. Curva ROC del z-score del istmo aórtico medido en el plano sagital como predictor del abordaje quirúrgico de coartación de aorta mediante esternotomía media. Área bajo la curva 0.86 (IC 95% 0.66-1.00).

VALORACIÓN LONGITUDINAL PRENATAL DE LAS DIMENSIONES CARDÍACAS

En 14 casos del grupo de TL y en 10 casos de EM tuvimos disponibles ecografías de seguimiento con un intervalo ≥ 8 semanas desde la primera ecocardiografía hasta el parto. La EG media del primer y último estudio ecocardiográfico en fetos sometidos a TL fue 20.8 ± 1.3 semanas y 36.2 ± 1.8 semanas, respectivamente, y en el grupo de EM fue 24.9 ± 4.4 semanas y 36.8 ± 2.0 semanas, respectivamente. El análisis longitudinal no mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de crecimiento de las diferentes dimensiones cardíacas entre ambos grupos de estudio.

RENDIMIENTO DEL PUNTO DE CORTE DEL Z-SCORE DEL ISTMO AÓRTICO ≤ -2.5 PARA PREDECIR EL TIPO DE ABORDAJE QUIRÚRGICO EN FETOS CON ALTO RIESGO DE COARTACIÓN DE AORTA

Basándonos en la aplicación de nuestro *score* multiparamétrico global⁹¹, 49 de los 95 fetos con sospecha de CoAo tuvieron una probabilidad de confirmación posnatal de esta patología $\geq 50\%$, y en 38 (78%) de ellos la CoAo se confirmó posnatalmente, mientras que los 46 casos restantes tuvieron una probabilidad de CoAo $< 50\%$, y en 39 (85%) de ellos el estudio posnatal descartó la existencia de la CoAo. Este punto de corte del 50% respecto a la probabilidad de la CoAo tras la aplicación del *score* multiparamétrico global, tuvo una sensibilidad del 84% (IC 95%, 71-92%), especificidad del 78% (IC 95%, 65-87%), valor predictivo positivo del 78%

(IC 95%, 64-87%) y valor predictivo negativo del 85% (IC 95%, 72-92%) para el diagnóstico de la CoAo.

En este subgrupo de fetos con alto riesgo de CoAo, la sensibilidad y especificidad del *z-score* del istmo aórtico (corte sagital) ≤ -2.5 para predecir el abordaje quirúrgico mediante EM fue del 78% (IC 95%, 45-94%) y del 82% (IC 95%, 52-95%), respectivamente.

La media del *z-score* del istmo aórtico (corte sagital) de los 11 fetos con alto riesgo de CoAo en los que no fue confirmada posnatalmente esta patología fue -1.0 ± 1.3 , y sólo un caso tuvo un *z-score* del istmo aórtico ≤ -2.5 . La media del *z-score* del istmo aórtico (corte sagital) de los 39 pacientes del grupo de bajo riesgo de CoAo en los que no fue confirmada posnatalmente esta patología fue -1.3 ± 0.9 , y sólo un caso tuvo un *z-score* del istmo aórtico ≤ -2.5 . No encontramos diferencias entre estos grupos con respecto al *z-score* del istmo aórtico ($p = 0.305$).

Discusión

La reparación posnatal de la CoAo tiene como objetivo el liberar por completo cualquier obstrucción que exista en el arco aórtico. Existen varias técnicas quirúrgicas, todas ellas con unas bajas tasas de mortalidad y morbilidad severa^{10,71,96,97}. Sin embargo, la tasa de complicaciones varía ampliamente dependiendo de factores tales como el momento del diagnóstico, la edad en el momento de la reparación, o la severidad del estrechamiento aórtico, y, además, se ha observado que el diagnóstico en vida fetal⁹⁸, la necesidad de reparación durante el periodo neonatal⁹⁹⁻¹⁰¹, y la existencia de una hipoplasia de arco aórtico

extensa^{60,99,100}, tienen una repercusión negativa sobre los resultados. En concreto, la recoartación, que normalmente conlleva la necesidad de reintervención, se ha descrito en un 2-25% de los pacientes sometidos a reparación de la CoAo nativa^{71,98,102,103}. Este amplio intervalo puede atribuirse, al menos en parte, a las características de la población, teniendo las mayores tasas aquellos pacientes diagnosticados en vida fetal⁹⁸, y en aquellos que necesitan reparación durante el periodo neonatal⁹⁹⁻¹⁰¹. Estos dos escenarios clínicos representan el lado más severo dentro del espectro de gravedad que puede tener la CoAo, y se ha observado que la severidad de esta cardiopatía es, por sí mismo, también un factor de riesgo para la recoartación^{60,99,100}. Todo esto puede explicar la alta tasa de recoartación observada en nuestra serie (27.5%), donde todos los pacientes fueron diagnosticados prenatalmente e intervenidos precozmente, a una edad media de 14.0 ± 14.9 días. También todo ello justificaría el hecho de que la tasa de recoartación sea casi tres veces mayor en el grupo de esternotomía que en el de toracotomía, reflejando que en el primero hay una hipoplasia del arco aórtico más extensa, lo cual también se manifiesta por la mayor tasa de aortoplastias con parche realizadas en este grupo de pacientes en comparación con las tasas descritas en series posnatales (4.2%)¹⁰. Este resultado podría también estar condicionado por el menor peso al nacimiento observado en los neonatos del grupo sometido a EM, factor que también se ha asociado a una mayor tasa de recoartación¹⁰⁴. También hemos observado que la estancia hospitalaria fue significativamente más larga (casi dos veces) en el grupo de EM, y que las complicaciones, al menos a corto plazo, fueron también significativamente más frecuentes en este grupo, aunque esto no influyó en la mortalidad, que fue nula en toda nuestra población de estudio. Del mismo modo, la

mayoría de las complicaciones más frecuentes tras la reparación de la CoAo, consideradas individualmente, fueron también más frecuentes en el grupo de EM, aunque el pequeño tamaño muestral puede haber impedido alcanzar la significación estadística. Estos resultados son similares a los publicados en la literatura^{77,105,106}. Por el contrario, los estrechamientos focales yuxtaducales, que pueden ser normalmente reparados a través de TL, se asocian a una menor tasa de complicaciones^{107,108}.

Desde el punto de vista prenatal, la CoAo ha sido considerada clásicamente una patología cuya confirmación o exclusión quedaba únicamente relegada al periodo posnatal, momento en el que también se lleva a cabo la evaluación de la severidad del estrechamiento del arco aórtico y la elección del abordaje y técnica quirúrgica para su reparación. Por el contrario, la CoAo en vida fetal se considera a menudo como una patología en la que únicamente cabe su diagnóstico de sospecha, y la mayoría de los casos normalmente siguen el mismo manejo, sin proporcionar a los padres una información individualizada respecto a los resultados posnatales concretos de su feto^{9,41}. Estudios recientes han demostrado una relación entre la medición prenatal del z-score del istmo aórtico y la probabilidad de cirugía en casos con sospecha de CoAo^{30,61}. Nosotros hemos dado un paso adelante con este estudio, mostrando, en primer lugar, que pacientes con sospecha prenatal de CoAo que requieren EM para su reparación tienen z-scores del istmo aórtico (corte sagital) significativamente menores en comparación con aquellos que son reparados a través de TL. En segundo lugar, hemos visto cómo, siguiendo una valoración secuencial, en fetos en los que el estudio ecocardiográfico detallado mostró previamente un alto riesgo de confirmación posnatal de la CoAo, el z-score del

istmo aórtico (corte sagital) puede ser aplicado prenatalmente para predecir el tipo de abordaje quirúrgico para la reparación de la CoAo con una buena precisión (sensibilidad 78% y especificidad 82% para predecir el abordaje mediante EM). La precisión diagnóstica prenatal para la CoAo alcanzada por un estudio ecocardiográfico detallado mediante la aplicación de nuestro *score* multiparamétrico global es suficientemente fiable como para justificar el proporcionar a los padres un asesoramiento más detallado en el grupo de fetos con alto riesgo de CoAo, siempre teniendo en cuenta que todo este proceso de valoración y asesoramiento parental debe ser llevado a cabo por un equipo especializado en cardiología fetal. Además, esta predicción se puede realizar en el primer estudio ecocardiográfico, y no mejora con la valoración del crecimiento de las diferentes estructuras cardíacas. Con el análisis multivariable, observamos que el *z-score* del istmo aórtico (corte sagital) era un factor independiente asociado al abordaje quirúrgico mediante EM, de modo que una disminución de 0.5 en el *z-score* de este parámetro multiplicaría casi por dos la odds de esternotomía.

En la CoAo neonatal el arco presenta un estrechamiento gradual con la zona más estrecha localizada normalmente en el istmo distal, justo antes de la entrada del ductus arterioso. Esto puede explicar por qué el tamaño del istmo es el mejor marcador para diferenciar ambos grupos quirúrgicos, y en concreto cuando su medición se realiza en el plano sagital, lo cual permite una valoración más precisa del istmo distal en comparación con el corte 3VT, puesto que el primero permite una mejor identificación de las diferentes porciones del arco aórtico con una colocación más precisa también de los cálipers en el istmo distal, sobre todo cuando el arco aórtico es hipoplásico y es más difícil una delimitación clara de los diferentes

segmentos del arco (**Figura 3-A3**). Entendemos que un punto de corte que requiere una precisión de décimas de milímetro puede ser un desincentivo y conllevar dudas respecto a su reproducibilidad. Sin embargo, nuestras mediciones siempre se llevaron a cabo por ecocardiografistas expertos en Medicina Fetal y, desde luego, las diferencias sutiles pero significativas entre los grupos de EM y TL se mantuvo constante para esta medición concreta, lo que sugiere una dispersión inter-observador baja. Esto está en consonancia con estudios previos sobre reproducibilidad en los que tanto el corte del arco aórtico sagital como el de 3 vasos-tráquea tienen una adecuada precisión y variabilidad inter-observador, pero únicamente el plano sagital alcanzó el nivel de precisión requerida para los objetivos de nuestro estudio⁵⁰. Además, este corte también es el recomendado para realizar las mediciones del arco aórtico en cardiología pediátrica⁴⁷.

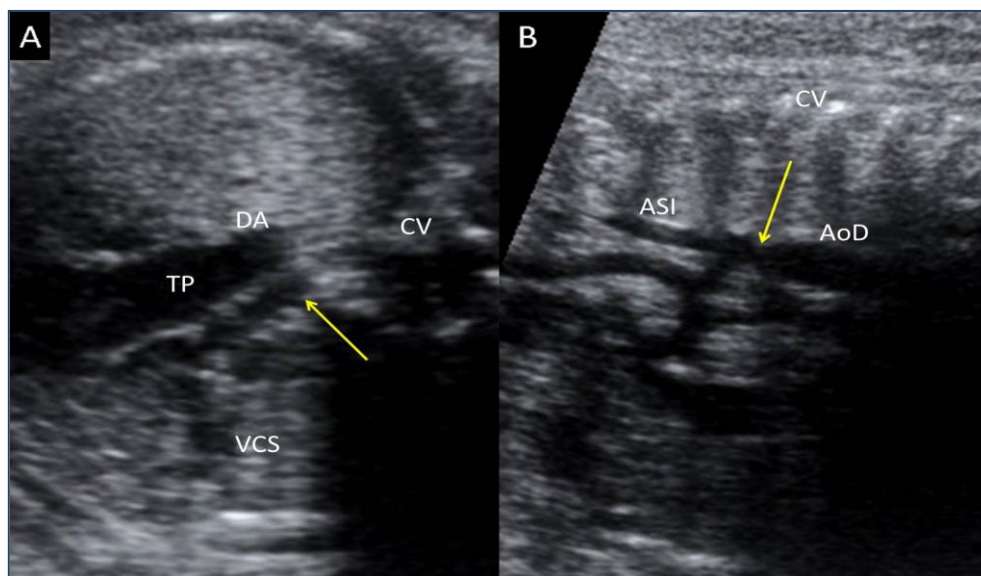


Figura 3-A3. A) Corte de 3 vasos-tráquea de un feto con sospecha de coartación de aorta. B) Corte sagital del arco aórtico del mismo feto. En ambas imágenes las flechas señalan el punto donde se debe medir el istmo aórtico. En el corte sagital se distingue mejor el istmo distal, justo antes de la aorta descendente (AoD). ASI: arteria subclavia izquierda, CV: columna vertebral, DA: ductus arterioso, TP: tronco pulmonar, VCS: vena cava superior.

Las alteraciones hemodinámicas a nivel del foramen oval y del arco aórtico con Doppler color fueron menos frecuentes en nuestra población de estudio que en otras series^{30,40}, y fueron similares en ambos grupos quirúrgicos. Esto puede explicarse por el hecho de que este tipo de valoración mediante Doppler color y su interpretación a menudo es subjetiva y depende de factores tales como los ajustes del Doppler color y el criterio empleado para definir lo que es flujo anormal en cada estructura. Sin embargo, recientemente se ha descrito que la presencia de flujo diastólico continuo en el istmo aórtico, valorado mediante Doppler pulsado, en combinación con el tamaño del istmo y la presencia de *shelf* contraductal puede alcanzar también una buena precisión diagnóstica respecto a la necesidad de cirugía durante el periodo neonatal⁶¹.

Las principales limitaciones de este estudio, son, en primer lugar, su carácter retrospectivo, aunque está basado en una recogida prospectiva y detallada de los datos. En segundo lugar, no hemos analizado el rendimiento diagnóstico de la medición del arco aórtico transverso, que puede explicarse por la ausencia de un software adecuado para el cálculo de su *z-score*. En tercer lugar, nuestro *score* multiparamétrico global para el diagnóstico de la CoAo con el punto de corte de $\geq 50\%$ puede tener falsos positivos en los que la CoAo no se confirma tras el nacimiento y tener un *z-score* del istmo aórtico (corte sagital) ≤ -2.5 . Esta limitación se debe tener en cuenta en el momento del asesoramiento a los padres, aunque estos casos fueron infrecuentes (9%, 1/11). En cuarto lugar, en el grupo de EM hubo 3 pacientes en los que la principal indicación para la reparación de la CoAo a través de este abordaje quirúrgico fue la presencia de un defecto intracardíaco asociado. Sin embargo, incluso con la inclusión de estos pacientes la media del *z-score* del

istmo aórtico de este grupo fue significativamente menor que el valor observado en el grupo de TL, y es probable que, si se excluyen estos pacientes la diferencia fuera incluso mayor. Sin embargo, puesto que estos defectos intracardíacos fueron diagnosticados después del nacimiento, decidimos no excluirlos del estudio con el fin de dar una visión más realista de la situación prenatal. Finalmente, este estudio no fue diseñado para evaluar la técnica quirúrgica posnatal sino para evaluar la capacidad de la ecocardiografía fetal para predecir el tipo de abordaje quirúrgico.

Conclusión

El tipo de abordaje quirúrgico para la reparación de la CoAo puede predecirse prenatalmente en la segunda mitad del embarazo en los fetos con alto riesgo de CoAo empleando el *z-score* del istmo aórtico medido en el plano sagital. Esta información puede ser útil en el momento del asesoramiento a los padres, con el fin de proporcionarles una información más precisa sobre el pronóstico de su hijo.

PUBLICACIÓN ORIGINAL DEL TERCER ARTÍCULO (A3)

Original Paper

Fetal Diagnosis
and TherapyFetal Diagn Ther 2014;35:27–35
DOI: 10.1159/000356077Received: June 9, 2013
Accepted after revision: October 1, 2013
Published online: December 18, 2013

Prenatal Prediction of Surgical Approach for Coarctation of the Aorta Repair

Enery Gómez-Montes^a Ignacio Herraiz^a Alberto Mendoza^b David Escribano^a
José Manuel Martínez-Moratalla Valcárcel^a Alberto Galindo^a^aFetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology and ^bPediatric Heart Institute, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

Key Words

Congenital heart disease · Coarctation of the aorta · Fetal echocardiography · Z-score · Aortic isthmus · Prediction · Surgery

omy approach, with 9% false positive cases in which CoAo was not confirmed. **Discussion:** The surgical approach for CoAo repair may be prenatally predicted by means of the Z-score of aortic isthmus, measured in the sagittal plane.

© 2013 S. Karger AG, Basel

Abstract

Objective: To evaluate the capacity of fetal echocardiography for predicting the more likely surgical approach in newborns with coarctation of the aorta (CoAo) (left thoracotomy vs. median sternotomy). **Material and Methods:** We selected all cases of suspected CoAo prenatally diagnosed in 2003–2012 (n = 95). 49/95 were considered at high-risk and 46/95 at low-risk of CoAo, and 38/49 and 7/46 were postnatally confirmed, respectively. We firstly evaluated in 40 cases of CoAo surgically repaired (24 thoracotomy, 16 sternotomy) whether there were differences in fetal echocardiographic parameters between both groups. Secondly, we assessed the performance of these parameters for predicting the surgical approach in fetuses at high risk of CoAo. **Results:** Sternotomy approach was associated with higher rate of post-operative complications and longer hospital stay compared with thoracotomy (81.3 vs. 41.7%, p = 0.014; 30.5 vs. 15.4 days, p = 0.0004, respectively). The Z-score of the aortic isthmus, measured in the sagittal plane, was significantly smaller in the sternotomy group. In fetuses at high-risk of having CoAo a cut-off value of the isthmus Z-score ≤ -2.5 had sensitivity of 78% and specificity of 82% for predicting sternot-

Introduction

Coarctation of the aorta (CoAo) is one of the most common congenital heart defects (CHD) [1]. CoAo represents a spectrum of aortic narrowing from a slight constriction of the distal end of the aortic arch, usually at the point of the insertion of the ductus arteriosus, to severe tubular hypoplasia of the entire arch [2]. The surgical goal in CoAo is to perform anatomic repair which completely relieves any obstruction of the aortic arch. Two surgical approaches are usually used, median sternotomy and left thoracotomy, and their choice is usually based both on the location, extension and severity of aortic arch hypoplasia, and the presence of any associated intracardiac defect [3]. In extensive narrowing affecting the proximal aortic arch and/or with associated intracardiac defects midline sternotomy is the best choice. However, this approach exposes the patient to the risks of cardiopulmonary bypass (CPB) and deep hypothermic circulatory arrest. Left thoracotomy avoids CPB but implies poor exposure of the proximal aortic arch and very limited access to

KARGER

© 2013 S. Karger AG, Basel
1015-3837/13/0351-0027\$38.00/0E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ftdDr. A. Galindo
Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology
Hospital Universitario '12 de Octubre'
Avenida de Córdoba s/n. Madrid 28041 (Spain)
E-Mail agalindo.hdoc@salud.madrid.orgDownloaded by:
Coal of Med
129.96.45.75 - 301/2014 8:19:58 PM

the heart, and therefore this approach is usually preferred when the hypoplastic segment is located after the origin of the left common carotid artery and is an isolated defect (simple CoAo) [3–7]. The complexity of cardiovascular defect and surgical technique explain that patients requiring median sternotomy have higher early postoperative morbidity [8], higher rate of recurrent laryngeal nerve lesion [8, 9], worse neurodevelopmental outcome [10–15], and higher mortality (hazard ratio 11.6, 95% CI 2.3–57.9) [16] when compared with those who are repaired through a left thoracotomy [17, 18].

Recent papers have shown that some direct size-based and functional fetal echocardiographic parameters may be useful to predict better the likelihood that CoAo will be confirmed or not postnatally [19–21], but the prediction of the more likely surgical approach for CoAo is rarely aimed prenatally. This study evaluates the capacity of fetal echocardiography to predict this important issue.

Methods

Prenatal Issues

This is a retrospective study undertaken at a tertiary care referral center. Our database was scrutinized for fetuses undergoing prenatal echocardiography because of suspected CoAo in the period 2003–2012. The prenatal suspicion of CoAo was based on the finding of ventricular and great vessels disproportion so that the left ventricle and/or ascending aorta were subjectively smaller than the right ventricle and pulmonary artery, respectively. Since our primary objective was to analyze the ability of fetal echocardiography to predict the more likely surgical approach for simple CoAo, based postnatally on the extension and severity of aortic narrowing, only fetuses with suspected CoAo not associated with major cardiac defects, such as large ventricular septal defects, most likely in the setting of the complex posterior malalignment-type ventricular septal defects-aortic arch obstruction, and with complete postnatal follow-up were included in the study. We firstly evaluated in postnatally confirmed cases of CoAo if there were differences in fetal echocardiographic parameters between both surgical groups. If so, we subsequently studied the performance of these parameters for the prediction of the surgical outcome in the subgroup of fetuses with suspected CoAo and the highest risk of truly having CoAo on the basis of our multiparametric score [21]. The study was approved by our hospital ethics committee.

Fetal ultrasound examinations included a thorough extracardiac structural survey and a complete echocardiography [22, 23]. Detailed methodology for echocardiographic measurements has been described elsewhere [21]. These measurements were carried out during diagnostic echocardiography, and the Z-scores for most cardiac dimensions were calculated using appropriate software [24, 25]. The gestational age was used to calculate the Z-scores when the information of the first trimester scan was available. Otherwise, the femur length was used for such calculations (one case). The subjective appearance of the aortic arch (normal vs. diffusely hypoplastic), and functional parameters including color Doppler

assessment of the flow at the aortic arch (antegrade vs. mixed pattern with antegrade and reversed ductal-dependent flow) and foramen ovale were also recorded. We defined 'mixed' flow in the aortic arch when both components, antegrade and ductal-dependent flow, contribute approximately equally to the filling of the aortic arch. Minor reverse fillings were considered as antegrade flow. Flow at the foramen ovale was considered as 'bidirectional' when the amount of left-to-right shunting was equal or even superior to right-to-left shunt. All these parameters and the ratio between paired structures (tricuspid valve/mitral valve, pulmonary valve/aortic valve, and main pulmonary artery/ascending aorta) were compared between both surgical groups.

Longitudinal assessment of growth of cardiac structures was performed between the first echocardiography and the last examination before delivery. In all cases, the interval was ≥ 8 weeks. The rate of growth was calculated by subtracting the first measurement from the last and dividing the result by the number of weeks between both studies, giving results in millimeters per week. This rate of growth was also compared in both surgical groups.

Ultrasound examinations were performed by fetal medicine specialists using high-quality equipments. All cases were analyzed together with a pediatric cardiologist. Sequential echocardiography every 4–6 weeks was offered in ongoing pregnancies and perinatal management in an appropriate tertiary center was recommended.

Postnatal Issues

Postnatal outcome was ascertained through our own medical records. Any additional relevant information was requested from the referring hospital as required. The postnatal management of this condition was consistent throughout the study period, and has been described in detail elsewhere [21]. Briefly, the diagnosis of CoAo usually relied on the presence of a localized narrowing of the thoracic aorta just beyond the origin of the left subclavian artery due to a posterior shelf protruding from the posterior aspect of the aorta, together with high-flow velocity (>2 m/s) across the stenosis. Associated findings such as isthmus and aortic arch hypoplasia are diagnosed whenever the Z-score was < -2 , according to reference ranges [26].

Regarding the surgical approach, left thoracotomy was usually elected in cases of simple CoAo and located juxtaductal narrowings, whereas cases in which hypoplasia was extended to the proximal transverse aortic arch, or in the presence of intracardiac defects that need to be repaired in the neonatal period, or when the aortic arch hypoplasia was included in the setting of hypoplastic left heart complex, were repaired through a median sternotomy [27].

In the follow-up patients with increased ambulatory blood pressure or pressure gradient between upper and lower limbs greater than 20 mm Hg and a mean echo gradient through the operated area greater than 20 mm Hg or diastolic run-off were scheduled for cardiac catheterization. Recoarctation was diagnosed in the presence of blood pressure gradient greater than 20 mm Hg at the coarctation site measured at catheterization. Postnatal follow-up for at least 12 months was available for all surviving patients.

Statistical Analysis

Data are expressed as mean (SD) or percentage (%) unless otherwise stated. For the first part of the study, comparisons were made between both surgical groups (thoracotomy vs. sternotomy).

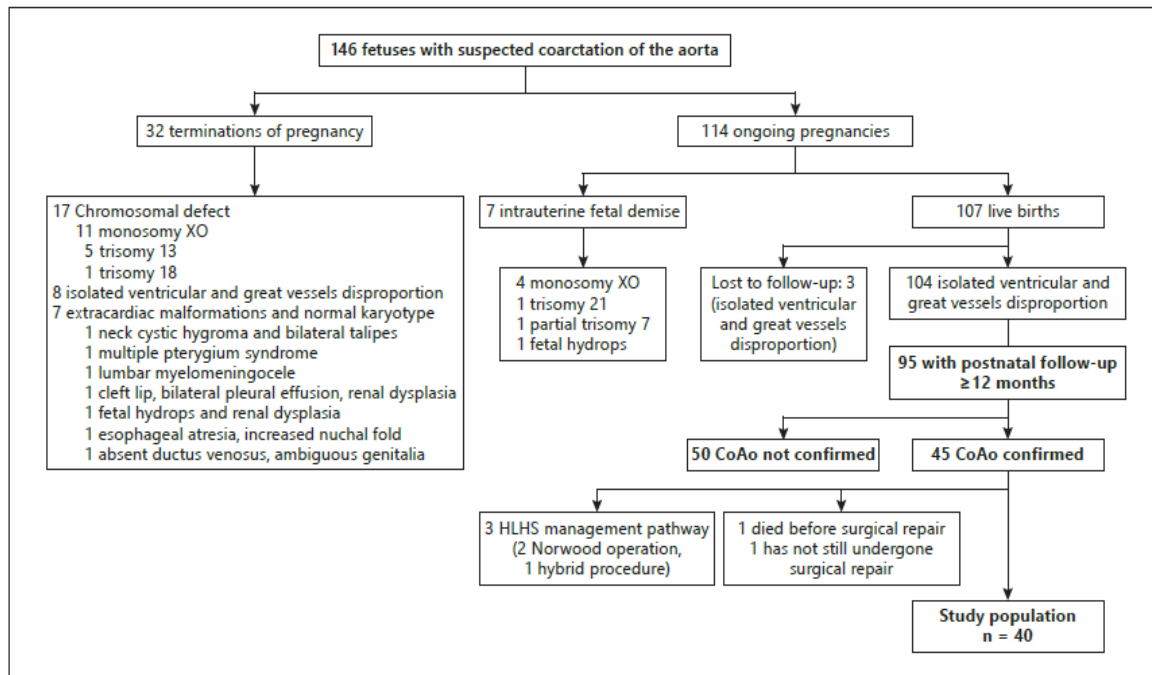


Fig. 1. Flow chart of fetuses with suspected coarctation of the aorta according to the selection criteria. HLHS = Hypoplastic left heart syndrome.

Categorical variables were explored by χ^2 or Fisher's exact test where appropriate and continuous variables by Mann-Whitney test. Areas under the receiver-operating curves were constructed to assess the sensitivity and specificity of cardiac features for predicting the surgical approach. Subsequently, logistic regression analysis for the most discriminative parameters observed in the univariate analysis was performed in order to assess their interdependence and their capability for such prediction. For the second part, we applied these parameters in those fetuses considered to have the highest risk of truly having CoAo (taking a risk $\geq 50\%$ as cut-off) [21] among all those with suspected CoAo and complete follow-up seen during the study period. p values for all tests were two-sided and the criterion for statistical significance was $p < 0.05$. Data were analyzed using SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, Ill., USA).

Results

During the study period, the diagnosis of suspected CoAo was established in 146 fetuses. The majority (100/146, 68%) were referred from their local hospitals for a detailed anomaly scan, counseling, and perinatal management, if necessary. The rest were attending our hospital primarily for standard care. Fetal karyotype was performed in 54 cases (37%). CoAo was confirmed postna-

tally in 45 cases but 3 underwent the hypoplastic left heart management pathway since left heart structures were not considered suitable for biventricular repair, and were excluded from the analysis. Figure 1 summarizes the outcome of the whole group and the reasons for exclusion.

Prenatal Characteristics at First Echocardiography According to Surgical Approach

During the study period, 42 liveborn singleton fetuses with normal karyotype and postnatally confirmed CoAo were evaluated. Most patients (40/42, 95.2%) underwent surgical repair, which was performed at a mean age of 14.0 ± 14.9 days (median 9.0 days, range 4–71 days). One newborn died at 9 days, before surgery, due to spinal muscular atrophy type I confirmed at postmortem examination and another patient, now 2 years old, has not still undergone surgical correction. Therefore, the study population consisted of 40 patients, of whom 24 (60%) were repaired through left thoracotomy and the rest by sternotomy. Their most important characteristics are shown in table 1. We did not find differences for most variables between both surgical groups, with the exception of birth weight, which was lower in the sternotomy group.

Table 1. Prenatal details of the study population according to surgical approach

Variable	Value	Left thoracotomy	Median sternotomy	Mean difference (95% CI)	p value
Study population, n	40	24	16		
Mean GA at diagnosis, weeks (± SD)	23.2±5.0	22.8±5.0	23.7±5.1	-0.9	0.673
Range	16-35	18-35	16-32	(-4.1-2.4)	
Diagnosis at the 19-22 weeks' scan, n (%)	26 (65.0)	19 (79.2)	7 (43.8)		
Diagnosis at the 32-36 weeks' scan*, n (%)	5 (12.5)	4 (16.7)	1 (6.3)		
Additional minor cardiac anomalies, n (%)					
Persistent left superior vena cava	4 (10)	1 (4.2)	3 (18.8)		0.167
Extracardiac abnormalities, n (%)	7 (17.5)	2 (8.4)	5 (31.3)		0.076
Single umbilical artery	3 (7.5)	1 (4.2)	2 (12.5)		
Bilateral pyelectasis/hydronephrosis	2 (5.0)	0 (0)	2 (12.5)		
Persistent intrahepatic right umbilical vein	1 (2.5)	1 (4.2)	0 (0)		
Ectopic (pelvic) kidney	1 (2.5)	0 (0)	1 (6.3)		
Mean GA at birth, weeks (± SD)	38.6±1.3	38.7±1.3	38.5±1.5	0.2	0.534
Range	36-41	36-41	36-41	(-0.7-1.2)	
Mean birth weight, g (± SD)	3,188.3±462.1	3,338.1±438.0	2,978.7±423.3	359.4	0.022
Range	2,270-4,650	2,530-4,650	2,270-3,700	(62.7-656.2)	

GA = Gestational age; Bold value = statistically significant. * This scan is routinely included in the prenatal care of low-risk women in our country.

Table 2. Summary of intraoperative features in both outcome groups (left thoracotomy vs. median sternotomy)

Characteristics	Value, n (%)
<i>Left thoracotomy</i>	24 (60)
Type of surgical repair*	
Extended end-to-end anastomosis	15/18 (83.3)
Subclavian flap repair	2/18 (11.1)
Patch aortoplasty	1/18 (5.6)
<i>Median sternotomy</i>	16 (40)
Main indication for sternotomy approach	
Intracardiac repair	3 (18.7)
Secundum ASD†	2
Perimembranous VSD (4 mm)†	1
Proximal arch hypoplasia	13 (81.3)
Type of surgical repair*	
End-to-side anastomosis	6/15 (40)
Extended end-to-end anastomosis	3/15 (20)
Patch aortoplasty	6/15 (40)

ASD = Atrial septal defect; VSD = ventricular septal defect.
 * We could not obtain data regarding the type of surgical repair in 6 patients of the left thoracotomy group and in 1 of the median sternotomy group. † All were diagnosed postnatally.

Most patients (36/40, 90%) were managed with preoperative prostaglandin E₁ therapy. Intraoperative factors are presented in table 2. The mean cross-clamp time in the thoracotomy group was 29 ± 11 min (median 24 min, range 15-46 min). The most common indication to elect median sternotomy approach was a hypoplastic proximal aortic arch (13/16, 81.3%), while in 3 patients the indication was the need to repair an intracardiac defect. All cases in the sternotomy group were performed under CPB (mean CPB time of 156 ± 35 min, median 158 min, range 92-210 min) and moderate hypothermia.

The postoperative outcomes and according to the surgical approach are shown in table 3. Mean duration of follow-up was 46.2 ± 25.8 months (median 44.5 months, range 11.4-112.5 months). Eleven patients (27.5%) developed signs of recoarctation requiring balloon angioplasty, which was performed at a mean age of 91 ± 53 days (median 90 days, range 29-178 days). The length of hospital stay was longer in the sternotomy group. A trend towards a higher rate of the most common complications after CoAo repair was also found in this group. Recoarctation was almost 3 times more frequent in the sternotomy group and the differences were almost significant (p = 0.065). Taken as a whole, the presence of any complication was more frequent in the

Table 3. Postoperative outcomes according to the surgical approach

Variable	Whole population (n = 40)	Left thoracotomy (n = 24)	Median sternotomy (n = 16)	p value
Mean length of hospital stay, days (\pm SD)	22.0 \pm 11.9	15.4 \pm 5.5	30.5 \pm 12.6	0.0004
Complications, n (%)				
Pneumothorax	9 (22.5)	4 (16.7)	5 (31.3)	0.242
Hemiparesis	1 (2.5)	0 (0)	1 (6.3)*	0.400
Recurrent laryngeal nerve injury	2 (5.0)	2 (8.3)	0 (0)	0.354
Phrenic nerve injury	1 (2.5)	0 (0)	1 (6.3)	0.400
Wound infection	3 (7.5)	1 (4.2)	2 (12.5)	0.348
Cardiac tamponade	1 (2.5)	0 (0)	1 (6.3)	0.400
Chylothorax	1 (2.5)	1 (4.2)	0 (0)	0.600
Recoarctation	11 (27.5)	4 (16.7) [†]	7 (43.8) ^{††}	0.065
Any complication	23 (57.5)	10 (41.7)	13 (81.3)	0.014
Mortality	0	0	0	-

* Right middle cerebral artery stroke. [†] 3 after an extended end-to-end anastomosis and 1 after a subclavian flap repair. ^{††} 5 after patch aortoplasty, 1 after end-to-side anastomosis and 1 after extended end-to-end anastomosis. Bold value = Statistically significant.

sternotomy group (81.3 vs. 41.7% in the thoracotomy group, $p = 0.014$).

The ultrasound findings at the first fetal diagnostic echocardiography in both surgical groups are shown in table 4. No differences in either size-based parameters or functional features were found between both groups with the exception of the Z-score of the aortic isthmus in the sagittal view, which was significantly smaller in patients requiring repair through median sternotomy. The ROC curve of the Z-score of the aortic isthmus (sagittal view) for predicting a sternotomy approach is shown in figure 2. From this ROC curve the optimal cut-off value for predicting surgical approach was calculated. A cut-off value of the Z-score of the aortic isthmus ≤ -2.5 had a sensitivity of 86% (95% CI 49–97%), and a specificity of 77% (95% CI 50–92%), for predicting such an approach. Logistic regression analysis showed that the greater Z-score of the aortic isthmus the lower chances of sternotomy approach (OR 0.26, 95% CI 0.08–0.86, $p = 0.028$). A decrease of 0.5 in the Z-score of the aortic isthmus increases the odds of sternotomy approach by 1.96-fold (95% CI 1.08–3.53).

Prenatal Longitudinal Assessment of Cardiac Dimensions

Follow-up scans with an interval ≥ 8 weeks from the first diagnostic echocardiography to delivery were available in 14 cases in the thoracotomy group and in 10 cases in the sternotomy group. The mean gestational age at first

echocardiography and at final scan in fetuses that underwent a thoracotomy approach was 20.8 ± 1.3 weeks and 36.2 ± 1.8 weeks, respectively, and in the sternotomy group were 24.9 ± 4.4 weeks and 36.8 ± 2.0 weeks, respectively. The longitudinal assessment did not show statistically significant differences in the rate of growth of cardiac dimensions in both outcome groups.

Performance of a Cut-Off Value of the Z-Score of the Aortic Isthmus (Sagittal View) ≤ -2.5 for Predicting Surgical Approach in Fetuses at High-Risk for CoAo

On the basis of our multiparametric score [21], 49 of the 95 fetuses with suspected CoAo had a probability for CoAo of $\geq 50\%$, and in 38 CoAo was confirmed postnatally, while the remaining 46 fetuses had a probability for CoAo of $< 50\%$, and in 39 CoAo was postnatally excluded. This cut-off yielded sensitivity of 84% (95% CI 71–92%), specificity of 78% (95% CI 65–87%), positive predictive value of 78% (95% CI 64–87%) and negative predictive value of 85% (95% CI 72–92%) for the diagnosis of CoAo.

In this subset of high-risk fetuses for CoAo, the sensitivity and specificity of a Z-score of aortic isthmus (sagittal view) ≤ -2.5 for predicting sternotomy approach was 78% (95% CI 45–94%) and 82% (95% CI 52–95%), respectively.

The mean Z-score of aortic isthmus (sagittal view) of the 11 fetuses of the high-risk group in whom CoAo was not confirmed postnatally was -1.0 ± 1.3 , and only one

Table 4. Prenatal ultrasound findings of the study population according to the surgical approach (left thoracotomy vs. median sternotomy)

Variable	Left thoracotomy (n = 24)	Median sternotomy (n = 16)	Mean difference (95% CI)	p value
<i>Morphologic features</i>				
<i>Inflow tracts</i>				
Z-score tricuspid valve	0.6 (1.1)	0.6 (1.2)	0.0 (-0.7-0.8)	0.989
Z-score mitral valve	-2.5 (1.6)	-2.1 (1.7)	-0.4 (-1.4-0.7)	0.742
Tricuspid valve/mitral valve ratio	1.5 (0.3)	1.5 (0.3)	0.0 (-0.2-0.3)	0.648
<i>Outflow tracts</i>				
Z-score pulmonary valve	1.5 (1.2)	1.5 (0.8)	0.0 (-0.7-0.6)	0.931
Z-score aortic valve	-2.0 (1.6)	-1.9 (1.3)	-0.1 (-1.2-0.9)	0.613
Pulmonary valve/aortic valve ratio	1.9 (0.5)	1.9 (0.3)	0.0 (-0.3-0.3)	0.874
Z-score main pulmonary artery	1.3 (1.1)	1.2 (1.0)	0.1 (-0.6-0.8)	0.864
Z-score ascending aorta	-2.1 (1.6)	-2.4 (1.7)	0.3 (-0.8-1.4)	0.773
Main pulmonary artery/ascending aorta ratio	1.9 (0.4)	2.0 (0.5)	-0.1 (-0.4-0.2)	0.531
<i>Aortic arch</i>				
Z-score isthmus (3VT view)	-2.4 (1.0)	-2.7 (0.9)	0.3 (-0.4-1.1)	0.334
Z-score isthmus (sagittal view)	-1.6 (0.9)	-3.4 (1.6)	1.8 (0.6-3.0)	0.009
Hypoplastic aortic arch, n (%)	20/22 (90.9)	13/15 (86.7)		0.539
<i>Others</i>				
Z-score arterial duct	1.3 (0.5)	1.0 (1.0)	0.3 (-0.5-1.2)	0.434
Isthmus/arterial duct ratio	0.5 (0.1)	0.5 (0.1)	0.0 (-0.1-0.1)	0.714
Persistent left superior vena cava	1/24 (4.2)	3/16 (18.8)		0.167
<i>Functional features</i>				
Mixed flow at the aortic arch, n (%)	0/21 (0)	2/15 (13.3)		0.167
Bidirectional flow at the foramen ovale*, n (%)	2/16 (12.5)	4/13 (30.8)		0.228

Quantitative results are expressed as mean (SD). 3VT = 3 vessels and trachea; Bold value = statistically significant. * All the remaining cases showed a normal right to left shunt across the foramen ovale.

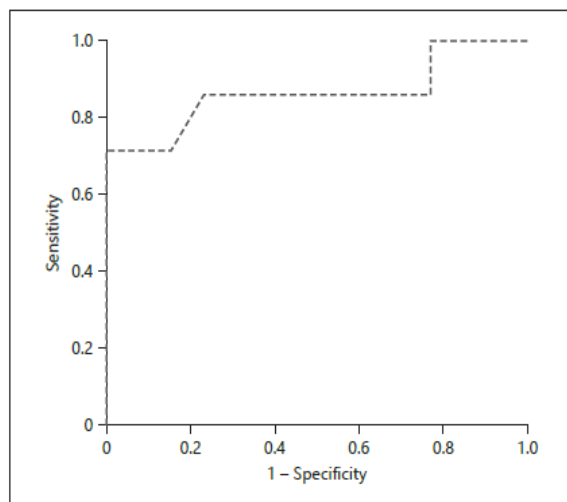


Fig. 2. Receiver-operating characteristic curves of the Z-score of the aortic isthmus in the sagittal view for predicting midline sternotomy approach. Area under the curve 0.86 (95% CI 0.66-1.00).

fetus had a Z-score of aortic isthmus ≤ -2.5 . The mean Z-score of aortic isthmus (sagittal view) of the 39 patients of the low-risk group in whom CoAo was not confirmed was -1.3 ± 0.9 and only one case had a Z-score of aortic isthmus ≤ -2.5 . We did not find any differences between these groups regarding the Z-score of aortic isthmus ($p = 0.305$).

Discussion

CoAo repair should aim to release completely any obstruction in the aortic arch. Several surgical techniques are available, and they all associated with low rates of mortality and severe morbidity [7, 28-30]. Nevertheless, the rate of complications differ widely depending on factors such as the time of diagnosis, the age at repair, or the severity of aortic narrowing, and it has been shown that fetal diagnosis [31], the need to repair in the neonatal period [32-34], and long segment aortic arch hypoplasia [6,

32, 33] adversely affect the outcome. Specifically, recoarctation of the aorta, which usually implies the need for re-intervention, has been reported in 2–25% of patients after native CoAo repair [7, 31, 35, 36]. This wide interval may be attributed, at least partially, to the characteristics of the population, with the highest rates being observed in patients diagnosed in fetal life [31], and in those that need be repaired in the neonatal period [32–34]. These two clinical settings are likely to represent the worst end of the CoAo severity spectrum, and it has been recognized that the severity of the condition itself is also a risk factor for recoarctation [6, 32, 33]. These arguments may explain the high rate of recoarctation observed in our series (27.5%), where all patients were diagnosed prenatally and were repaired early, at a mean age of 14.0 ± 14.9 days, and that the rate of recoarctation was almost 3-fold higher in the sternotomy group than in the thoracotomy group, reflecting that the former have a more extensive hypoplasia of the aortic arch, which is also showed by the higher rate of patch aortoplasty required in this subset of patients compared with the rate reported in postnatal series (4.2%) [28]. This result could also be influenced by the lower birth weight seen in the neonates of this group, a factor that has been also associated with a higher rate of recoarctation [37]. We also observed that the length of stay at hospital was significantly longer (almost 2-fold) in the sternotomy group, and that complications, at least in the short-term, were also significantly more frequent in this group, although this did not affect mortality, which was nil in our population. Similarly, the majority of the most common complications after CoAo repair, taken individually, were also more frequent in the sternotomy group but the small numbers may preclude reaching statistical significance. These results are in accordance with the literature [8, 9, 16]. However, juxtaductal focal narrowings, which can usually be repaired through left thoracotomy, are associated with a lower rate of complications [17, 18].

From the prenatal perspective, CoAo has been classically considered a condition only amenable to be confirmed or excluded after birth, when also the evaluation of the severity of aortic arch narrowing and the subsequent choice of the surgical approach and technique for CoAo repair are made. On the contrary, CoAo in fetal life is often considered a 'uniform' condition in which only the diagnosis of 'suspicion' can be made, and most cases usually undergo the same management pathway, thus not giving the parents individualized information regarding the more likely outcome for their fetus [38, 39]. Recent studies have shown a relationship between prenatally measured Z-score of the aortic isthmus and the like-

lihood of surgery in suspected CoAo [19, 20]. We have moved forward with this study showing firstly that patients with prenatally suspected CoAo requiring median sternotomy for CoAo repair have significantly smaller Z-score values of the aortic isthmus in sagittal view when compared with those who are repaired through left thoracotomy, and secondly that following two-step assessment, in fetuses in whom detailed echocardiography has previously showed that have the higher risk of truly having CoAo, this single parameter may be applied prenatally to predict their more likely surgical approach for CoAo repair with a high degree of accuracy (sensitivity of 78% and specificity of 82% for predicting sternotomy approach). The prenatal diagnostic accuracy for CoAo reached by detailed echocardiography by means of applying our multiparametric predictive system is reliable enough to justify more detailed counseling to the parents in the group of fetuses at higher risk of CoAo, always in the setting of a fetal cardiology team to provide the more accurate information. Moreover, this prediction may be made at the first diagnostic echocardiography, and it is not improved by the longitudinal assessment of growth of involved structures. In the multivariate analysis we found that this parameter is an independent factor associated with sternotomy approach, so that a decrease of 0.5 in the Z-score of the aortic isthmus from the cut-off of -2.5 would increase almost 2-fold the likelihood of requiring sternotomy approach.

In neonatal CoAo, the arch has a gradual tapering and the narrowest site is usually the distal isthmus, just before the entry of the ductus arteriosus. This may explain why the isthmal size is the best marker to differentiate both surgical groups, but specifically when it is measured in the sagittal plane, which allows a more accurate measurement of the distal isthmus compared with the 3 vessels and trachea view as the first may provide a better identification of the aortic arch structures with a more precise placement of the calipers in the distal isthmus, especially when the aortic arch is hypoplastic and the clear delimitation of its segments becomes more difficult (fig. 3). We admit that a cut-off point that implies a preciseness of decimals of millimeter may be disincentive and concerns may rise about its reproducibility. However, our measurements were always performed by experienced fetal echocardiographers and, certainly, subtle but significant differences between the sternotomy and thoracotomy groups remained consistent for this concrete measurement, which suggests a low interobserver dispersion. This is in agreement with previous reproducibility studies in which both sagittal and three vessels view of the aortic

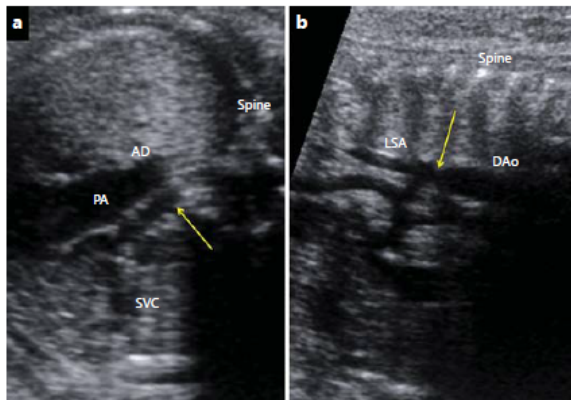


Fig. 3. a Three vessels and trachea view of a fetus with suspected coarctation of aorta. **b** Sagittal view of the aortic arch of the same fetus. In both images the arrows point where to measure the aortic isthmus. In the sagittal view it is better seen the distal isthmus, just before the descending aorta (DAo). PA = Pulmonary artery; AD = arterial duct; SVC = superior vena cava; LSA = left subclavian artery.

arch allowed adequate accuracy and interobserver variability, but only the sagittal view reached the level of precision required for the interests of our study [24]. Moreover, this is also the plane recommended for performing such measurement in pediatric cardiology [40].

Abnormalities on the hemodynamic assessment of the foramen ovale and the aortic arch with color Doppler were less frequent in our study population compared with other series [1, 19] and also they were not different between both surgical groups. This may be explained by the fact that this type of Doppler analysis and its interpretation is often subjective and depends on factors such as color Doppler adjustments and the criterion used to define abnormal flow in each structure. However, it has recently been shown that the presence of continuous diastolic flow at the isthmus, assessed with pulsed Doppler,

in combination with the isthmus size and the presence of shelf may also yield a good diagnostic precision regarding the requirement of neonatal surgery [20].

We acknowledge some limitations in our study. Firstly, its retrospective nature, but it was based on detailed and prospectively collected data. Secondly, we have not explored the diagnostic performance of the measurements of the transverse and distal aortic arch, which can be explained by the absence of appropriate software for the calculation of Z-scores. Thirdly, our multiparametric diagnostic scoring system for CoAo with the cut-off of $\geq 50\%$ may have false-positive cases in which CoAo is not confirmed postnatally and have a Z-score of aortic isthmus ≤ -2.5 (sagittal view). This limitation must be taken into account at the time of counseling although these cases are uncommon (9%, 1/11). Fourthly, in the sternotomy group there were 3 patients in whom the main indication for repairing CoAo through such approach was the presence of an associated intracardiac defect. But even with the inclusion of these patients the mean isthmus Z-score of this group was significantly smaller than the value observed in the thoracotomy group, and it is likely that if these patients were excluded the difference would be even greater. However, since these intracardiac defects were diagnosed postnatally, we chose to keep them included in order to give a more realistic view of the prenatal scenario. Finally, this study was not designed to evaluate the postnatal surgical technique but to assess the capability of fetal echocardiography for predicting the more likely surgical approach.

In conclusion, the surgical approach for CoAo repair may be prenatally predicted in the second half of pregnancy in fetuses at high-risk of having CoAo using the Z-score of the aortic isthmus measured in the sagittal plane. This information may be useful at the time of parental counseling, in order to provide them with the most accurate information regarding the prognosis of their baby.

References

- ▶ 1 Sharland G, Chan K, Allan L: Coarctation of the aorta: difficulties in prenatal diagnosis. *Br Heart J* 1994;71:70–75.
- ▶ 2 Lydia M, Drose J: Coarctation of the aorta; in Drose J (ed): *Fetal Echocardiography*, ed 2. St. Louis, Saunders Elsevier, 2010, pp 184–196.
- ▶ 3 Zannini L, Gargiulo G, Albanese S, Santorelli M, Frascaroli G, Picchio F, Pierangeli A: Aortic coarctation with hypoplastic arch in neonates: a spectrum of anatomic lesions requiring different surgical options. *Ann Thorac Surg* 1993;56:288–294.
- ▶ 4 Van Son J, Falk V, Schneider P, Smedts F, Mohr F: Repair of coarctation of the aorta in neonates and young infants. *J Card Surg* 1997; 12:139–146.
- ▶ 5 Ungerleider R, Ebert P: Indications and techniques for midline approach to aortic coarctation in infants and children. *Ann Thorac Surg* 1987;44:517–522.
- ▶ 6 Conte S, Lacour-Gayet F, Serraf A, Sousa-Uva M, Bruniaux J, Touchot A, Planché C: Surgical management of neonatal coarctation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:663–675.
- ▶ 7 Swartz M, Atallah-Yunes N, Meagher C, Schiralli M, Cholette J, Orié J, Gensini F, Kavey R-EW, Alfieres G: Surgical strategy for aortic coarctation repair resulting in physiologic arm and leg blood pressures. *Congenit Heart Dis* 2011;6:583–591.

- 8 Polo L, Deiros L, Labrandero C, González A, Rey J, Bret M, Cerro M, Sanabria P, Borches D, Villagrà F: Infants with coarctation of the aorta with or without hypoplastic aortic arch: median or lateral approach? *Cardiol Young* 2012;22(S1):S169.
- 9 Backer C, Mavroudis C, Zias E, Amin Z, Weigel T: Repair of coarctation with resection and extended end-to-end anastomosis. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1365-1371.
- 10 Taylor K: Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66(5 suppl):20-24.
- 11 Avila-Alvarez A, Gonzalez-Rivera I, Ferrer-Barba A, Portela-Torron F, Gonzalez-Garcia E, Fernandez-Trisac J, Ramil-Fraga C: Complicaciones neurológicas en el postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca: todavía un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc)* 2012;76:192-198.
- 12 Arrowsmith J, Grocott H, Reves J, Newman M: Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000;84:378-393.
- 13 Hogue C, Palin C, Arrowsmith J: Cardiopulmonary bypass management and neurological outcomes: an evidence-based appraisal of current practice. *Anesth Analg* 2006;103:21-37.
- 14 Fallon P, Aparicio J, Elliott M, Kirkham F: Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1995;72:418-422.
- 15 Clancy R: Neuroprotection in infant heart surgery. *Clin Perinatol* 2008;35:809-821.
- 16 Kaushal S, Backer C, Patel J, Patel S, Walker B, Weigel T, Randolph G, Wax D, Mavroudis C: Coarctation of the aorta: midterm outcomes of resection with extended end-to-end anastomosis. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1932-1938.
- 17 Burch P, Cowley C, Holubkov R, Null D, Lambert L, Kouretas P, Hawkins J: Coarctation repair in neonates and young infants: is small size or low weight still a risk factor? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:547-552.
- 18 Tabbutt S, Nicolson S, Dominguez T, Wells W, Backer C, Tweddell J, Bokesch P, Schreiner M: Perioperative course in 118 infants and children undergoing coarctation repair via a thoracotomy: a prospective, multicenter experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1229-1236.
- 19 Matsui H, Mellander M, Roughton M, Jicinska H, Gardiner H: Morphological and physiological predictors of fetal aortic coarctation. *Circulation* 2008;118:1793-1801.
- 20 Jowett V, Aparicio P, Santhakumaran S, Seale A, Jicinska H, Gardiner H: Sonographic predictors of surgery in fetal coarctation of the aorta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:47-54.
- 21 Gómez-Montes E, Herráiz I, Mendoza A, Escribano D, Galindo A: Prediction of coarctation of the aorta in the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:298-305.
- 22 Hess D, Flaker G, Aggarwal K, Buchheit L, Hess L: Fetal cardiac imaging; in Hess D, Hess L (eds): *Fetal Echocardiography*. Stamford, Appleton & Lange, 1999, pp 149-194.
- 23 Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak P, Van Der Veld M: American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:803-810.
- 24 Pasquini L, Mellander M, Seale A, Matsui H, Roughton M, Ho S, Gardiner H: Z-scores of the fetal aortic isthmus and duct: an aid to assessing arch hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:628-633.
- 25 DeVore G: The use of Z-scores in the analysis of fetal cardiac dimensions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:596-598.
- 26 Pettersen M, Du W, Skeens M, Humes R: Regression equations for calculation of Z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:922-934.
- 27 Tchervenkov C: Indications, criteria, and principles for biventricular repair. *Cardiol Young* 2004;14(S1):97-100.
- 28 Ungerleider R, Pasquali S, Welke K, Wallace A, Ootaki Y, Quartermain M, Williams D, Jacobs J: Contemporary patterns of surgery and outcomes for aortic coarctation: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:150-158.
- 29 Sakurai T, Stickley J, Stümper O, Khan N, Jones T, Barron D, Brawn W: Repair of isolated aortic coarctation over two decades: impact of surgical approach and associated arch hypoplasia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:865-870.
- 30 Zheng J, Liu J, Xu Z, Su Z, Ding W: Surgical experience of coarctation of the aorta in infants and young children. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007;15:482-485.
- 31 Bo I, Ghez O, Atamanyuk I, Gardiner H, Carvalho J, Banya W, Seale A: Patients with prenatally diagnosed coarctation of the aorta may be at increased risk of re-coarctation. *Cardiol Young* 2013;23(S1):S15-S16.
- 32 McElhinney D, Yang S, Hogarty A, Rychik J, Gleason M, Zachary C, Rome J, Karl T, Decamply W, Spray T, Gaynor J: Recurrent arch obstruction after repair of isolated coarctation of the aorta in neonates and young infants: is low weight a risk factor? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:883-890.
- 33 Dodge-Khatami A, Backer C, Mavroudis C: Risk factors for reoperation and results of reoperation: a 40-year experience. *J Card Surg* 2000;15:369-377.
- 34 Younoszai A, Reddy V, Hanley F, Brook M: Intermediate term follow-up of the end-to-side aortic anastomosis for coarctation of the aorta. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1631-1634.
- 35 Wright G, Nowak C, Goldberg C, Ohye R, Bove E, Rocchini A: Extended resection and end-to-end anastomosis for aortic coarctation in infants: results of a tailored surgical approach. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1453-1459.
- 36 Pearl J, Manning P, Franklin C, Beekman R, Cripe L: Risk of reoperation should not be a deciding factor in the timing of coarctation repair. *Am J Cardiol* 2004;93:803-805.
- 37 Bacha E, Almodovar M, Wessel D, Zurakowski D, Mayer J, Jonas R, del Nido P: Surgery for coarctation of the aorta in infants weighing less than 2 kg. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1260-1264.
- 38 Jung E, Won HS, Lee PR, Kim A, Park IS: Clinical implication of isolated right dominant heart in the fetus. *Prenat Diagn* 2007;27:695-698.
- 39 Rosenthal E: Coarctation of the aorta from fetus to adult: curable condition or lifelong disease process? *Heart* 2005;91:1495-1502.
- 40 Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, Lai WW, Geva T: Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465-495.

6. CONCLUSIONES

1. Los parámetros más discriminativos entre fetos con coartación de aorta y fetos sanos en el contexto de una asimetría cardio-vascular con dominancia derecha detectada por encima de la semana 20 son: el *z-score* de la aorta ascendente, el *z-score* del istmo aórtico en el corte de 3 vasos-tráquea, el cociente anillo pulmonar/anillo aórtico y la edad gestacional al diagnóstico. La precisión de la ecocardiografía fetal para el diagnóstico de la coartación de aorta puede mejorarse mediante el empleo de un *score* multiparamétrico global basado en la combinación de estos cuatro parámetros, permitiendo una estratificación del riesgo real de coartación de aorta en fetos con asimetría cardíaca simple y aislada.
2. En fetos con esta asimetría de cavidades el rendimiento de este *score* multiparamétrico global para la discriminación entre fetos sanos y coartados es mejor en etapas tardías de la gestación (>28 semanas) que en fases precoces (≤ 28 semanas).
3. Los parámetros que permiten una mejor diferenciación entre fetos con coartación de aorta y fetos sanos difieren en función del momento de la sospecha de la coartación de aorta: asimetría cardíaca de debut precoz (≤ 28 semanas) o de debut tardío (> 28 semanas). Mientras que en el grupo de diagnóstico precoz, el mejor rendimiento diagnóstico para la coartación de aorta viene dado por dos parámetros ecocardiográficos directamente relacionados con las dimensiones aórticas (*z-score* de la aorta ascendente y del istmo aórtico en el corte de 3 vasos-tráquea), en el grupo de diagnóstico tardío, el mejor rendimiento se obtiene con dos parámetros ecocardiográficos

indirectos (cocientes válvula tricúspide/válvula mitral y tronco pulmonar/aorta ascendente).

4. La utilización de *scores* multiparamétricos edad gestacional-específicos formados por la combinación de diferentes parámetros ecocardiográficos en función del momento de la sospecha de la coartación de aorta permite igualmente estratificar el riesgo de coartación de aorta en fetos con asimetría cardíaca simple y aislada, teniendo como ventaja su mayor simplicidad puesto que está formado únicamente por la combinación de dos parámetros.
5. En el grupo de diagnóstico precoz el *score* edad gestacional-específico tiene un mejor rendimiento predictivo que el *score* global, mientras que en el grupo tardío ambos *scores* ofrecen resultados similares.
6. Mientras que entre los casos de asimetría cardíaca con coartación de aorta confirmada posnatalmente no hay diferencias en sus características ecocardiográficas prenatales en función del momento de la aparición de la asimetría cardíaca, en los falsos positivos el *z-score* del istmo aórtico es menor en los casos de debut tardío, siendo incluso similar al valor observado en los verdaderos positivos. Por ello, el istmo aórtico no es útil para estratificar el riesgo de coartación de aorta en fetos con asimetría cardíaca de debut tardío.
7. Los parámetros descritos forman parte de todo estudio ecocardiográfico de fetos con sospecha de cardiopatías congénitas. Además, son medidas cuantitativas y, por tanto, menos susceptibles a errores que otros parámetros más subjetivos y difíciles de evaluar. Por tanto, estos *scores*

multiparamétricos pueden permitir estratificar de forma sencilla y objetiva el riesgo de coartación de aorta que realmente tiene un determinado feto con asimetría cardíaca, mejorando nuestra capacidad para diagnosticar una entidad asociada clásicamente a una alta tasa de falsos positivos.

8. Pese a que la coartación de aorta es una cardiopatía progresiva intraútero, a la vista de nuestros resultados, podemos diagnosticarla en el segundo trimestre de la gestación, aunque la monitorización del crecimiento de diferentes estructuras cardíacas, en concreto del anillo aórtico y del istmo aórtico (corte 3 vasos-tráquea), puede ayudar a aumentar la certidumbre diagnóstica, especialmente en el grupo de diagnóstico precoz (≤ 28 semanas).
9. El *z-score* del istmo aórtico (corte sagital) es menor en los pacientes con sospecha prenatal de coartación de aorta confirmada posnatalmente que requieren esternotomía media para su reparación en comparación con aquellos que son reparados por toracotomía izquierda. Un *z-score* del istmo aórtico ≤ -2.5 en el plano sagital en fetos con asimetría cardíaca y alto riesgo de coartación (probabilidad post-test de la coartación de aorta $\geq 50\%$ tras la aplicación del *score* multiparamétrico global), permite predecir el abordaje quirúrgico para la reparación de la coartación de aorta mediante esternotomía media con una buena precisión (sensibilidad 78% y especificidad 82%).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lydia M, Drose J. Coarctation of the aorta. En: Drose J, editor. Fetal echocardiography. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2010. p. 184-196.
2. Beekman R. Coarctation of the aorta. En: Allen H, Driscoll D, Shaddy R, Feltes T, editores. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults. 1. 7 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 988-1005.
3. Martínez J, Puerto B, Hernández-Andrade E, Gratacós E. Cardiopatías congénitas. En: Gratacós E, Gómez M, R, Romero Galue R, Nicolaidis KH, Cabero Roura L, editores. Medicina Fetal. 1st ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 345-364.
4. Shah S. Aortic coarctation [Internet]. eMedicine online; 2008 [citado 28 Marzo 2013]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/150369-overview>.
5. Hornberger L, Sahn D, Kleinman C, Copel J, Silverman N. Antenatal diagnosis of coarctation of the aorta: a multicenter experience. J Am Coll Cardiol. 1994;23:417-423.
6. Tanous D, Benson L, Horlick E. Coarctation of the aorta: evaluation and management. Curr Opin Cardiol. 2009;24:509-515.
7. Rudolph A, Heymann M, Spitznas U. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. Am J Cardiology. 1972;30:514-525.
8. Backer C, Mavroudis C. Congenital heart surgery nomenclature and database project: patent ductus arteriosus, coarctation of the aorta, interrupted aortic arch. Ann Thorac Surg. 2000;69:298-307.
9. Rosenthal E. Coarctation of the aorta from fetus to adult: curable condition or life long disease process? Heart. 2005;91:1495-1502.
10. Ungerleider R, Pasquali S, Welke K, Wallace A, Ootaki Y, Quartermain M, Williams D, Jacobs J. Contemporary patterns of surgery and outcomes for aortic

coarctation: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:150-158.

11. Amato J, Galdieri R, Cotroneo J. Role of extended aortoplasty related to the definition of coarctation of the aorta. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:615-620.

12. Espinoza J, Romero R, Kusanovic J, Gotsch F, Erez O, Hassan S, Yeo L. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta with the multiplanar display and B-Flow imaging using 4-dimensional sonography. *J Ultrasound Med.* 2009;28:1375-1378.

13. Allan L, Crawford D, Tynan M. Evolution of coarctation of the aorta in intrauterine life. *Br Heart J.* 1984;52:471-473.

14. Agarwala B, Bacha E, Ling Cao Q, Hijazi Z. Management of coarctation of the aorta [Internet].UpToDate; 2013 [citado Marzo 2013]. Disponible en: <http://uptodate.papi.h12o.es/contents/management-of-coarctation-of-the-aorta>.

15. Brom A. Narrowing of the aortic isthmus and enlargement of the mind. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965;50:166-180.

16. Ho S, Anderson R. Coarctation, tubular hypoplasia, and the ductus arteriosus. *Br Heart J.* 1979;41:268-274.

17. Hornberger L, Weintraub R, Pesonen E, Murillo-Olivas A, Simpson I, Sahn C, Hagen-Ansert S, Sahn D. Echocardiographic study of the morphology and growth of the aortic arch in the human fetus. *Circulation.* 1992;86:741-747.

18. Hutchins G. Coarctation of the aorta explained as a branch-point of the ductus arteriosus. *Am J Pathol.* 1971;63:203-210.

19. Benacerraf B, Saltzman D, Sanders S. Sonographic sign suggesting the prenatal diagnosis of coarctation of the aorta. *J Ultrasound Med.* 1989;8:65-69.

20. Agarwala B, Bacha E, Ling Cao Q, Hijazi Z. Clinical manifestations and diagnosis of coarctation of the aorta [Internet].UpToDate; 2013 [citado Mayo 2013].

Disponible en: <http://uptodate.papi.h12o.es/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-coarctation-of-the-aorta>.

21. Mellander M, Sunnegardh J. Failure to diagnose critical heart malformation in newborns before discharge: an increasing problem? *Acta Paediatr* 2006;95:407-413.
22. Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F33-F35.
23. Parry A, Hanley F. Infants with congenital heart disease in the first year of life. En: Yagel S, Silverman N, Gembruch U, editores. *Fetal cardiology: embryology, genetics, physiology, echocardiographic evaluation, diagnosis and perinatal management of cardiac diseases*. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2009. p. 691-703.
24. Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart*. 2002;87:67-69.
25. Galindo A, Gutiérrez-Larraya F, Escribano D, Arbues J, Velasco J. Clinical significance of persistent left superior vena cava diagnosed in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30:152-161.
26. Pasquini L, Fichera A, Tan T, Ho S, Gardiner H. Left superior caval vein: a powerful indicator of fetal coarctation. *Heart*. 2005;91:539-540.
27. Postema P, Rammeloo L, van Litsenburg R, Rothuis E, Hruda J. Left superior vena cava in pediatric cardiology associated with extra-cardiac anomalies. *Int J Cardiol*. 2008;123:302-306.
28. Berg C, Knüppel M, Geipel A, Kohl T, Krapp M, Knöpfle G, Germer U, Hansmann M, Gembruch U. Prenatal diagnosis of persistent left superior vena cava and its associated congenital anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:274-280.

29. Head C, Jowett V, Sharland G, Simpson J. Timing of presentation and postnatal outcome of infants suspected of having coarctation of the aorta during fetal life. *Heart*. 2005;91:1070-1074.
30. Matsui H, Mellander M, Roughton M, Jicinska H, Gardiner H. Morphological and physiological predictors of fetal aortic coarctation. *Circulation*. 2008;118:1793-1801.
31. Cochrane A, Marath A, Mee R. Can a dilated coronary sinus produce left ventricular inflow obstruction?. An unrecognised entity. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:1114-1116.
32. Paladini D, Volpe P. Congenital heart disease. Coarctation of the aorta. En: Paladini D, Volpe P, editores. *Ultrasound of congenital fetal anomalies Differential diagnosis and prognostic indicators*. United Kingdom: Informa Healthcare; 2007. p. 156-157.
33. Brown D, Durfee S, Hornberger L. Ventricular discrepancy as a sonographic sign of coarctation of the fetal aorta: how reliable is it?. *J Ultrasound Med*. 1997;16:95-99.
34. Garne E, Stoll C, Clementi M. Euroscan group. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17:386-391.
35. Galindo A, Herráiz I, Escribano D, Lora D, Melchor J, de la Cruz J. Prenatal detection of congenital heart defects: a survey on clinical practice in Spain. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29:287-295.
36. McBrien A, Sands A, Craig B, Dornan J, Casey F. Impact of a regional training program in fetal echocardiography for sonographers on the antenatal detection of major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36:279-284.
37. Marek J, Tomek V, Skovránek J, Povysilová V, Samánek M. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart*. 2011;97:124-130.

38. Pinto N, Keenan H, Minich L, Puchalski M, Heywood M, Botto L. Barriers to prenatal detection of congenital heart disease: a population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:418-425.
39. Liberman R, Getz K, Lin A, Higgins C, Sekhavat S, Markenson G, Anderka M. Delayed diagnosis of critical congenital heart defects: trends and associated factors. *Pediatrics.* 2014;134:e373-e381.
40. Sharland G, Chan K, Allan L. Coarctation of the aorta: difficulties in prenatal diagnosis. *Br Heart J.* 1994;71:70-75.
41. Jung E, Won H, Lee P, Kim A, Park I. Clinical implication of isolated right dominant heart in the fetus. *Prenat Diagn.* 2007;27:695-698.
42. Kirk J, Comstock C, Lee W, Smith R, Riggs T, Weinhouse E. Fetal cardiac asymmetry: a marker for congenital heart disease. *Obstet Gynecol.* 1999;93:189-192.
43. Allan L, Chita S, Anderson R, Fagg N, Crawford D, Tynan M. Coarctation of the aorta in prenatal life: an echocardiographic, anatomical, and functional study. *Br Heart J.* 1988;59:356-360.
44. Slodki M, Rychik J, Moszura T, Janiak K, Respondek-Liberska M. Measurement of the great vessels in the mediastinum could help distinguish true from false-positive coarctation of the aorta in the third trimester. *J Ultrasound Med.* 2009;28:1313-1317.
45. Sharland G, Allan L. Normal fetal cardiac measurement derived by cross-sectional echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2:175-181.
46. Schneider C, McCrindle BW, Carvalho JS, Hornberger L, McCarthy KP, Daubeney PEF. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:599-605.
47. Lopez L, Colan S, Frommelt P, Ensing G, Kendall K, Younoszai A, Lai W, Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a

pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:465-495.

48. Bronshtein M, Zimmer E. Sonographic diagnosis of fetal coarctation of the aorta at 14-16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:254-257.

49. Allan L. Left heart malformations. En: Yagel S, Silverman N, Gembruch U, editores. *Fetal Cardiology: embryology, genetics, physiology, echocardiographic evaluation, diagnosis and perinatal management of cardiac diseases.* 2 ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2009. p. 291-303.

50. Pasquini L, Mellander M, Seale A, Matsui H, Roughton M, Ho S, Gardiner H. Z-scores of the fetal aortic isthmus and duct: an aid to assessing arch hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:628-633.

51. Viñals F, Heredia F, Giuliano A. The role of the three vessels and trachea view (3VT) in the diagnosis of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:358-367.

52. Morrow W, Huhta L, Murphy D. Quantitative morphology of the arch in neonatal coarctation. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:616-620.

53. Quarello E, Ville Y, Carvalho J. The aortic isthmus – ductal angle: a novel measurement to diagnose fetal aortic coarctation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:262-263.

54. Quarello E, Stos B, Fermont L. Prenatal diagnosis of aorta coarctations. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011;39:442-453.

55. Dyar D. Z-Scores for Fetal Echocardiography [página principal de página web]. [citado Enero 2015]. Disponible en: <http://fetal.parameterz.com/>.

56. Moulart A, Bruins C, Oppenheimer-Dekker A. Anomalies of the aortic arch and ventricular septal defects. *Circulation.* 1976;53:1011-1015.

57. Zannini L, Gargiulo G, Albanese S, Santorelli M, Frascaroli G, Picchio F, Pierangeli A. Aortic coarctation with hypoplastic arch in neonates: A spectrum of anatomic lesions requiring different surgical options. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:288-294.
58. Brown J, Rodefeld M, Ruzmetov M. Transverse aortic arch obstruction: when to go from the front. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2009;12:66-69.
59. Van Son J, Falk V, Schneider P, Smedts F, Mohr F. Repair of coarctation of the aorta in neonates and young infants. *J Card Surg.* 1997;12:139-146.
60. Conte S, Lacour-Gayet F, Serraf A, Sousa-Uva M, Bruniaux J, Touchot A, Planché C. Surgical management of neonatal coarctation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:663-675.
61. Jowett V, Aparicio P, Santhakumaran S, Seale A, Jicinska H, Gardiner H. Sonographic predictors of surgery in fetal coarctation of the aorta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:47-54.
62. Rizzo G, Arduini D, Capponi A. Use of 4-dimensional sonography in the measurement of fetal great vessels in mediastinum to distinguish true from false positive coarctation of the aorta. *J Ultrasound Med.* 2010;29:323-326.
63. Quarello E, Trabbia A. High-definition flow combined with spatiotemporal image correlation in the diagnosis of fetal coarctation of the aorta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:363-368.
64. Paladini D, Volpe P, Russo M, Vassallo M, Sclavo G, Gentile M. Aortic coarctation: prognostic indicators of survival in the fetus. *Heart.* 2004;90:1348-1349.
65. Ganapathy R, Guven M, Sethna F, Vivekananda U, Thilaganathan B. Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma. *Prenat Diagn.* 2004;24:965-968.

66. Kharrat R, Yamamoto M, Roume J, Couderc S, Vialard F, Hillion Y, Ville Y. Karyotype and outcome of fetuses diagnosed with cystic hygroma in the first trimester in relation to nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn.* 2006;26:369-372.
67. Gómez Arriaga P, Herráiz García I, Escribano Abad D, Fernández Martínez F, Moreno Izquierdo A, Gómez Rodríguez M, Galindo Izquierdo A. Cardiopatías congénitas y cromosomopatías en vida fetal: ¿siempre cariotipo?. *Diagn Prenat.* 2013;24:15-22.
68. Hartman R, Rasmussen S, Botto L, Riehle-Colarusso T, Martin C, Cragan J, Shin M, Correa A. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol.* 2011;32:1147-1157.
69. Stos B, Le Bidois J, Fermont L, Bonnet D. Is antenatal diagnosis of coarctation of the aorta possible?. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007;100:428-432.
70. Ungerleider R, Ebert P. Indications and techniques for midline approach to aortic coarctation in infants and children. *Ann Thorac Surg.* 1987;44:517-522.
71. Swartz M, Atallah-Yunes N, Meagher C, Schiralli M, Cholette J, Orié J, Gensini F, Kavey R-EW, Alfieres G. Surgical strategy for aortic coarctation repair resulting in physiologic arm and leg blood pressures. *Congenit Heart Dis.* 2011;6:583-591.
72. Ávila-Álvarez A, González-Rivera I, Ferrer-Barba A, Portela-Torron F, Gonzalez-García E, Fernández-Trisac J, Ramil-Fraga C. Complicaciones neurológicas en el postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca: todavía un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc).* 2012;76:192-198.
73. Arrowsmith J, Grocott H, Reves J, Newman M. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2000;84:378-393.
74. Hogue C, Palin C, Arrowsmith J. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practice. *Anesth Analg.* 2006;103:21-37.

75. Fallon P, Aparicio J, Elliott M, Kirkham F. Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 1995;72:418-422.
76. Clancy R. Neuroprotection in infant heart surgery. *Clin Perinatol*. 2008;35:809-821.
77. Kaushal S, Backer C, Patel J, Patel S, Walker B, Weigel T, Randolph G, Wax D, Mavroudis C. Coarctation of the aorta: midterm outcomes of resection with extended end-to-end anastomosis. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1932-1938.
78. Herberg U. The neonate with congenital heart disease-medical and interventional management. En: Yagel S, Silverman N, Gembruch U, editores. *Fetal cardiology: embryology, genetics, physiology, echocardiographic evaluation, diagnosis and perinatal management of cardiac diseases*. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2009. p. 659-689.
79. Toro-Salazar O, Steinberger J, Thomas W, Rocchini A, Carpenter B, Moller J. Long-term follow up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiology*. 2002;89:541-547.
80. Cohen M, Fuster V, Steele P, Driscoll D, McGoon D. Coarctation of the aorta. Long-term follow up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation*. 1989;80:840-845.
81. Graham TJ, Driscoll D, Gersony W. Task Force 2: congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1326.
82. Jenkins N, Ward C. Coarctation of the aorta: natural history and outcome after surgical treatment. *Q J Med*. 1999;92:365-371.
83. O'Sullivan J. Late hypertension in patients with repaired aortic coarctation. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16:421.
84. Canniffe C, Ou P, Walsh K, Bonnet D, Celermajer D. Hypertension after repair of aortic coarctation-A systematic review. *Int J Cardiol*. 2013;167:2456-2461.

85. Hess D, Flaker G, Aggarwal K, Buchheit L, Hess L. Fetal cardiac imaging. En: Hess DB, Hess LW, editores. *Fetal Echocardiography*. Stamford, CT, USA: Appleton & Lange; 1999. p. 149-194.
86. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak P, Van Der Veld M. American society of echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:803-810.
87. De Vore G. The use of Z-scores in the analysis of fetal cardiac dimensions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:596-598.
88. Pettersen M, Du W, Skeens M, Humes R. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:922-934.
89. Trines J, Hornberger L. Evolution of heart disease in utero. *Pediatr Cardiol*. 2004;25:287-298.
90. European Association for Cardio-thoracic Surgery website [base de datos en Internet]. [citado Enero 2012]. Disponible en: <http://www.eactscongenitaldb.org/db/public-reports.py?fnc=r42&dbname=database>.
91. Gómez-Montes E, Herráiz I, Mendoza A, Escribano D, Galindo A. Prediction of coarctation of the aorta in the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:298-305.
92. Achiron R, Zimand S, Hegesh J, Lipitz S, Zalel Y, Rotstein Z. Fetal aortic arch measurements between 14 and 38 weeks´ gestation: in-utero ultrasonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15:226-230.
93. Nomiya M, Ueda Y, Toyota Y, Kawano H. Fetal aortic isthmus growth and morphology in late gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19:153-157.

94. European Association for Cardio-thoracic Surgery website [base de datos en Internet]. [citado 19 Enero 2014]. Disponible en: <http://www.eactscongenitaldb.org/db/public-reports.py?fnc=r42&dbname=database>.
95. Tchervenkov C. Indications, criterions, and principles for biventricular repair. *Cardiol Young*. 2004;14:97-100.
96. Sakurai T, Stickley J, Stümper O, Khan N, Jones T, Barron D, Brawn W. Repair of isolated aortic coarctation over two decades: impact of surgical approach and associated arch hypoplasia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:865-870.
97. Zheng J, Liu J, Xu Z, Su Z, Ding W. Surgical experience of coarctation of the aorta in infants and young children. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2007;15:482-485.
98. Bo I, Ghez O, Atamanyuk I, Gardiner H, Carvalho J, Banya W, Seale A. Patients with prenatally diagnosed coarctation of the aorta may be at increased risk of re-coarctation. *Cardiol Young*. 2013;23:S15-S16.
99. McElhinney D, Yang S, Hogarty A, Rychik J, Gleason M, Zachary C, Rome J, Karl T, Decampoli W, Spray T, Gaynor J. Recurrent arch obstruction after repair of isolated coarctation of the aorta in neonates and young infants: is low weight a risk factor?. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:883-890.
100. Dodge-Khatami A, Backer C, Mavroudis C. Risk factors for recoarctation and results of reoperation: a 40-year experience. *J Card Surg*. 2000;15:369-377.
101. Younoszai A, Reddy V, Hanley F, Brook M. Intermediate term follow-up of the end-to-side aortic anastomosis for coarctation of the aorta. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1631-1634.
102. Wright G, Nowak C, Goldberg C, Ohye R, Bove E, Rocchini A. Extended resection and end-to-end anastomosis for aortic coarctation in infants: results of a tailored surgical approach. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1453-1459.

103. Pearl J, Manning P, Franklin C, Beekman R, Cripe L. Risk of recoarctation should not be a deciding factor in the timing of coarctation repair. *Am J Cardiol.* 2004;93:803-805.
104. Bacha E, Almodovar M, Wessel D, Zurakowski D, Mayer J, Jonas R, del Nido P. Surgery for coarctation of the aorta in infants weighing less than 2 kg. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1260-1264.
105. Polo L, Deiros L, Labrandero C, González A, Rey J, Bret M, Cerro M, Sanabria P, Borches D, Villagrà F. Infants with coarctation of the aorta with or without hypoplastic aortic arch: median or lateral approach?. *Cardiol Young.* 2012;22:S169.
106. Backer C, Mavroudis C, Zias E, Amin Z, Weigel T. Repair of coarctation with resection and extended end-to-end anastomosis. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:1365-1371.
107. Burch P, Cowley C, Holubkov R, Null D, Lambert L, Kouretas P, Hawkins J. Coarctation repair in neonates and young infants: is small size or low weight still a risk factor?. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:547-552.
108. Tabbutt S, Nicolson S, Dominguez T, Wells W, Backer C, Tweddell J, Bokesch P, Schreiner M. Perioperative course in 118 infants and children undergoing coarctation repair via a thoracotomy: A prospective, multicenter experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:1229-1236.

