



**Universidad  
Zaragoza**

# **Trabajo Fin de Grado**

**Cardiopatías congénitas derivadas de  
alteraciones de las células de la cresta  
neural: a propósito de cuatro casos  
clínicos.**

Neural Crest Cells in congenital heart defects: four  
cases report.

Autor

**Arturo Lanaspa Gallego**

Director

**Manuel Lahoz Gimeno**

Facultad de Medicina

Universidad de Zaragoza

2019

## CONTENIDO

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT .....	2
3. INTRODUCCIÓN .....	3
3.1. Embriología normal del corazón y de los grandes vasos.....	3
Formación estructura cardíaca.....	3
Formación del tubo cardíaco .....	4
Formación del asa cardíaca.....	5
Formación de los tabiques .....	7
Formación de las valvas semilunares .....	10
3.2. Clasificación embriológica y fisiopatológica de las cardiopatías congénitas.....	11
Cardiopatías acianóticas .....	12
Cardiopatías cianóticas .....	13
3.3. Cardiopatías congénitas derivadas de las CCN .....	13
Relevancia de las CCN y del CCS en la formación de los tabiques conotroncales y en el alineamiento del tracto de salida.....	13
Tetralogía de Fallot (TF) .....	16
Tronco arterioso persistente (TAP) .....	17
D- transposición de grandes vasos (D-TGA).....	18
Atresia/estenosis pulmonar izquierda con septo ventricular íntegro .....	19
4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS .....	20
4.1. Caso 1 .....	20
4.2. Caso 2 .....	21
4.3. Caso 3 .....	23
4.4. Caso 4 .....	24
5. DISCUSIÓN .....	26
6. CONCLUSIONES .....	33
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	34
8. ANEXO.....	36

---

## 1. RESUMEN

Las cardiopatías congénitas representan la anomalía al nacimiento más prevalente en nuestro medio, con una incidencia aproximada del 1%.

Se realiza una revisión de cardiopatías congénitas derivadas de alteraciones de las Células de la Cresta Neural a partir de cuatro casos clínicos de pacientes adultos jóvenes que nacieron con Tetralogía de Fallot, Truncus Arteriosus Persistente, D-Transposición de Grandes Arterias y Atresia Pulmonar. Se analizan sus características sintomáticas, fisiopatológicas, anatómicas, exploraciones practicadas durante el seguimiento, técnicas quirúrgicas utilizadas, evolución y pronóstico, comparando estos hallazgos con los referidos en la bibliografía.

Se efectúa una búsqueda bibliográfica sistemática en diversas bases científicas que incluyen Pubmed, Scopus, Sciencedirect y GoogleScholar. Se restringe la búsqueda a publicaciones indexadas entre enero de 2009 y marzo de 2019, mostrando una revisión actualizada a los últimos 10 años.

Comprender las bases del funcionamiento y participación de las Células de la Cresta Neural durante el desarrollo humano resulta fundamental para detectar anomalías congénitas, ya sea durante los controles prenatales, o postnatales, donde la presencia de alteraciones craneofaciales u otros signos asociados puede alertarnos, tomando así las medidas pertinentes con el fin de limitar el daño y mejorar su pronóstico.

Conocer el desarrollo cardíaco y vascular durante la etapa fetal es necesario para detectar anomalías congénitas.

En la actualidad y gracias a los avances de la cirugía, la mortalidad infantil causada por estas patologías ha experimentado un importante descenso, por lo que el número de pacientes adultos supervivientes supera al de fallecidos en edad pediátrica.

El seguimiento de por vida resulta fundamental para poder disminuir la incidencia de complicaciones derivadas de las intervenciones quirúrgicas y de la evolución natural de la enfermedad.

Palabras clave: Células cardíacas de la cresta neural, embriología, cardiopatías congénitas, tracto de salida, Tetralogía de Fallot, Truncus Arteriosus Persistente, Transposición de grandes vasos, complicaciones, manejo a largo plazo, resultados.

---

## 2. ABSTRACT

Congenital heart defects stand for the most prevalent birth malformation in our country, with an incidence of approximately 1%.

A review of congenital heart diseases derived from disorders of the Neural Crest Cells is made, based on four clinical cases of young adult patients who were born with Tetralogy of Fallot, Persistent Truncus Arteriosus, D-Great Vessels Transposition and Pulmonary Atresia. Symptomatology, physiopathology, anatomical characteristics, examinations performed during the follow-up, surgical techniques, evolution and prognosis is analyzed. These findings are compared with those reported in the literature consulted.

A systematic bibliographic search is carried out in different scientific basis, which include Pubmed, Scopus, Sciencedirect and GoogleScholar. The search was restricted to indexed publications between January 2009 and March 2019, showing an updated revision to the last 10 years.

Understanding the bases and participation of Neural Crest Cells during human development is essential to detect congenital defects, either during prenatal or postnatal controls, where the appearance of craniofacial alterations or other associated signs can alert us, thus taking the appropriate decisions in order to restrict damage and improve prognosis.

Knowing cardiovascular development during fetal stage is necessary to detect congenital anomalies.

Currently, and thankfully to surgical progressions, infant mortality caused by these pathologies has experienced a significant decline, and as a consequence, the number of surviving adult patients exceeds to those of the pediatric age.

Lifelong follow-up is essential to reduce complications derived from surgical interventions and natural development of these diseases.

**Key Words:** Cardiac neural crest cells, embryology, congenital heart defects, outflow tract, Fallot Tetralogy, Persistent Truncus Arteriosus, D-Great Vessels Transposition, complications, long-term management, outcomes.

### 3. INTRODUCCIÓN

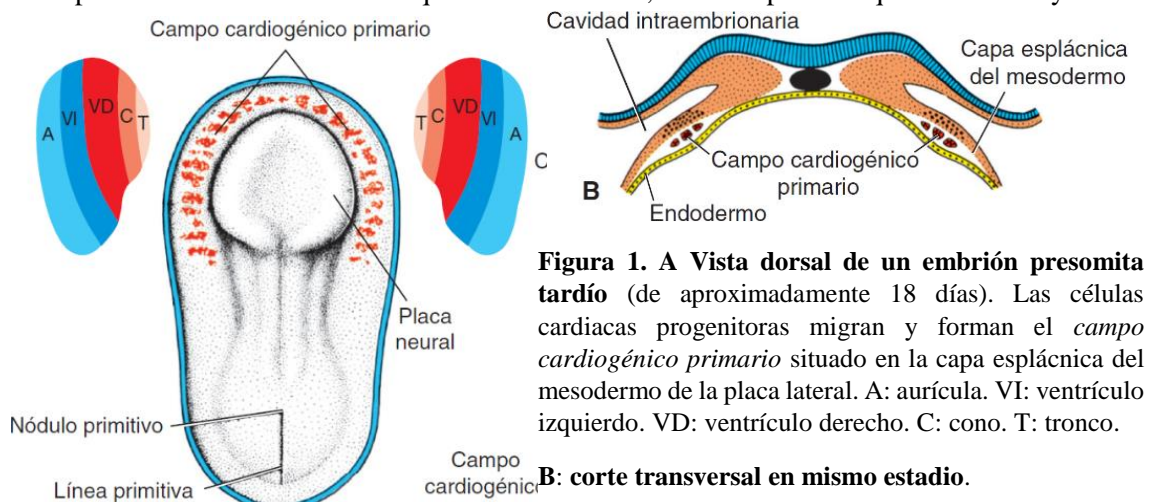
La cardiopatía congénita (CC) engloba a toda **anomalía estructural cardíaca o de los grandes vasos** presente desde el nacimiento, secundaria a alteraciones producidas durante su organogénesis. Adquiere una gran relevancia puesto que es la alteración congénita con mayor incidencia en recién nacidos, entre 8 y 13 casos por cada 1.000 neonatos en España, lo que representa entre un 4 y un 12% del total de anomalías al nacimiento, de las que aproximadamente un 30% se deben a defectos en el tracto de salida <sup>(1)</sup>. La incidencia en prematuros y en neonatos con bajo peso es mucho mayor que en los nacidos a término, presentando un ligero predominio masculino. Así mismo, es una de las principales causas de morbilidad infantil en los países desarrollados, con una proporción de mortalidad del 4,58%, constituyendo la causa principal de mortalidad por anomalías congénitas en lactantes, generando problemas derivados del gasto sanitario y de la disminución de la calidad de vida de pacientes y familiares <sup>(2)</sup>. En cualquier caso, en los últimos años, la mortalidad de las CC ha disminuido, experimentando un notable descenso en la etapa infantil. Debido a ello, la edad de fallecimiento se ha trasladado a edades posteriores, con el consiguiente incremento de la supervivencia y, por tanto, de la prevalencia de CC. En la actualidad, más del 90% de los niños con CC sobreviven hasta la edad adulta, y, de hecho, en estos momentos, el número de pacientes adultos con CC supera al de los pacientes pediátricos <sup>(3)</sup>.

#### 3.1. Embriología normal del corazón y de los grandes vasos

##### Formación estructura cardíaca

El desarrollo cardíaco es un proceso complejo donde participan y se coordinan diferentes poblaciones celulares; lo que explica la alta prevalencia de anomalías congénitas asociadas a defectos cardíacos <sup>(4)</sup>.

El sistema cardiovascular es el **primero** en formarse, iniciándose alrededor del día 16-18 (estado presomita) de vida intrauterina y acabando su formación alrededor del **día 45**, con la formación de la porción membranosa del tabique interventricular, como respuesta a que el embrión ya no es



**Figura 1. A Vista dorsal de un embrión presomita tardío** (de aproximadamente 18 días). Las células cardíacas progenitoras migran y forman el *campo cardiogénico primario* situado en la capa esplácnica del mesodermo de la placa lateral. A: aurícula. VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. C: cono. T: tronco.

**B: corte transversal en mismo estadio.**

capaz de mantener sus necesidades nutritivas por difusión desde la sangre materna, precisando el desarrollo de un elemento impulsor de la circulación.

El proceso se inicia cuando las células cardíacas progenitoras, células angiogénicas que yacen en el epiblasto, migran a través de la línea primitiva por activación del gen NKX-2.5, a la altura del nódulo primitivo o de Hensen, hacia la **capa esplácnica del mesodermo** de la **placa lateral**, donde forman una herradura que se denominará **campo cardiogénico primario (CCP)** (Fig. 1A); es decir, el mesodermo se separa en dos capas, la somática que permanece en contacto con el ectodermo y la *esplácnica o visceral* que se asocia al endodermo del saco vitelino; formando la *esplacnopleura*, capa donde se encuentra el CCP (Fig. 1B) <sup>(5)</sup>. Estas células del CCP formarán **las aurículas, el ventrículo izquierdo (VI) y parte del ventrículo derecho (VD) del tubo cardíaco**.

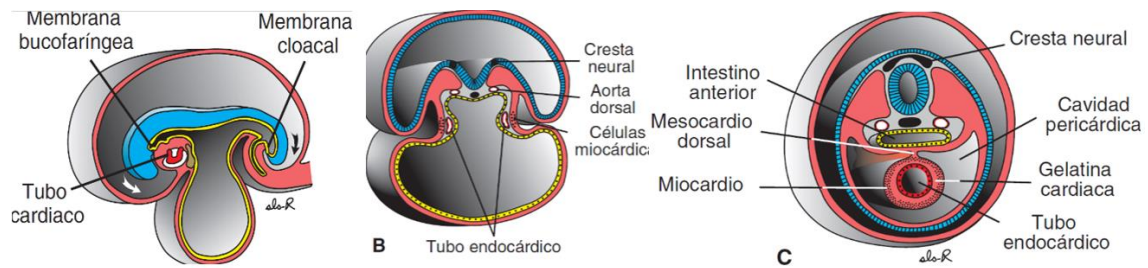
El resto del **VD y el tracto de salida (cono cardíaco y tronco arterial)** se originan a partir de células del *mesodermo esplácnico* de la parte posterior *faríngea*, que forman el **campo cardiogénico secundario (CCS)** <sup>(6)</sup>, las cuales migrarán a la región troncal y del seno venoso, y a partir de **células de la cresta neural (CCN)** que *formaran el tabique aórticopulmonar* <sup>(7,8)</sup>.

Durante este proceso de migración por la línea primitiva, ya queda designada la lateralidad, puesto que las células del CCP se especifican desde lateral a medial (Fig. 1A), mediante una vía de señalización determinada por el gen PITX2 en el lado izquierdo, similar a la que determinará la lateralidad del embrión en su conjunto. Además, las células del CCS y CCN también muestran lateralidad, puesto que las del lado derecho formarán la parte izquierda del tracto de salida troncal, mientras que el lado izquierdo forma el lado derecho (Fig. 6), resultando en una forma en espiral de la Arteria Pulmonar (AP) y Aorta (A<sub>o</sub>), que saldrán del VD y VI respectivamente.

Mediante un proceso que ocurre simultáneamente, el endodermo faríngeo induce al CCP a formar mioblastos e islotes sanguíneos, que al unirse formará dos placas cardiogénicas. La *cavidad intraembrionaria* alrededor del CCP formará posteriormente el **celoma pericárdico** (Fig. 1B). Así mismo aparecen dos islotes mediante angiogénesis, las *aortas dorsales* <sup>(5)</sup>.

## Formación del tubo cardíaco

Esta **placa cardiogénica** se localiza, al principio, caudal y lateral a la placa neural. Sin embargo, tras el *plegamiento craneocaudal y lateral* del embrión, entre los **días 20-22**, el primordio cardíaco *rota 180°* centralmente para quedar por debajo de la membrana bucofaríngea (cavidad bucal primitiva) (Fig. 2A) <sup>(5)</sup>. Igualmente, el septo transversal (primordio del diafragma) se desplaza caudalmente, quedando por debajo del primordio cardíaco y de la cavidad pericárdica. Dentro del tejido mesenquimático del CCP se desarrollan los vasos cardíacos embrionarios <sup>(9)</sup>.

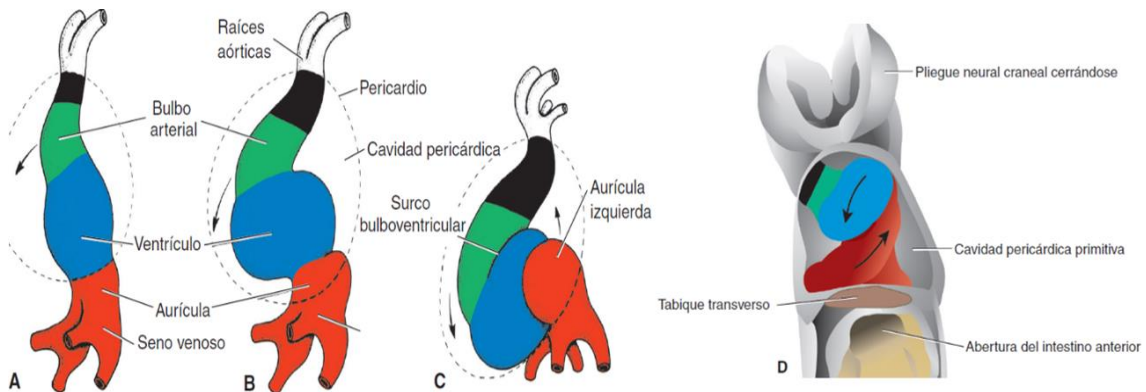


**Figura 2: Distintos cortes que muestran el desarrollo del tubo cardiaco.** A: corte sagital embrión 21 días. B: corte transversal presomita tardío 18 días. C: corte transversal embrión 22 días.

Asimismo, el embrión se pliega lateralmente, fusionándose las dos placas cardiogénicas, salvo en el extremo más distal, produciéndose una estructura tubular. De esta manera, este **tubo cardiaco** (Fig. 2C) <sup>(5)</sup> queda formado de fuera a dentro por las siguientes capas: miocardio, cardioglía y endocardio. La cardioglía, es matriz extracelular gelatinosa que posteriormente permitirá la formación de las *almohadillas endocárdicas* <sup>(8)</sup>.

En su parte más apical, el tubo cardiaco continúa **alargándose** mediante la agregación de células procedentes del CCS. Al inicio permanece unido a la cavidad pericárdica por medio del *mesocardio dorsal*, que proviene del CCS (Fig. 2C) <sup>(5)</sup>, cuya desaparición permitirá la formación del seno pericárdico transverso. Posteriormente, se formará el epicardio a partir de células del mesocardio dorsal, el cual permitirá la formación de las arterias coronarias. Por lo tanto, alrededor del día 22, quedan ya establecidas las 3 capas del corazón definitivo: endocardio, miocardio y epicardio. Así mismo, alrededor del día 23 se produce el primer latido <sup>(9)</sup>.

### Formación del asa cardiaca



**Figura 3: Formación del asa cardiaca.** A. 22 días. B. 23 días. C. 24 días. D. Vista frontal del tubo cardiaco durante la formación del asa. El ventrículo primitivo se desplaza en sentido ventral y hacia la derecha, mientras que la región auricular lo hace en sentido dorsal y hacia la izquierda.

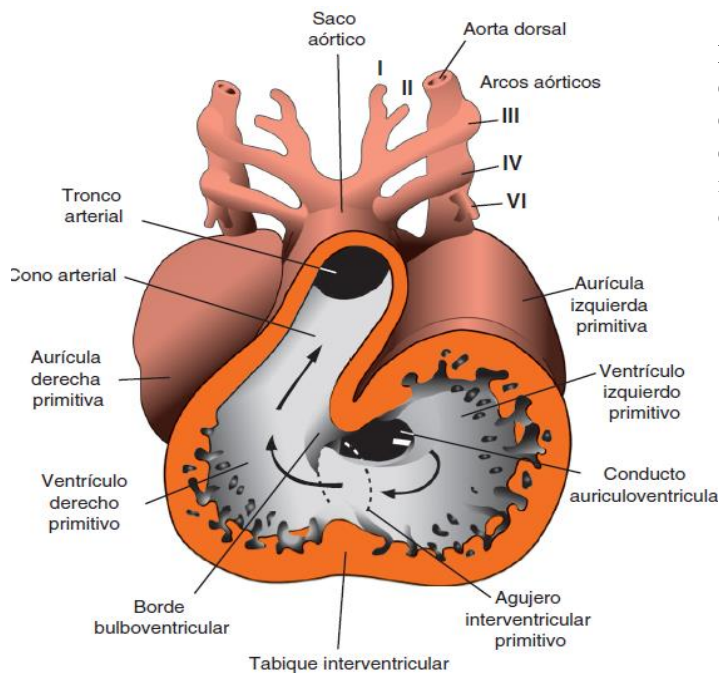
Al irse elongando el tracto de salida y las regiones ventriculares, el tubo cardiaco empieza a **curvarse en el día 23**. La parte cefálica del tubo (raíces aórticas y bulbo arterial) lo hace en sentido ventral, caudal y hacia la derecha (Fig. 3); mientras que la parte auricular y del seno



venoso (caudal) se dirige hacia la región dorsocraneal y hacia la izquierda (Fig. 3), creando de esta forma **el asa cardiaca**, proceso que finaliza en torno al *día 28* <sup>(9)</sup>.

Este alargamiento craneal, es decir; formación del asa y del miocardio de parte del VD y del tracto de salida, ocurre a expensas de la migración y agregación de las células del CCS. Por lo tanto, si se inhibe el alargamiento, ocurrirán varios defectos en el tracto de salida: ***D-transposición de grandes vasos (d-TGA), Tetralogía de Fallot (TF) o Estenosis/atresia pulmonar (EAP)*** <sup>(7)</sup>.

Debido a la rotación, la porción auricular, inicialmente una estructura par situada fuera de la cavidad pericárdica (Fig. 3A), genera una aurícula común y se incorpora a la cavidad pericárdica (Fig. 3C) <sup>(5,8)</sup>.



**Figura 4: Sección frontal del corazón de un embrión de 30 días** que muestra el agujero interventricular primitivo y la entrada de la aurícula en el ventrículo izquierdo primitivo. Flechas: dirección del flujo sanguíneo.

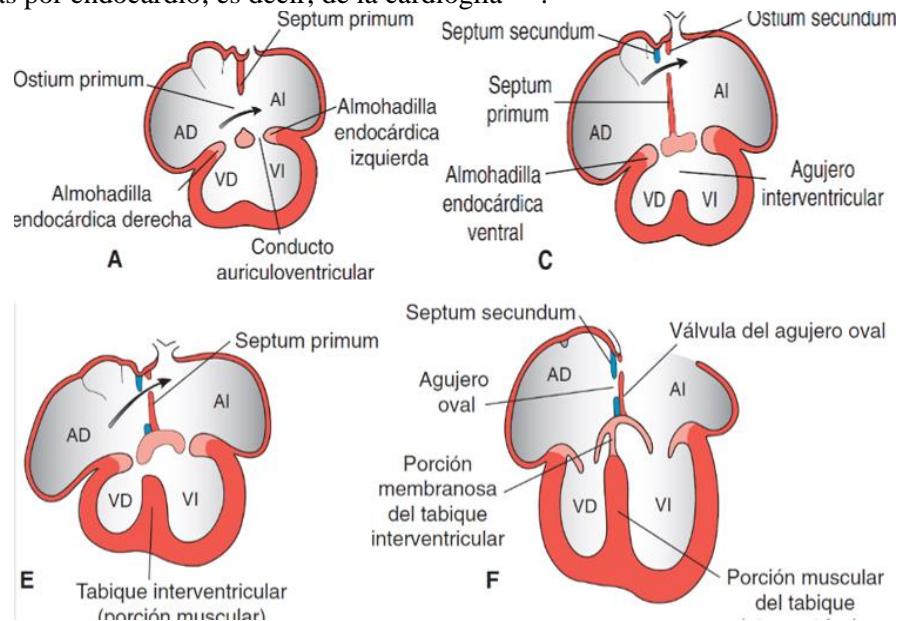
Debido al giro, la *unión auriculoventricular* queda estrecha, dando origen al **conducto auriculoventricular**, que une la aurícula común y el ventrículo embrionario temprano (Fig. 4). El *bulbo arterial* también es estrecho, salvo en el tercio inferior, formando la parte trabeculada del **VD primitivo** (Fig. 4). La parte *superior del bulbo*, el *tronco arterial*, constituirá las **raíces y la parte proximal de la A<sub>o</sub> y de la AP** (Fig. 4). La unión entre el ventrículo y el bulbo arterial, a la altura del surco bulboventricular (Fig. 3C), se denomina agujero interventricular primitivo (Fig. 4). Por lo tanto, de la porción auricular del asa cardiaca surge la aurícula común, mientras que del ventrículo primitivo surge el VI.

Concluida la formación del asa se produce la formación de trabéculas primitivas en el agujero interventricular primitivo, formándose el VI primitivo (Fig. 4) <sup>(5,9)</sup>.



## Formación de los tabiques

Los tabiques se forman entre los días 27 y 38 del desarrollo, bien mediante la unión de dos masas de crecimiento (septum secundum) que se fusionan o mediante una sola masa que se expande hasta alcanzar el otro lado de la luz (septum primum). La producción de estas masas, llamadas almohadillas endocárdicas, depende de la síntesis y proliferación de matrices extracelulares recubiertas por endocardio; es decir, de la cardiología <sup>(10)</sup>.



**Figura 5: Tabique auricular y ventricular en varias fases del desarrollo.** A. 30 días (6 mm). C. 33 días (9 mm). E. 37 días (14 mm). F. Recién nacido

Estas eminencias se desarrollan en las regiones *auriculares*, *ventriculares* y *conotruncales*, donde colaboran en la creación de los tabiques auricular y ventricular (porción membranosa), así como en la creación de **conductos** y **válvulas auriculoventriculares** (Fig. 5) y de los **canales aórtico y pulmonar** (Figs. 6 y 7). En las almohadillas auriculoventriculares, las células se originan de las células endocárdicas suprayacentes que se desprenden y se dirigen a la matriz; mientras que las almohadillas conotruncales se originan a partir de la migración de **CCN** desde los pliegues neurales craneales hasta la región del tracto de salida (Fig. 9) <sup>(5,9)</sup>.

Debido a su ubicación estratégica, las anomalías en la formación de las almohadillas endocárdicas pueden ocasionar malformaciones cardíacas como la *comunicación interauricular* (CIA) y *comunicación interventricular* (CIV) y por alteraciones en la migración de CCN se producen **d-TGA**, **tronco arterial persistente (TAP)** y **TF**.

### Formación tabique interauricular

Al final de la cuarta semana de desarrollo una cresta en forma de hoz, la primera parte del **septum primum**, crece desde el techo de la aurícula común y entra en la luz (Fig. 5A), extendiéndose hacia las almohadillas endocárdicas del conducto auriculoventricular.

La abertura entre el borde inferior del *septum primum* y las almohadillas auriculoventriculares constituyen el ostium primum (Fig. 5B). Conforme prosigue el desarrollo, las extensiones de las almohadillas endocárdicas superior e inferior crecen a lo largo del borde del septum primum, cerrando el *ostium primum* (Fig. 5C). Sin embargo, antes de que el cierre se complete, la muerte celular produce perforaciones en la parte superior del septum primum, produciendo el *ostium secundum* (Fig. 5C) <sup>(5)</sup>.

Posteriormente se forma el *septum secundum* desde ambos extremos, aunque no cierra el atrio completamente (Fig. 5F), denominándose **foramen ovale** a la abertura dejada por el septum secundum. Mientras la parte superior del septum primum va desapareciendo, la parte restante se convierte en la válvula del agujero oval, que garantiza el paso de sangre directamente desde la aurícula derecha (AD) a la izquierda (AI) durante la vida intrauterina, mientras que la resistencia muscular del septum secundum evita un gradiente retrógrado. Sin embargo, a las pocas horas del nacimiento, el inicio de la circulación pulmonar aumenta la presión en la AI, con lo que la válvula del agujero oval se presiona contra el septum secundum, obliterando el foramen oval y separando completamente la AD de la AI.

Sin embargo, en cerca del 20% de los casos, no se completa la fusión del septum primum con el septum secundum, de manera que queda una estrecha hendidura oblicua entre ambas aurículas llamado agujero oval permeable <sup>(10,11)</sup>.

#### *Formación del tabique en el conducto auriculoventricular*

Al final de la cuarta semana de desarrollo aparecen *cuatro almohadillas endocárdicas auriculoventriculares*: una a cada lado más una en los márgenes ventral y dorsal del conducto auriculoventricular. Debido al crecimiento de las almohadillas y a la unión de la anterior y la dorsal, se produce la división completa del conducto en dos orificios auriculoventriculares, izquierdo y derecho, al final de la 5ª sem <sup>(5,10)</sup>.

#### *Válvulas auriculoventriculares*

Una vez fusionadas las almohadillas endocárdicas auriculoventriculares, a cada orificio lo rodean proliferaciones de tejido mesenquimatoso, que cuando son perforados y adelgazados por el flujo sanguíneo, se vuelven fibrosos, creando las válvulas auriculoventriculares, las cuales quedan adheridas a la pared ventricular mediante cuerdas tendinosas (tej. conectivo denso recubierto por endocardio) y el músculo papilar.

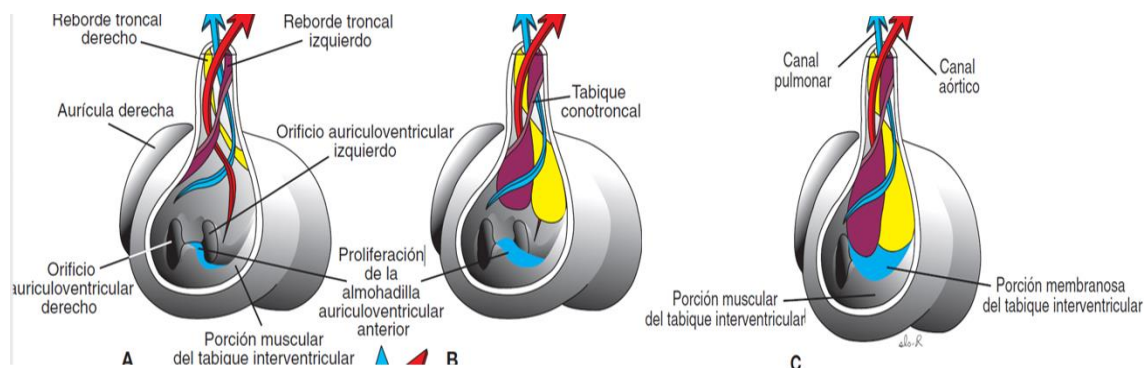
De esta forma, dos valvas, que constituyen la válvula mitral, aparecen en el conducto auriculoventricular izquierdo y otras tres, constituyen la válvula tricúspide en el lado derecho <sup>(5)</sup>.

### *Formación de los tabiques del tronco arterial y del cono arterial*

Durante la quinta semana, aparecen pares de rebordes en el **conotronco**. Estas protuberancias, conocidas como **almohadillas conotruncales**, son crestas gelatinosas que se ubican en la pared superior derecha y en la pared inferior izquierda del tronco y en las que eventualmente crecen tres tipos distintos de células mesenquimales. De esta forma, en la parte proximal del cono, el miocardio induce una transformación mesenquimatosa del endocardio subyacente, que formarán unas protuberancias que serán las válvulas semilunares <sup>(12,13)</sup>.

El reborde derecho *troncal* conforme recibe **células cardíacas de la cresta neural (CCCN)**, gracias a señales estimuladoras del CCS, crece hacia arriba (de proximal a distal) y hacia la izquierda, mientras que el reborde izquierdo lo hace hacia arriba y hacia la derecha. Por tanto, mientras se extienden hacia el saco aórtico, los rebordes se enrollan entre sí, conformando la forma en espiral del futuro tabique aórticopulmonar (Figs. 6 y 7). Una vez que se ha concluido la fusión de las crestas, queda formado el **tabique aórticopulmonar**, que divide el tronco en un canal aórtico y en un canal pulmonar <sup>(7,14)</sup>.

Cuando aparecen las almohadillas troncales, otros rebordes similares se desarrollan a lo largo de las paredes dorsal derecha y ventral izquierda del cono arterial (Figs. 6 y 7). Los rebordes del cono crecen uno hacia el otro y distalmente para unirse con el tabique troncal. Al fusionarse, el tabique divide el cono en una porción anterolateral derecha (el tracto de salida del VD) y en una porción posteromedial izquierda (el tracto de salida del VI) (Figs. 6 y 7) <sup>(5,15)</sup>. Por lo tanto, podemos deducir que dentro del tracto de salida las CCCN migran específicamente al conotronco gracias a las señales de las CCS.

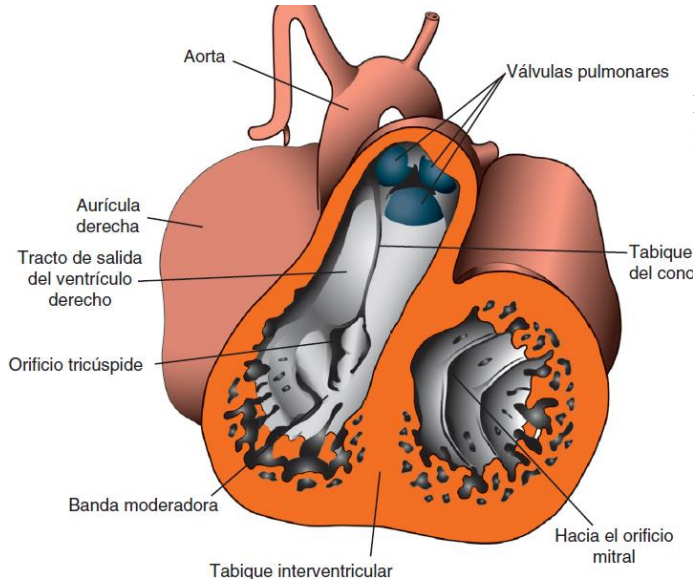


**Figura 6. Formación del tabique conotroncal y cierre de la CIV.** Obsérvese que la parte más proximal del cono se une a la almohadilla endocárdica anterior formando la parte membranosa del tabique interventricular. A: 6 semanas. B: inicio de la séptima semana. C: fin de la séptima semana.

### *Formación tabiques ventriculares*

Las paredes medias de los ventrículos en expansión se yuxtaponen y se fusionan paulatinamente, para dar origen al **tabique interventricular muscular** (Fig. 8), que al inicio se mantienen comunicados mediante el agujero interventricular, el cual disminuye de tamaño al completarse el

tabique del cono y se cierra completamente gracias al crecimiento distal de la parte inferior de la almohadilla endocárdica anterior, constituyendo la **porción membranosa del tabique interventricular** a partir de las CCCN (Figs. 5F y 6). La alteración en esta etapa dará lugar a la comunicación interventricular (CIV) <sup>(5)</sup>.

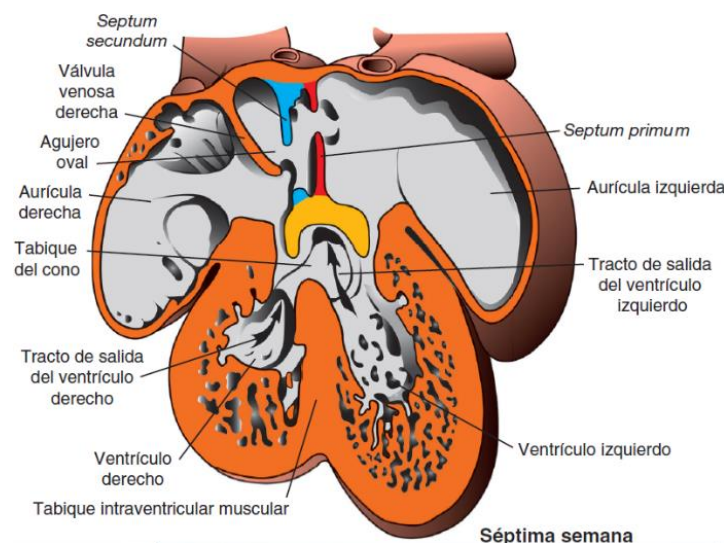


**Figura 7.** Embrión de 35 días. Obsérvese la formación del tabique en el conotronco.

## Formación de las valvas semilunares

Se originan como tuberosidades a partir de las protuberancias troncales, y por escisión una va al canal pulmonar, mientras que otra va al aórtico, generando las válvulas semilunares. Las CCN también contribuyen a su formación.

La estenosis valvular de la AP sucede cuando las valvas semilunares se fusionan a una distancia variable, lo que produce que el tronco de salida arterial sea atrésico. Como consecuencia el foramen oval permeable constituye la única salida de sangre en el lado derecho del corazón y el ductus arteriosus persistente la única ruta de acceso a la circulación pulmonar <sup>(5,9)</sup>.



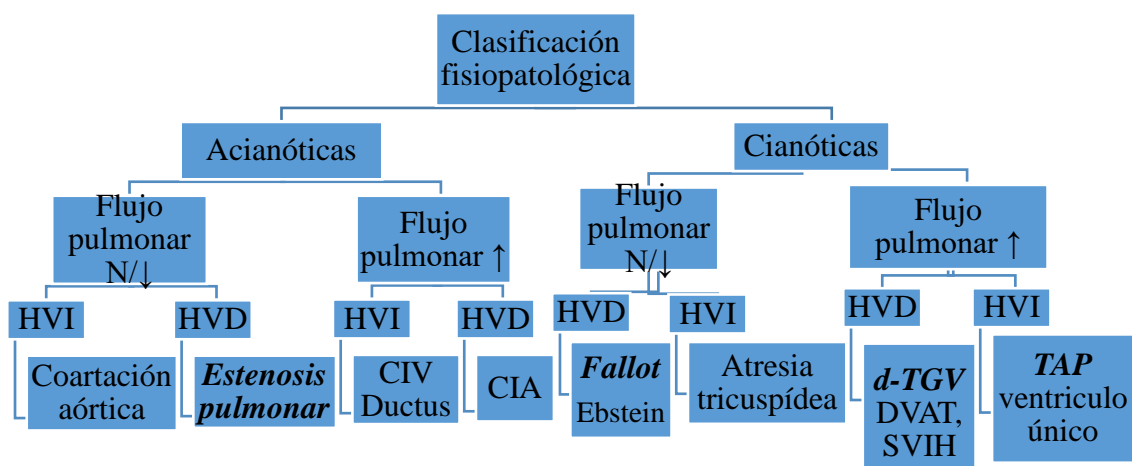
**Figura 8.** Sección frontal del corazón en un embrión de 49 días. Tabique conal finalizado; por lo que la sangre del VI entra en la aorta.

### 3.2. Clasificación embriológica y fisiopatológica de las cardiopatías congénitas

Atendiendo a las distintas etapas en la formación del corazón y de los grandes vasos y a los procesos y células que intervienen en el mismo, existen una serie de periodos vulnerables en los que se producen las malformaciones que conducen a las distintas cardiopatías congénitas, de modo que pueden clasificarse la siguiente manera <sup>(5)</sup>:

Fase alterada	Proceso celular	Normalidad	Anomalía
<b>Campo cardiogénico primario (16-18 D)</b>	Lateralidad y estructuración cardiacas	Formación 4 cámaras cardiacas	Doble salida VD, defecto tabique auricular, L-TGA, dextrocardia.
<b>Tubo cardiaco (22-28 D)</b>	Señales formación del asa	Formación asa	Dextrocardia
<b>Almohadillas endocárdicas del conducto auriculoventricular (26-35)</b>	Migración celular	División dcha-izq conducto AV, formación válvulas tricúspide y mitral y del tabique interventricular,	CIV, defectos válvulas A-V.
<b><u>Campo cardiogénico secundario (22-28 D)</u></b>	<b><u>Mesodermo esplácnico ventral (CCS), señales celulares de la cresta neural</u></b>	<b><u>Alargamiento y división del tracto de salida en los canales aórtico y pulmonar</u></b>	<b><u>Tetralogía de Fallot D-Transposición grandes vasos Atresia/estenosis pulmonar</u></b>
<b><u>Tracto de salida (conotronco) (36-49 D)</u></b>	<b><u>Migración, proliferación, viabilidad de las células de la cresta neural</u></b>	<b><u>Formación de las almohadillas conotroncales para la división del tracto de salida</u></b>	<b><u>Tronco arterioso persistente</u></b>
<b>Arcos aórticos (22-42 D)</b>	Migración, proliferación y viabilidad de las células de la cresta neural	Estructuración de los arcos para convertirlos en grandes arterias	AP derecha anómala, arco aórtico interrumpido tipo B

**Tabla 1.** Modificación de Langman. **Desarrollo del corazón:** fases vulnerables responsables de las anomalías congénitas



**Tabla 2.** Clasificación fisiopatológica de las cardiopatías congénitas

## Cardiopatías acianóticas

### *Cardiopatías con cortocircuito izquierda a derecha.*

Es el grupo más numeroso de CC, constituyendo un 50% de las mismas. El shunt Izquierda→derecha, provoca un *hiperaflujo pulmonar (plétora pulmonar)* y sobrecarga de volumen. Los cortocircuitos a nivel ventricular y de gran tamaño debutan normalmente con clínica de insuficiencia cardíaca izquierda. El cortocircuito de izquierda a derecha puede ocurrir:

- A nivel auricular, como en la comunicación interauricular (CIA).
  - Más frecuente ostium secundum (80%)
- A nivel ventricular, como en la comunicación interventricular (CIV).
  - Más frecuente septo membranoso
- A nivel auricular y ventricular, como en el defecto septal AV o canal AV.
- A nivel de grandes arterias, como en el Ductus Arterioso Persistente (DAP)

La sangre va de mayor presión a menor, pudiendo provocar dilatación e hipertrofia de cavidades derechas o izquierdas, infecciones respiratorias, insuficiencia cardíaca (IC) e hipertensión pulmonar (HTP), estando esta última muy relacionada con el nivel de hiperaflujo pulmonar, sobre todo si cociente flujo pulmonar/flujo sistémico es  $>1,5$ . En estos casos avanzados, la elevada presión de cavidades derechas puede llegar a sobrepasar la presión de las cavidades izquierdas, situación conocida como **posición de Eisenmenger**, produciéndose shunt derecha→izquierda, y por lo tanto cianosis, considerándose una situación de pronóstico infausto. Las CC con mayor riesgo de evolución a este síndrome son la CIV, d-TGA y el TAP, hecho que sucede en un 4% de los casos <sup>(16)</sup>.



## Cardiopatías cianóticas

La característica común de las patologías englobadas en este grupo es la presencia de shunt derecha → izquierda, produciendo el síndrome de **hipoxemia crónica**, que cursa, entre otros síntomas, con hipoxia, poliglobulia, cianosis de piel y mucosas, tromboembolismo, infecciones, riesgo aumentado de endocarditis, etc.

Las cardiopatías cianóticas con flujo pulmonar aumentado suelen debutar con clínica de insuficiencia cardíaca, pudiendo desarrollar HTP y son ductus-dependientes.

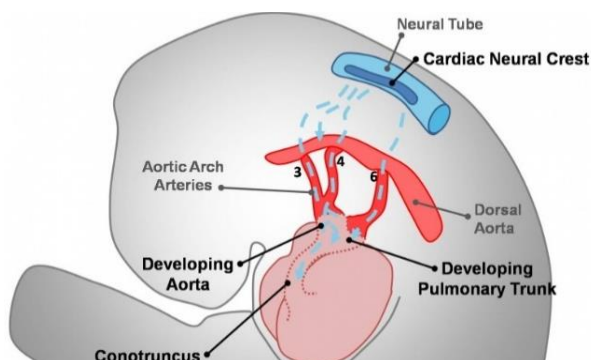
En contraposición, las cardiopatías cianóticas con flujo pulmonar normal o disminuido presencian cianosis con isquemia pulmonar; son ductus-dependientes, pero no desarrollan HTP <sup>(3)</sup>.

### 3.3. Cardiopatías congénitas derivadas de las CCN

Relevancia de las CCN y del CCS en la formación de los tabiques conotracales y en el alineamiento del tracto de salida

Las **Células de la Cresta Neural (CCN)** son una población celular multipotente originada de la porción dorsal del tubo neural, desde donde migran para dar origen a una amplia variedad de estructuras o participar en su formación, entre ellas el corazón, en donde más allá de la diferenciación en fenotipos celulares responsables de la formación de estructuras cardíacas, modulan factores de crecimiento y transcripción, coordinando así la acción de otros linajes celulares en el desarrollo del aparato cardiovascular, como el CCS.

**Figura 9.** Migración de las células de la cresta neural atraídas por el CCS del tronco.



La actividad de las CCN en la embriogénesis cardíaca es modulada por diferentes vías de señalización, como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), NOTCH o Sonic Hedgehog, entre otras, a través de la expresión de genes con un patrón temporal y espacial definido, ya sea en un estado pre migratorio en el tubo neural, durante su migración influenciada por agentes quimioatrayentes, o post migratorio al llegar al corazón en formación (Fig. 9) <sup>(4,11)</sup>.

Las CCN procedentes de la región comprendida entre la *placoda ótica* y la *parte posterior del tercer par de somitas occipitales* se denominan **células cardíacas de la cresta neural (CCCN)**, y migran ventralmente a través de los arcos faríngeos **3** (A. Carótida común), **4** (arco aórtico) y **6**

(A. Pulmonar y ductus arteriosus), donde contribuyen también a la formación del CCS, hacia la región de salida del corazón, atraídas por las señales del CCS, constituyendo **el único linaje celular no mesodérmico que contribuye a la embriogénesis cardíaca** (Fig. 9). En este lugar participan en la formación de las *almohadillas endocárdicas*, fundamentalmente en el *tronco* arterial. Por tanto, pueden ocurrir defectos en el tracto de salida de las arterias pulmonares o aorta por **daño directo del CCS** o de las CCCN, o por la **falta de coordinación** entre ambos linajes, lo que producirá una alteración del alineamiento arterial y la no formación del tabique aórticopulmonar, lo que fundamentalmente generará TF, d-TGA, PTA y EAP <sup>(7)</sup>.

Así mismo, contribuyen al remodelado del **músculo liso de la túnica media** de las arterias expuestas con anterioridad, a la parte *membranosa* del **septo interventricular**, además de modular la formación de las **válvulas semilunares**, la **inervación parasimpática**, parte del *sistema eléctrico de conducción* (desarrollo del sistema His-Purkinje) y la organización de los patrones espaciales de los arcos aórticos y sus ramas pericárdicas y vasos coronarios <sup>(4)</sup>.

La evidencia obtenida de los modelos experimentales revisados indica que los fenotipos cardíacos más frecuentes asociados a defectos de CCN corresponden a la **PTA**, alteración grandes troncos arteriales (AAI, **TGA**, **EAP**, **acabalgamiento aórtico**), doble salida ventricular derecha, **defectos septales interventriculares** y de los aparatos valvulares aórtico y pulmonar, así como disminución del acoplamiento excitación-contracción <sup>(4)</sup>.

Además del corazón, las CCN contribuyen a la formación del sistema nervioso periférico, meninges, melanocitos, odontoblastos, células cromafines, y gran parte de los tejidos conectivos que forman el *territorio cervical y craneofacial*, incluyendo tejido óseo, cartilaginoso y muscular. Por ello no es extraño que una alteración de este linaje celular afecte a más de una estructura o sistema, fundamentalmente **anomalías craneofaciales**, sugiriendo que este territorio comparte vías de señalización común en torno a la expresión de genes específicos de las CCN, hecho que explicaría algunos síndromes como el síndrome DiGeorge, secuencia Charge, síndrome alcohólico fetal o síndrome de Allagile <sup>(4)</sup>.

La secuencia de DiGeorge o el síndrome velocardiofacial (deleción de 22q11) se caracteriza por un patrón de malformaciones debidas a un desarrollo anormal de la cresta neural con defectos faciales, hipoplasia del timo, alteraciones inmunológicas, disfunción de la glándula paratiroidea y anomalías cardíacas del tracto de salida. El 90% de los casos presenta una mutación JAG1, ligando de la señalización NOTCH, que controla las CCCN que constituyen el tabique conotruncal del tracto de salida.

Para poder entender la correlación que hay entre las malformaciones cardíacas y faciales tenemos que entender su embriogénesis como una unidad común: las CCCN (ectodermo) se comunican

durante su migración con el endodermo y mesodermo faríngeos, endotelio y células mesenquimales del tracto de salida conotruncal, constituyéndose como una misma región de desarrollo. Conforme se produce la rotación del embrión, el CCP se fusiona en la línea media en el lugar que posteriormente será la cara. Posteriormente, con el plegamiento del embrión, los arcos faríngeos se interponen entre el cerebro y el corazón, formando la región fronto nasal y desplazando el corazón caudalmente. El mesodermo faríngeo dará lugar a distintas partes de los músculos faciales y cardíacos. Posteriormente las CCN migran y se entremezclan con el mesodermo faríngeo. Por lo tanto, los arcos contienen células migradas de la cresta neural, los bolsones faríngeos y el CCS, con lo que una reducción en la normal señalización producirá un desarrollo anormal de los múltiples elementos del módulo <sup>(17,18)</sup>.

Para pasar de mesodermo indeferenciado a mesodermo cardiogénico que formará miocardio y músculo liso, el CCS recibe una serie de señales <sup>(12,19)</sup>. La imposibilidad de mantener indeferenciado a las CCS durante la formación del tubo por parte del CCP producirá una agregación prematura y una proliferación menos duradera del tracto de salida, que junto a una escasa migración celular, puede producir defectos en el tracto de salida <sup>(20)</sup>.

Otro requisito importante para la división de la circulación pulmonar de la sistémica es el alineamiento del tracto de salida con los ventrículos. La migración al tracto de salida de una subpoblación celular de las CCS es necesaria para el alargamiento del tracto de salida, por lo que la no emisión de señales estimuladoras por parte de las CCN de la faringe, mediante el factor FGF8, derivará en un inapropiado **alineamiento del tronco aórtico y pulmonar sobre los VI y VD** respectivamente, produciendo patologías como el acabalgamiento aórtico, EAP o doble tracto salida del ventrículo derecho <sup>(17,20)</sup>.

En cambio, la formación del **septo conotruncal** no depende de las señales emitidas por las CCN, como si ocurre en el elongamiento troncal, sino que depende de la propia incorporación de las CCN, que forman el septo aortcopulmonar, cuya no formación será el TAP <sup>(1,14)</sup>.

Por tanto, la ablación de las CCN produce una elevación de la señalización del FGF8, lo que genera una excesiva proliferación de células miocárdicas por parte del CCS, demostrando la necesidad de CCN para el desarrollo del CCS. Mientras que la imposibilidad de agregación de las primeras al tracto de salida produce TAP con alineamiento no corregido (acabalgamiento) <sup>(18)</sup>.

En cambio, si se neutraliza el exceso de señal FGF8 mediante bloqueadores de su receptor, se reestablece el desarrollo del CCS, el elongamiento, giro y alineamiento de los tractos de salida, aunque sin embargo el tronco arterioso se mantiene persistente debido a la ausencia de las CCN en el septo; por lo tanto un TAP con alineamiento corregido. Todo ello explica la interdependencia entre la formación del tabique conotruncal y el alineamiento arterial sobre los ventrículos <sup>(17)</sup>.

## Tetralogía de Fallot (TF)

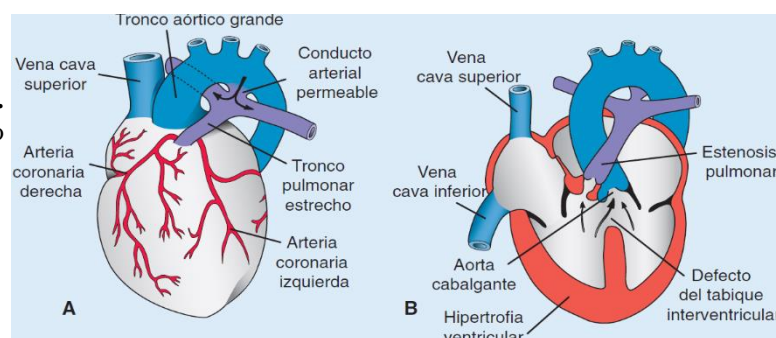
Es la **anomalía más frecuente de la región conotruncal**, con una incidencia de *8-10 casos por cada 10.000* nacimientos, representando de un 5 a un 10% del total de CC, siendo la más frecuente de las cianóticas <sup>(21)</sup>. Se debe a una división desigual del cono ocasionada por el desplazamiento anterior del tabique conotruncal, debido a un exceso de agregación celular de las células del CCS, lo que produce cuatro alteraciones cardiovasculares <sup>(5)</sup>:

- **Estenosis pulmonar (EP) infundibular:** estrechamiento de la región del tracto de salida del VD en la que el tronco pulmonar y las ramas pulmonares presentan, en la mayoría de los casos, un tamaño disminuido respecto al normal, mientras que la raíz aórtica está aumentada de tamaño y dextropuesta.
- Un gran **defecto del tabique interventricular (CIV)** membranoso, subaórtico en el 75%.
- Una **aorta cabalgante** situada sobre el tabique desviado anteriormente y hacia la derecha, lo que provoca la conexión de la aorta con ambos ventrículos mediante CIV.
- **Hipertrofia del VD** debido a la hiperpresión en cámaras derechas por las estenosis pulmonar <sup>(16)</sup>.

Una forma especial es la que presenta *arco aórtico derecho I*, debido a que tanto el cuarto arco aórtico como la aorta dorsal izquierda son obliterados y reemplazados por los vasos correspondientes del lado derecho.

Suele cursar con un shunt D→I, con cianosis e hipoaflujo pulmonar. Actualmente, y gracias en la mejora en la ecocardiografía doppler, puede incluso diagnosticarse prenatalmente. En el periodo neonatal se manifiesta como un soplo sistólico precordial en foco pulmonar, con estabilidad hemodinámica, con cianosis inducible con maniobras de Valsalva, aunque si la estenosis pulmonar es severa puede aparecer cianosis con el cierre del ductus.

**Figura 10: Tetralogía de Fallot.**  
A: vista exterior. B: los cuatro componentes de la anomalía.



En el lactante y en el niño mayor la cianosis aumenta progresivamente debido al aumento de la EAP, y si no se corrige, aparece la posición en cuclillas característica, pues aumenta la TA sistémica, disminuyendo el shunt D-I e incrementando la sangre que sale por la AP. Además, aparecen crisis hipoxémicas con aumentos bruscos de cianosis, disnea e incluso síncope, que

acontece en espasmos de la AP o en disminuciones de las resistencias periféricas, provocando que apenas discurra sangre por la AP, constituyendo un signo de gravedad que requiere cirugía inmediata.

El **ECO-doppler** es el método diagnóstico de elección pues permite localizar la CIV, cuantificar el grado de EAP, detectar anomalías asociadas y complicaciones postoperatorias <sup>(22)</sup>. En la **Rx** se observa una dilatación de cavidades derechas que empuja al VI hacia arriba. El ECG muestra signos de hipertrofia VD.

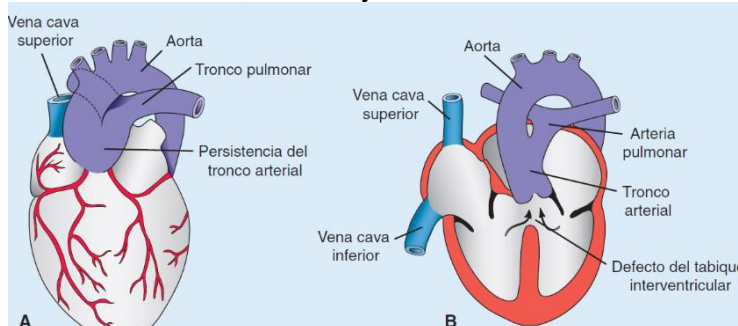
**RM**: de elección para seguimiento a largo plazo de lesiones residuales, cuantificación de la insuficiencia pulmonar (IP) postquirúrgica, función ventricular, dilatación, etc <sup>(21)</sup>.

El tratamiento siempre será quirúrgico mediante **reparación anatómica completa**, que consiste en cerrar la CIV por vía transtricuspidéa con parche, y corregir la estenosis mediante miotomía de la hipertrofia infundibular, preferiblemente a los 3-6 meses <sup>(22,23)</sup>. Sin embargo, hay mucha controversia acerca de cuándo realizar la intervención quirúrgica. En la actualidad el número de intervenciones neonatales se ha incrementado, con el riesgo de exponer al recién nacido a los efectos deletéreos de la cirugía sobre un cerebro todavía inmaduro <sup>(23)</sup>.

En ocasiones se realiza una operación previa a la corrección completa, fístula de Blalock-Taussig (BT), entre una rama de la A. Aorta, normalmente la A. Carótida izquierda y una de las AP <sup>(16)</sup>, con el objetivo de disminuir la cianosis aumentando el flujo por la AP <sup>(22)</sup>.

## Tronco arterioso persistente (TAP)

Defecto producido por la **no formación del tabique conotroncal**, de modo que no se divide el tracto de salida, presentando **una sola arteria con una única válvula semilunar** de dos, tres o cuatro velos, *acabalgando sobre un defecto septal interventricular* <sup>(1)</sup>, dando origen a las A. Coronarias, AP y Aorta Ascendente, siendo una CC muy rara, que se presenta en 0.8 de cada 10.000 nacimientos, constituyendo del 1-2 % del total de CC <sup>(5)</sup>.



**Figura 11: TAP.** La AP y A<sub>o</sub> se origina en un tronco común. No se forma el tabique conotroncal. CIV asociada.

Puesto que los bordes también participan en la formación del tabique interventricular, la persistencia del tronco **siempre** se acompaña de una **CIV**, no restrictiva y subarterial (infundibular). Así, el tronco indiviso recibe sangre de los dos ventrículos <sup>(5)</sup>. Debido a la ausencia

de señales por parte de las CCCN, el CCS no puede añadirse correctamente a la región de crecimiento conotruncal, produciéndose un acabalgamiento del tronco arterial sobre el tabique y por la ausencia de agregación de las CCCN no se forma el tabique aorticopulmonar, ni la parte membranosa del tabique interventricular. Así mismo, la ausencia de las CCCN en los arcos faríngeos explican la alta asociación de esta entidad con el síndrome de DiGeorge.



**Figura 12. Clasificación Collet y Edwards del TAP.** A: tronco pulmonar común con origen en A. Truncal. B: no tronco pulmonar, origen independiente A. Pulmonares muy próximo al tronco. C: No tronco pulmonar, origen independiente y lejano de ambas A. pulmonares

Tras la caída de resistencias pulmonares con el nacimiento, aparece una grave **ICC con cianosis**, con tasas de supervivencia al mes y al año del 50% y del 10-25% respectivamente.

Debido a la coalescencia de sangre procedente del VD y del VI, los pacientes tendrán una marcada **desaturación con cianosis**. Así mismo, se producirá un *shunt*  $I \rightarrow D$ , lo que generará **hiperaflujo pulmonar**. Además presentarán falta de ganancia ponderoestatural y taquipnea, destacando un soplo pansistólico en borde esternal izquierdo. Puede asociar malformaciones de ramas aórticas, arco aórtico o A. Coronarias <sup>(24)</sup>. El diagnóstico en el neonato se produce mediante *ECO-doppler*.

Deberían intervenirse quirúrgicamente preferentemente en cuanto la estabilidad hemodinámica lo permita, pero *antes de los 3 primeros meses* de vida, bajo circulación extracorporea (CEC), realizándose <sup>(3)</sup>:

1. Extracción de las A. pulmonares de la A. Truncal, reconstrucción Aorta
2. Apertura del VD y cierre CIV
3. Construcción de un conducto entre VD y AP.

## D- transposición de grandes vasos (D-TGA)

Consecuencia de que el **tabique conotruncal** no sigue su curso espiral normal y desciende de forma recta hacia abajo, por lo que la aorta (en posición más anterior) se origina del VD y la AP en el VI. Esta anomalía, que se observa en 4.8/10 000 nacimientos, suponiendo el 7-9% del total de CC, puede acompañarse de un defecto en la porción membranosa del tabique interventricular, y/o de un ductus permeable. De esta forma la AD recibe sangre procedente de las venas cavas, que saldrá del VD por la A<sub>O</sub> al resto de territorios (Fig. 13) <sup>(25)</sup>. La AI recibe sangre de las 4 venas pulmonares, que será expulsada del VI mediante la AP hacia el pulmón. Por todo ello, el shunt

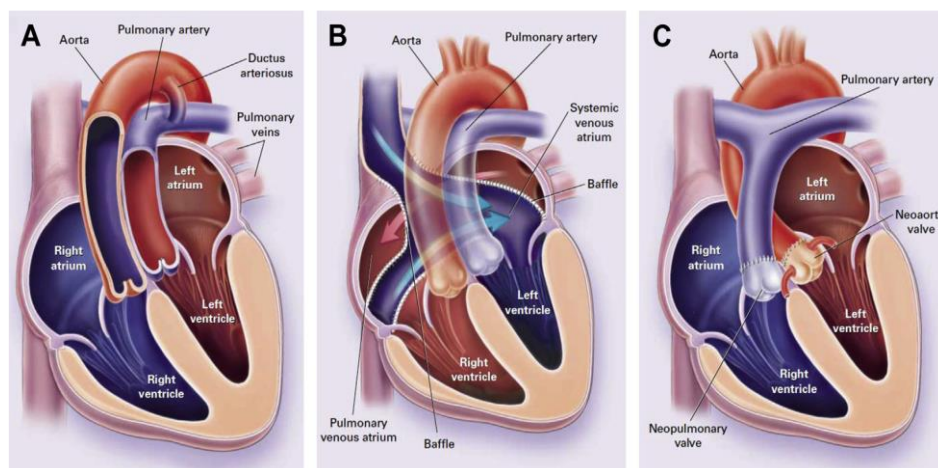


I→D es indispensable pues permite comunicar ambas circulaciones independientes. Por lo tanto hay concordancia A-V, pero no ventrículo-arterial, a diferencia de la L-TGA <sup>(5,25)</sup>.

Debuta al nacimiento con hipoxemia grave dependiente de shunt. El Dx puede realizarse prenatalmente mediante ECO-Doppler, pese a ser una de las patologías que más se escapa al Dx prenatal, pues solo entre un 20 y un 80% son diagnosticadas entonces <sup>(3)</sup>.

El tratamiento es quirúrgico en las primeras semanas de vida.

- En ocasiones es necesario realizar una atrioseptostomía de Rashkind para mantener shunt
- Después se realizará, de elección, la técnica de Jatene, **anatómica** o **switch arterial** (ASO), trasplantando las raíces de la Ao a la parte proximal de la AP y viceversa y realizando una traslocación de las A. Coronarias en la neo-aorta (Fig. 16).
- Queda como alternativa el switch auricular (ATS) o fisiológico mediante técnica de Mustard (túnel de material sintético) o Senning (túnel mediante tejido autólogo) <sup>(25)</sup>, derivando la sangre de las venas pulmonares al VD a la altura de la válvula tricúspide y la sangre de las V. Cavas al VI, a la altura de la válvula mitral. Presenta mayor tasa de complicaciones como disfunción del VD <sup>(16)</sup>, pues seguirá siendo el sistémico (Fig.16)<sup>(25)</sup>.



**Figura 13.** A: D- TGA. B: Corrección switch auricular. C: Corrección mediante switch arterial.

### Atresia/estenosis pulmonar izquierda con septo ventricular íntegro

Resultado de la imperforación de la válvula pulmonar, supone de un 8 a un 10% del total de CC. Como consecuencia se producen cambios en el VD y en la AP, particularmente en el infundíbulo, que se hipertrofia, provocando dilatación del VD y posteriormente fallo derecho, pudiendo producir insuficiencia tricuspídea. Así mismo, la AD puede dilatarse debido al aumento de presión necesario para llenar el VD hipertrófico. En muchos casos existe dilatación postestenótica de la AP. La AD suele estar dilatada con una CIA amplia. Si la presión del VD es muy alta, se produce un abombamiento del septo interventricular de derecha a izquierda con el consiguiente movimiento paradójico, que puede condicionar una obstrucción subaórtica, causando hipertrofia

del VI. El diagnóstico se realiza mediante ECO-doppler. El tratamiento de elección es la valvuloplastia pulmonar percutánea.

## 4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

A continuación, se van a exponer cuatro casos clínicos, los cuales comparten que son CC producidas por alteraciones de las CCCN.

Debido a su patología, a todos ellos se les ha realizado para su seguimiento un ECG, AAS, Rx tórax posteroanterior (PA) y lateral (Lat), ecocardiograma, ergometría con consumo de oxígeno (O<sub>2</sub>), Holter y RM o TAC, siendo preferible la primera pues permite cuantificar la función ventricular. Además, en algún caso especial se ha realizado cateterismo cardiaco. Aproximadamente, tienen que acudir a revisiones cada 9 meses, aportando ECG y ecografía.

### 4.1. Caso 1

Paciente de 28 años diagnosticada al nacimiento de **Tetralogía de Fallot**. Se realizó fístula BT izquierda neonatal y posterior corrección completa a los 4 años. Aparición de bloqueo auriculoventricular completo (BAV<sub>c</sub>) en el posoperatorio, procediéndose a implante de marcapasos endocavitario, habiendo precisado recambio del generador en tres ocasiones.

Desde la última revisión en consulta (hace 6 meses), refiere disnea para su actividad habitual (NYHA II). La exploración física muestra una paciente eupneica en reposo, buena coloración de piel y mucosas, SaO<sub>2</sub> 97 %, normotensa (TA 119/83), sin ingurgitación yugular (IY), auscultación cardíaca: rítmica a 70 pm, soplo sistólico y diastólico en foco pulmonar, auscultación pulmonar: normoventilación, sin estertores, palpación abdominal con ausencia de visceromegalias, y de reflujo hepatoyugular (RHY), MMII sin edemas.

Se efectúan los siguientes estudios complementarios:

- ECG: ritmo de marcapasos a frecuencia (FC) de 70 pm.
- AAS general incluido hemograma, función hepática, renal, ionograma y ProBNP dentro de la normalidad.
- Ecocardiograma: cavidades izquierdas no dilatadas, fracción de eyección de VI (FEVI) en el límite inferior de la normalidad (51 %), *movimiento paradójico* del septo interventricular. VD severamente *dilatado*, contractilidad deprimida (tricúspide anular plane systolic excursión o TAPSE de 14 mm, normal > 17 mm), AD ligeramente *dilatada*. CIV residual de 4 mm perimembranosa. Cable de marcapasos a través de válvula tricúspide, *insuficiencia tricúspide (IT) de grado moderado II/IV*, *insuficiencia valvular pulmonar (IP) de grado severo*. Arco aórtico derecho. Vena cava inferior no dilatada con colapso inspiratorio conservado. Ausencia de derrame pericárdico.

- Holter: ritmo de marcapasos con FC media de 72 pm.
- Estudio electrofisiológico: se realiza estimulación ventricular a través del electrodo del marcapasos, sin inducir ningún tipo de arritmia ventricular.
- Prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria (en cicloergómetro): consumo máximo de oxígeno ( $\text{VO}_2$  máx) de 17 ml/kg/min (55 % del valor teórico), FC máxima de 76 latidos/min, disminución de la  $\text{SaO}_2$  con el ejercicio (basal de 97 % y 91 % al finalizar la prueba).
- Rx tórax: cardiomegalia a expensas de cavidades derechas, aumento de tamaño de ambos hilos pulmonares, marcapasos con extremo distal del electrodo en VD.
- AngioTAC aortocoronario y pulmonar: plastia en teórica válvula pulmonar-Tracto de salida VD (TSVD), estenosis del tronco pulmonar y dilatación postestenótica del segmento proximal de la AP principal izquierda, diámetro de la AP principal derecha dentro de la normalidad. En el septo interventricular se identifican suturas por cierre de CIV, objetivando pequeña comunicación de 4 mm. Arco aórtico derecho. Ausencia de tronco coronario izquierdo (TCI), con origen de arteria descendente anterior (DA) y circunfleja (Cx) desde seno de Valsalva izquierdo mediante ostium común, árbol coronario sin lesiones. Pequeño pseudoaneurisma próximo al CIV.

Diagnóstico principal: TF corregida, arco aórtico derecho, marcapasos, CIV perimembranosa residual restrictiva, IT II/IV, **VD dilatado e hipocontráctil, insuficiencia pulmonar severa**.

Se plantea la posibilidad de actuación quirúrgica y tras evaluación por el servicio de Cirugía Cardíaca, se procede bajo circulación extracorpórea a recambio valvular pulmonar por bioprótesis Hancock, cierre de CIV con punto apoyado en parche de teflón y anuloplastia tricuspídea.

Postoperatorio inicialmente en UCI con extubación precoz, manteniendo buena mecánica ventilatoria y estabilidad hemodinámica. Posteriormente en planta de hospitalización continua evolución clínica favorable, objetivando en ecocardiograma practicado al alta: bioprótesis pulmonar normofuncionante y ausencia de CIV residual.

Realización de EKG, AAS y nuevo Ecocardiograma al mes del alta, y acudir a revisión con resultados.

## 4.2. Caso 2

Paciente de 22 años, natural de Bolivia, remitida desde Atención Primaria por cuadro de infección respiratoria con  $\text{SaO}_2$  de 82 %. En la anamnesis refiere disnea y palpitaciones con el esfuerzo desde la infancia que le impedía el desarrollo de las actividades físicas y deportivas habituales a esta edad.

Exploración física: paciente con desarrollo pondoestatural deficiente, escoliosis dorsolumbar, eupneica en reposo, pero con cianosis, acropaquias y  $\text{SaO}_2$  85 % con  $\text{O}_2$  endonasal a 4 Lpm, TA 125/60, no IY, ruidos cardiacos rítmicos con desdoblamiento amplio del primer tono, soplo pansistólico paraesternal izquierdo y diastólico en foco aórtico, buena ventilación pulmonar sin estertores, no se objetivan visceromegalias, RHY ni edemas.

Estudios complementarios:

- ECG: ritmo sinusal a 85 pm, eje derecho a  $100^\circ$ , signos de crecimiento bivenricular, T negativa en cara inferior, descenso de ST en precordiales izquierdas.
- Gasometría arterial ( $\text{O}_2$  a 4 l pm): PH 7.37,  $\text{PCO}_2$  35.2 mmHg,  $\text{PO}_2$  53.2 mmHg,  $\text{SaO}_2$  86 %.
- Analítica general: dentro de la normalidad (incluye Troponina, ProBNP y dímero D), HTco 52%, Hb 17,1 gr/dl.
- En estudio genético se confirma microdelección cromosoma 22 compatible con S. de **DiGeorge**
- Ecocardiograma: VI no dilatado con hipertrofia concéntrica moderada, FEVI conservada (58%), aplanamiento del septo interventricular. Cavidades derechas dilatadas con aumento del grosor parietal de VD y contractilidad normal (TAPSE 18 mm). CIV subvalvular de 15 mm con shunt de derecha a izquierda (posición de **Eisenmenger**). IT leve, hipertensión pulmonar (HTP) severa (presión pulmonar sistólica: PPs de 82 mmHg). Vaso truncal con acabalgamiento entre los dos ventrículos cuya válvula muestra insuficiencia moderada. Vena cava inferior no dilatada con normocolapso.
- Rx tórax: cardiomegalia izquierda, engrosamiento vascular hiliar pulmonar, escoliosis.
- AngioTAC torácico: tronco arterial único acabalgando sobre el septo interventricular. Del mismo se originan ambas arterias coronarias, la A. Pulmonar principal izquierda (en su porción ascendente) y dos ramas lobares derechas (una superior que parte del istmo y otra media que irriga tercio medio e inferior del pulmón derecho y nace en aorta descendente a nivel de la carina). Las dos ramas pulmonares derechas presentan morfología en bucle en su porción proximal, con disminución de su calibre en esta zona. Válvula del TAP de morfología tricúspide. CIV infundibular de 20 mm. Hipertrofia VD, dilatación de AD, rectificación del septo interventricular.
- Cateterismo cardiaco: presiones sistólicas/diastólica y media en AD de 9/6 (5) mmHg, VD de 127/50 (10) mmHg,  $\text{A}_o$  de 141/68 (99) mmHg, AP izquierda 136/68 (96) mmHg.
- Ergometría: insuficiencia respiratoria basal ( $\text{SaO}_2$  80%) con descenso a 75% tras finalizar ejercicio.

---

Dx principal: TAP tipo III, CIV subvalvular amplia, Insuficiencia válvula truncal moderada, y síndrome hipoxémico crónico.

Se inicia tratamiento con *sildenafil* (inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5) a dosis de 20 mg cada 8 horas, mostrando mejoría subjetiva y funcional (III a II de NYHA).

Se recomienda revisión en 6 meses con AAS, EKG y Ecocardiograma.

### 4.3. Caso 3

Paciente de 34 años diagnosticado al nacimiento de transposición de grandes vasos (d-TGV). Se practicó atrioseptostomía de Rashkind neonatal y posterior **switch auricular**. Crecimiento y desarrollo infantil con normalidad, en seguimiento en consulta hospitalaria especializada.

En el último año comienza a notar disnea al caminar rápido, en ocasiones acompañada de opresión centrotorácica. Exploración física: TA 130/80, eupneico, sin cianosis, SaO<sub>2</sub> 97 %, no IY, tonos cardiacos rítmicos, soplo sistólico de poca intensidad (I/VI) paraesternal izquierdo, normoventilación pulmonar, sin hepatomegalia ni edemas.

Pruebas complementarias:

- ECG: ritmo sinusal a 80 pm, BAV de primer grado, signos de HVD con onda R alta y T negativa en V1-V3, extrasístoles ventriculares y supraventriculares.
- AAS: normalidad a excepción de discreta elevación de enzimas hepáticas.
- Ecocardiograma: VI de pequeño tamaño, normocontráctil (FEVI 75 %), septo interventricular desplazado hacia VI. El VD es hipertrófico y muestra dilatación e hipocontractilidad severas (TAPSE 10 mm). IT moderada, válvula aórtica conectada a VD con flujo normal, válvula pulmonar conectada a VI con leve insuficiencia. Conexión de cavas a AI y de venas pulmonares a AD. Vena cava inferior dilatada con disminución del colapso inspiratorio.
- Holter: ritmo sinusal a FC media 85 pm, BAV primer grado, extrasístoles supraventriculares y ventriculares aislados.
- Prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria (en cicloergómetro): consumo de oxígeno pico (VO<sub>2</sub> máx) de 16 ml/kg/min (43 % del valor teórico), FC máxima de 130 latidos/min (71 % del valor teórico), pulso de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>/FC) de 12.8 ml/latido (58 %), sin cambios en la SaO<sub>2</sub> con el ejercicio (96 % basal y al finalizar la prueba) ni aparición de arritmias cardiacas.
- RM cardíaca: VD hipertrófico y con aumento de los diámetros telediastólico y telesistólico, FEVD 34 %. Desviación del septo interventricular hacia VI durante la

sístole. Pared de VI muy adelgazada, FEVI 68 %. Ambas aurículas de tamaño normal. Aorta torácica y tronco arterial pulmonar de calibre normal.

Dx principal: d-TGA operada mediante switch auricular, VD sistémico dilatado e hipocontráctil, IT grado II/IV, BAV 1º grado, IC I-II NYHA.

Revisión en consultas en 6 meses con resultados de ergometría de consumo de O<sub>2</sub>, ecocardiograma transtorácico (ETT), ECG, CardioRM y estudio Holter.

#### 4.4. Caso 4

Paciente de 26 años con detección al nacimiento de estenosis valvular pulmonar crítica con tabique interventricular intacto y comunicación interatrial (CIA) restrictiva, por lo que se realizó atrioseptostomía de Rashkind, fístula BT izquierda y dilatación valvular pulmonar. Delección del cr 22 compatible con Snd. DiGeorge. Al año de vida se practicó valvulotomía pulmonar y con posterioridad se procede al cierre de CIA y ligadura de BT.

Acude a consulta refiriendo empeoramiento de la clase funcional con astenia y aumento de la disnea. Exploración muestra normocoloración cutánea, TA 115/70, no taquipnea, SaO<sub>2</sub> 98 %, sonido pulmonar conservado, ruidos cardíacos rítmicos 82 pm, soplo sistólico (III/VI) y diastólico (II/VI) en foco pulmonar, no IY, no edemas.

- ECG: sinusal 86 pm, BRDHH, ondas T negativas en precordiales derechas.
- Ecocardiograma: VI no dilatado con FEVI 62 %, movimiento aplanado del tabique interventricular. AD y VD dilatados con contractilidad en el límite inferior de la normalidad (TAPSE 17 mm). IT moderada, estenosis valvular pulmonar leve, pero IP significativa. Tronco pulmonar dilatado. Stent en válvula pulmonar izquierda.
- Holter: extrasístoles supraventriculares y ventriculares ocasionales.
- Prueba de esfuerzo cardiopulmonar: VO<sub>2</sub> máx de 25 ml/kg/min (53 % del valor teórico), FC máxima de 157 latidos/min (86 % del valor teórico), pulso de O<sub>2</sub> de 10.4 ml/latido (67 %), descenso de SaO<sub>2</sub> con el ejercicio (96 % basal y 93 % al finalizar la prueba), sin arritmias cardíacas.
- Rx tórax: cardiomegalia derecha, agrandamiento hilar pulmonar.
- CardioRM: VI de tamaño y FEVI normal (57 %), VD dilatado con FEVD de 47 %. IP severa (fracción de regurgitación del 65%). Dilatación del tronco de la arteria pulmonar (44mm). Arteria pulmonar derecha de calibre normal. Estenosis proximal de la arteria pulmonar izquierda.

Dx principal: IP significativa, estenosis severa de rama pulmonar izquierda. VD dilatado, normofuncionante



Se procede a colocación de stent en zona de estenosis de arteria pulmonar izquierda mejorando la sintomatología del paciente, queda pendiente de decisión de cirugía protésica valvular pulmonar.

Se pauta revisión en 6 meses con ergometría de consumo de O<sub>2</sub>, CardioRM y ETT.

---

## 5. DISCUSIÓN

En la TF la supervivencia tras la corrección quirúrgica completa suele ser buena, con porcentajes de supervivencia del 94, 89 y 76% a los 25, 30 y 40 años respectivamente después de la cirugía. Sin embargo, casi la **totalidad** de los pacientes presenta lesiones residuales postquirúrgicas que requieren cirugía en los primeros 20 años de seguimiento en un 20-25% de los casos, según los distintos estudios publicados, siendo indicaciones habituales la **IP severa asociada a dilatación del VD, IT significativa**, arritmias <sup>(26,27)</sup>. En nuestro caso, la paciente tuvo que ser operada a los pocos meses de la cirugía correctora de TF por un BAVc que según la bibliografía tiene una incidencia del 1-2%, por lo que se le implantó un marcapasos. Posteriormente, comenzó a tener síntomas graves de IP, IT, CIV residual y dilatación del VD que llegaron a requerir cirugía, 25 años después de la corrección completa <sup>(21,16)</sup>.

El mecanismo arritmogénico más frecuente en estos pacientes son los relativos a las cicatrices quirúrgicas y a circuitos de reentrada. Según la bibliografía disponible los pacientes presentan un ECG basal de BCRD + BHRI anterior en el 7-25% de los casos (no lo presenta nuestro caso), BAVc (si lo presenta), taquicardias por reentrada auricular en un 30% (nuestra paciente no lo tiene) y distintos tipos de arritmias ventriculares en un porcentaje que oscila desde el 10 al 30% <sup>(21)</sup> según el tipo de arritmia (no presente en el caso) porque es dependiente de marcapasos. La incidencia de arritmias ventriculares en estos pacientes es tan alta que se le practicó un estudio electrofisiológico mediante estimulación ventricular programada no invasiva a través de un electrodo ventricular del marcapasos, con el resultado de no producir ningún tipo de arritmia ventricular <sup>(16)</sup>. El riesgo de muerte súbita se estima en 0,2% por año. Además, el porcentaje de pacientes con disfunción VI y VD en pacientes con TF corregida asciende al 13,8 y 53,5 % respectivamente.

Entre las lesiones residuales típicas post cirugía destacan <sup>(3,16,28)</sup>:

- **Insuficiencia pulmonar (IP):** la paciente tiene una IP de grado severo. Es la secuela más frecuente en el evolutivo y la principal responsable de las manifestaciones clínicas y de la reoperación, sobre todo si la técnica empleada es la colocación de parche transanular, pues aparece en un porcentaje que oscila entre el 30 y el 60% en los diversos estudios, por lo que los pacientes desarrollan IP grave alrededor de los 20 años de seguimiento, y el 10-15% del total necesitan *recambio valvular pulmonar* (nuestra paciente fue intervenida de recambio valvular pulmonar por bioprótesis Hancock). Esta es una bioprótesis porcina con stent, en posición ortotópica, la cual se prefiere a otras pues facilita el futuro reemplazo valvular percutáneo y no requiere anticoagulación <sup>(21,23)</sup>. Cuanto más joven sea el paciente, mayor mejoría hay en la función del VD, aunque hay

riesgo de complicaciones derivadas de la colocación de la bioprótesis, como fallo protésico; entre un 4 y un 42% de los pacientes son reintervenidos en los siguientes 10 años <sup>(26,29)</sup>.

Así mismo, no existe consenso al respecto de cuando realizar la cirugía de recambio valvular pulmonar, ya que la distinta bibliografía defiende que hay que ser cautos a la hora de realizarla debido a la alta incidencia de alteraciones en el sistema de conducción postquirúrgicos, pero siempre en pacientes sintomáticos previo desarrollo de disfunción grave del VD, considerándose el momento óptimo cuando haya una dilatación del VD significativa <sup>(21,26)</sup>.

- *Insuficiencia tricuspídea (IT)*: se debe a lesión 2ª al cierre transtricuspídeo de la CIV y/o por dilatación del VD. Nuestra paciente tiene una IT II/IV central de grado moderado por dilatación del anillo, motivo por el cual se le realiza la anuloplastia. Aproximadamente a un 13-41% de los pacientes con TF corregida que se someten a cirugía de sustitución de la válvula pulmonar se les realiza concomitantemente reparación de la válvula tricúspide. Sin embargo, en pacientes que no se someten a anuloplastia tricuspídea, hay mejoría de la IT y de la dilatación y función del VD únicamente con sustitución valvular pulmonar. De aquí se desprende que la reparación tricuspídea no siempre es necesaria <sup>(26)</sup>.
- *Lesiones residuales estenóticas*: a nivel de las AP pueden ser consecuencia de cirugías paliativas previas (en nuestra paciente fístula de Blalock-Taussig) y deberían corregirse precozmente para evitar progresión a IP. La paciente tiene una estenosis de tronco pulmonar, lo que le ha ocasionado una dilatación postestenótica del segmento proximal de la AP principal izquierda.
- CIV residual: en la mayoría de casos no tiene repercusión hemodinámica. Nuestra paciente tiene una CIV perimembranosa residual de 4mm con shunt VI→ VD.
- Dilatación de la raíz aórtica: no presente, pues el diámetro de la aorta ascendente es normal.
- Aneurisma del tracto de salida del VD: si asociada a IP puede dar un movimiento paradójico del septo IV con disfunción ventricular derecha y del VI. Presente en el caso.
- Disfunción del VI: nuestra paciente tiene una FEVI de 51, por lo tanto, en el límite inferior de normalidad.

En el seguimiento del adulto con TF el método de elección para el estudio de la función cardiaca es la **RM**, ya que es superior a otras técnicas de imagen para valorar el tacto de salida del VD, las A. Pulmonares, Aorta, el tamaño ventricular y su función, habiendo poco consenso respecto a la frecuencia de realización de la misma, aunque se establece una media de una cada tres años <sup>(21)</sup>. Sin embargo, la paciente es dependiente de marcapasos, por lo que hay que realizar un TAC para la valoración.

El **ecocardiograma** también es una prueba de gran utilidad y de elección durante la primera década de la vida. En el adulto con TF corregida, suele realizarse cada nueve meses, ya que es una exploración no invasiva, costo-efectiva y de fácil acceso, que permite valorar con gran exactitud los volúmenes del VD y la fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD), mediante la cuantificación del TAPSE, el cual tiene una alta correlación con la FEVD obtenido por RM.

La IP y dilatación VD severas disminuyen la capacidad funcional en pacientes con TF corregida. En ocasiones estas alteraciones solo se manifiestan durante el ejercicio físico, en el cual mostrarán un volumen de eyección disminuido, y un consumo pico de O<sub>2</sub> de aproximadamente 2/3 del normal (nuestra paciente 55% del valor teórico).

El ProBNP es un importante marcador por si solo en pacientes con IC por disfunción del VI, sin embargo, en pacientes con disfunción del VD puede ofrecer valores normales (como es el caso), aunque sus valores interpretados junto a los diámetros diastólicos medidos por Eco si tienen significación <sup>(21)</sup>.

Mientras que en el manejo de la TF la cirugía puede esperar unos meses, o incluso años, si se usan técnicas quirúrgicas paliativas, la TAP es una patología que debe operarse en los tres primeros meses de vida, preferentemente en la etapa neonatal, incluso en asintomáticos, puesto que los pacientes desarrollarán insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) <sup>(3)</sup>. En nuestro caso no se intervino quirúrgicamente al no ser diagnosticada hasta la adolescencia.

De acuerdo con la bibliografía, el porcentaje de supervivencia a los quince años del TAP corregido es del 83%. Además, el síndrome DiGeorge está presente en el 30-35% de los casos de TPA, como en nuestra paciente <sup>(30)</sup>.

El caso expuesto es excepcional puesto que muy pocos pacientes llegan hasta la adultez sin haber sido sometidos a intervención quirúrgica correctora en la etapa infantil. El caso de mayor longevidad conocido es el de una mujer de 62 años con una TAP III <sup>(31)</sup> y hay varios casos descritos que han alcanzado la cuarta década de vida <sup>(32,33)</sup>. Uno de los supuestos más importantes por el que nuestra paciente ha llegado hasta la edad adulta sin haberse sometido a cirugía es la característica de su válvula semilunar, pues tiene morfología tricuspídea (40 % de los casos) <sup>(34)</sup>, siendo además normofuncionante, lo que ha evitado un desarrollo prematuro de hipertensión pulmonar (HTP).

La enfermedad evoluciona hacia una ICC incurable → HTP → inversión del shunt (D→I) → aumento de cianosis. A consecuencia de ello, el 65% de los pacientes no tratados fallecen en los 6 primeros meses de vida, y el 75-90% lo hace en el primer año <sup>(32,35)</sup>.

El **síndrome de Eisenmenger**, desarrollado por nuestra paciente, se corresponde con la forma más grave de HTP, originándose sobre una CC con shunt I→D inicialmente, lo que produce un aumento del flujo pulmonar, aumento de presiones y elevación de las resistencias vasculares pulmonares (RVP), hasta que se igualan las presiones del VD y VI y se invierte el shunt por el CIV, pasando a D→I. En el conjunto de la diversidad de CC el inicio de este síndrome suele ser a los 40 años, en nuestro caso debutó con anterioridad. Las manifestaciones más frecuentes son la disnea de esfuerzo, palpitaciones, hipoxemia, acropaquías, poliglobulia e hiperviscosidad, todas ellas presentes en este caso. Asimismo, el tratamiento con vasodilatadores pulmonares como antagonistas de los receptores de la endotelina 1, inhibidores de la 5 fosfodiesterasa y análogos de la prostaciclina están indicados en estos pacientes. En nuestro caso se le pautó sildenafil, mostrando mejoría subjetiva y funcional (III a II de NYHA), al igual que lo encontrado en la bibliografía.

Una vez llegados a la posición de Eisenmenger se contraindica cualquier cirugía correctora, incluida el cierre de la CIV, puesto que agravaría el fallo cardíaco derecho <sup>(16)</sup>. Además, ante cualquier cirugía necesaria por otro motivo se debe tener excesivo cuidado puesto que la mínima variación en las presiones cardíacas puede producir inestabilidad hemodinámica y muerte del paciente. Por lo tanto, la decisión de no intervención quirúrgica no se debe a la edad misma, sino al desarrollo de HTP grave. De hecho, en un estudio realizado sobre niños con TAP en países en vías de desarrollo, se diagnosticó a 41 niños de TAP con una media de 2 años y 5 meses, y se les intervino a los 2 años y 11 meses, con excelentes resultados, debido a que todavía no habían desarrollado síndrome de Eisenmenger <sup>(34)</sup>.

La primera prueba a realizar ante sospecha de TAP es una Rx de tórax seguida de un ecocardiograma, el cual tiene una capacidad diagnóstica del 80% <sup>(33)</sup>, ya que permite el diagnóstico diferencial con la Atresia Pulmonar con CIV, puesto que en la primera solo se verá una única válvula semilunar. Para el diagnóstico definitivo se prefiere RM sobre TAC, en nuestro caso se realizó TAC ante la mayor disponibilidad, siendo recomendable realizar además cateterismo cardíaco <sup>(32)</sup>.

La d-TGA al igual que la TPA es una CC que requiere cirugía durante el primer año de vida, pues de lo contrario el 90% de los pacientes fallecen durante este periodo. Pese a que desde mediados de los noventa la técnica de elección es el ASO, en los años 80s (década en la que se operó nuestro paciente) esta técnica estaba poco desarrollada en España, motivo por el cual se le realizó ATS que ya llevaba practicándose desde los años sesenta. En la actualidad los primeros pacientes sometidos a la técnica de Jatene están alcanzando la edad adulta.

Las principales complicaciones en el evolutivo del ATS son el fracaso del VD y las arritmias, mientras que en el ASO son alteraciones de las A. Coronarias <sup>(3)</sup>.

Tras la técnica de ATS las arritmias son muy frecuentes, pues solo conservan el ritmo sinusal un 40 % de pacientes a los 20 años (el paciente lo mantiene), y en un 40% presentan flutter auricular y taquicardias por reentrada, situaciones que no se dan en nuestro caso. Aproximadamente un 10% de los pacientes requerirán marcapasos. La incidencia de muerte súbita en estos pacientes es de aproximadamente el 9%, a expensas de fibrilación y taquicardia ventriculares. Las arritmias presentes en nuestro paciente: BAV primer grado y extrasístoles ventriculares y supraventriculares representan un porcentaje ínfimo con respecto a otras en estos pacientes. En las distintas series consultadas, un 80% de los pacientes operados mediante ATS habían sobrevivido a los 20 años de seguimiento, un 68% a los 39 años, de los cuales solo un 19% sobreviven sin haber presentado ninguna complicación <sup>(25)</sup>.

La complicación de peor pronóstico en el evolutivo de estos pacientes es la **disfunción del VD con IT**, ambas presentes en nuestro paciente: debido a que el VD actúa como ventrículo sistémico, acaba dilatándose (en nuestro paciente el tamaño del VD prácticamente duplica el del izquierdo) y por consiguiente dilata el anillo tricuspídeo, produciendo una IT.

De cara al seguimiento de los pacientes con ATS, la técnica de elección es el ETT y la CardioRM ya que ambos permiten cuantificar el fallo del VD y la regurgitación tricúspidea, además de que la última permite detectar problemas derivados de la tunelización quirúrgica. En estos pacientes se recomienda revisión, ECG, ETT y estudio Holter anualmente, RM cada 3-5 años, Rx tórax, ergometría y cateterismo si indicación clínica <sup>(25,36)</sup>. Pruebas realizadas con esa periodicidad en nuestro caso.

Es frecuente que en el ECG aparezcan signos de HVD, como es el caso. Así mismo, presentan disminución de capacidad al ejercicio debido a que el VD no puede satisfacer las altas demandas, con un volumen medio de VO<sub>2</sub> pico del 52,3% respecto al teórico (en nuestro caso del 43%) en la prueba ergométrica.

Otras complicaciones como la HTP, estenosis venosa sistémica, venosa pulmonar, shunt venoso o estenosis subvalvular pulmonar presentes en el 7, 25, 3, 8 y 12 % de los pacientes respectivamente, no se encuentran en nuestro caso <sup>(16)</sup>.

La última solución que queda en pacientes con ATS con fallo del VD es el trasplante cardiaco. Sin embargo, se ha desarrollado una técnica, que consiste en realizar ASO sobre pacientes previamente operados con ATS. Para ello el VI, pequeño en la mayoría de pacientes con ATS, debe hipertrofiarse, por lo que se colocan unas bandas pulmonares que provocan una estenosis



del Tronco Pulmonar, consiguiendo así la hipertrofia del VI hasta niveles fisiológicos. Así mismo es necesario deshacer la tunelización <sup>(25)</sup>.

Tomando como referencia un estudio retrospectivo de cohortes que compara ambas técnicas quirúrgicas (el más largo publicado hasta la fecha con al menos 20 años de seguimiento) podemos realizar el siguiente análisis <sup>(37)</sup>:

- En una cohorte de 554 pacientes, 295 pacientes fueron operados mediante técnica de switch auricular, mientras que 259 mediante switch arterial durante los años 1982 y 1991 en EE. UU. (nuestro paciente también fue operado en este mismo periodo).
- En el seguimiento a 20 años, el porcentaje de supervivientes intervenidos mediante ASO fue del 82,1%, mientras que el de operados por ATS fue del 76,3%, incluyendo en este grupo a los pacientes con fallecimiento en el periodo postquirúrgico precoz. Sin embargo, el porcentaje de muerte intrahospitalaria fue mayor para el ASO respecto al auricular; 21,6% versus 12,9%. Porcentaje por otra parte menor en la actualidad <sup>(38)</sup>.
- Además, la media de edad de los pacientes en el momento de la intervención fue de 21 días para los que fallecieron durante o después de la cirugía, mientras que la de los que sobrevivieron a este periodo fue de 83 días.
- Por lo tanto, si excluimos a los pacientes fallecidos intrahospitalariamente, la supervivencia de operados mediante ASO y ATS a los 20 años de seguimiento es del 97,7% y del 86,3% respectivamente.
- Durante los primeros 10 años post intervención la supervivencia fue mayor para el ATS, mientras que a los diez años y 6 meses se igualaban, siendo superior para el ASO a partir de ese punto.
- La media de seguimiento de ASO fue de 24,4 años, mientras que la de ATS fue de 26,5.
- Así mismo, hubo diferencias significativas relativas a la edad de intervención entre ambas técnicas: 7 días para ASO, 167 para ATS (en nuestro caso se trató alrededor de un año)
- El porcentaje de hombres intervenidos es del 71,7% vs 28,3% de mujeres, demostrando la mayor incidencia masculina en patologías de la región de salida ventricular. Sin embargo, no hubo diferencia de sexos en cuanto a supervivencia postintervención.
- La supervivencia a largo plazo entre las dos técnicas ATS, Senning y Mustard, fueron del 87,6 vs 84% respectivamente, mientras que la mortalidad periquirúrgica fue del 16,5 y 6,5 % respectivamente. Por lo tanto, sin variaciones a largo plazo.

Así mismo, si analizamos otro estudio de cohortes retrospectivo, esta vez de 470 pacientes en Finlandia, durante los años 1968-2009 (ASO a partir de 1976), podemos observar como los datos son estadísticamente semejantes al anterior, con alguna diferencia <sup>(38)</sup>:

- La mortalidad periquirúrgica fue mayor con la técnica de Mustard vs la de Senning: 11 vs 5%. Mientras que entre los años 2000 y 2009 la mortalidad inmediata en ASO descendió hasta el 2%.
- La supervivencia de las tres técnicas juntas mejoró del 81 al 96% en los últimos 10 años de estudio.
- En la actualidad solo se practica switch arterial.

Así mismo, los resultados de la valvuloplastia en pacientes con estenosis pulmonar aislada son excelentes, con porcentajes de supervivencia prácticamente del 100% a los 20 años.

A corto plazo (menos de dos años), se ha observado un 8-10% de reestenosis que pueden tratarse exitosamente con una nueva valvuloplastia, en nuestro caso hay reestenosis severa que se trata mediante colocación de stent 25 años después de la cirugía. A largo plazo, el 88% y 84% están libres de reintervención a los 5 y 10 años, respectivamente.

La insuficiencia valvular pulmonar residual es frecuente, entre el 40-90% según distintas series (nuestro paciente presenta una IP significativa), porcentaje que se incrementa con el tiempo, pese a no necesitar recambio valvular en la mayoría de los casos <sup>(16)</sup> (nuestro paciente queda pendiente de decisión sobre la misma).

Según un estudio <sup>(39)</sup>, únicamente un 20% de los pacientes requirieron reintervención, con una media de 30 años postvalvuloplastia, de las que 2/3 correspondieron a recambios de la válvula pulmonar por IP severa y/o dilatación del VD.

Los pacientes con estenosis pulmonar necesitan seguimiento con ETT anual de por vida.

---

## 6. CONCLUSIONES

El desarrollo cardíaco es un proceso complejo donde participan y se coordinan diferentes poblaciones celulares, lo que explica en parte, la alta prevalencia de anomalías congénitas asociadas a defectos cardíacos.

Las células de la cresta neural constituyen el único linaje celular no mesodérmico que contribuye a la embriogénesis cardíaca. El rol cumplido por las células de la cresta neural durante el desarrollo cardíaco ha sido comprobado mediante varios estudios de tipo experimental, lo que ha permitido saber que juegan un papel fundamental en la formación del tabique aórticopulmonar y en la alineación de los tractos de salida arteriales respecto a los ventrículos.

También ha quedado demostrado la alta asociación de cardiopatías congénitas conotruncales con los defectos craneofaciales.

Debido a la mejoría en las técnicas diagnósticas y quirúrgicas, se ha logrado que la mayoría de pacientes lleguen hasta la edad adulta, llevando una vida normal.

De las cardiopatías congénitas revisadas, la Estenosis Pulmonar aislada es la que tiene mejor porcentaje de supervivencia a largo plazo, seguida de la Tetralogía de Fallot tras cirugía correctora, d-Transposición de Grandes Vasos operada mediante switch arterial, quedando por último el Tronco Arterioso Persistente corregido. Queda demostrado los mejores resultados y mayor supervivencia de la técnica del switch arterial respecto al switch auricular.

La Tetralogía de Fallot es la cardiopatía congénita que ha presentado mayor porcentaje de complicaciones postquirúrgicas y reintervenciones. Las complicaciones más frecuentemente observadas en las cuatro patologías son la dilatación de cavidades derechas (ventrículo derecho y aurícula derecha) y la insuficiencia pulmonar o tricuspídea.

Estas enfermedades incluso tras cirugía correctora, condicionarán en la mayoría de casos limitaciones en la capacidad de ejercicio, que se pueden objetivar y medir con técnicas ergométricas. Es fundamental el seguimiento periódico en consultas mediante la realización de electrocardiograma, ecografía transtorácica y analítica sanguínea anual y de CardioRM o TAC cada 3 años, para poder detectar futuras complicaciones y valorar la necesidad de reintervención quirúrgica.

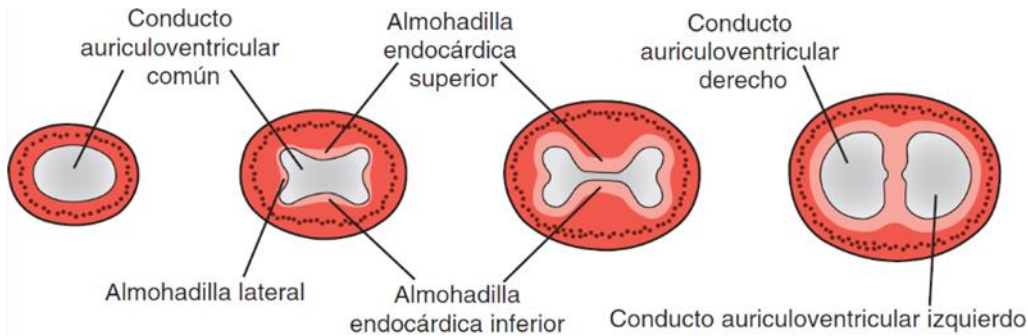
---

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

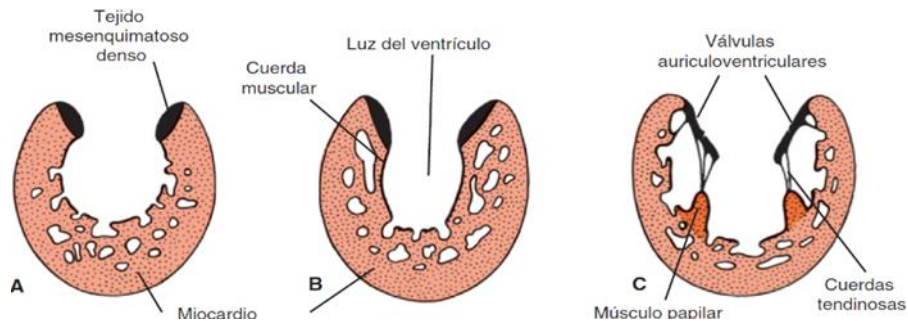
1. Neeb Z, Lajiness JD, Bolanis E, Conway SJ. Cardiac outflow tract anomalies. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2013;2(4):499-530.
2. Pérez-Lescure Picarzo J, Mosquera González M, Latasa Zamalloa P, Crespo Marcos D. Mortalidad de las cardiopatías congénitas en España durante 10 años (2003-2012). *An Pediatr.* 2018;88(5):273-9.
3. Brotons DCA. *Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente. Vol I.* Madrid: CTO editorial; 2015.
4. Ramos V, Roa I. Células de la Cresta Neural y su Relación con Cardiopatía Congénita: Revisión Sistemática de la Literatura. *Int J Morphol.* 2016;34(2):489-94.
5. T.W. Sadler. *Langman: embriología médica.* 13th ed. Lippincott williams and wilkins, editor. Philadelphia: Wolters kluwer health; 2016.
6. Okamoto N, Akimoto N, Hidaka N, Shoji S, Sumida H. Formal genesis of the outflow tracts of the heart revisited: Previous works in the light of recent observations. *Congenit Anom (Kyoto).* 2010;50(3):141-58.
7. Keyte AL, Alonzo-Johnsen M, Hutson MR. Evolutionary and developmental origins of the cardiac neural crest: Building a divided outflow tract. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev.* 2014;102(3):309-23.
8. Anderson RH, Mori S, Spicer DE, Brown NA, Mohun TJ. Development and Morphology of the Ventricular Outflow Tracts. *World J Pediatr Congenit Hear Surg.* 2016;7(5):561-77.
9. Moore, K.L., Persaud, T.V.N. & Torchia MG. *The developing human: clinically oriented embryology.* 10th editi. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2015.
10. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. Development of the heart: (2) Septation of the atriums and ventricles. *Heart.* 2013;89(8):949-58.
11. Hill MA. *Embryology Textbooks.* 2013. Disponible en: [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Embryology\\_Textbooks](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Embryology_Textbooks)
12. Navarro-Aragall AG, Plein A, Ruhrberg C. Regulation and Function of Cardiac Neural Crest Cells. *Ref Modul Biomed Sci.* 2018.
13. Plein A, Fantin A, Ruhrberg C. Neural crest cells in cardiovascular development. En: *Current Topics in Developmental Biology.* Academic Press; 2015. p. 183-200.
14. Anderson RH, Mori S, Spicer DE, Brown NA, Mohun TJ. Development and Morphology of the Ventricular Outflow Tracts. *World J Pediatr Congenit Hear Surg.* 2016;7(5):561-77.
15. Moorman A, Webb S, Brown NA, Lamers W, Anderson RH. Development of the heart: (1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart.* 2013;89(7):806-14.
16. Sánchez Fernández PL, Martín García A, García Cuenllas L, Plata B, Maroto E. Cardiopatías congénitas. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2017;12(45):2683-99.
17. Keyte A, Hutson MR. The neural crest in cardiac congenital anomalies. *Differentiation.* 2012;84(1):25-40.
18. Hutson MR, Kirby ML. Role of Cardiac Neural Crest in the Development of the Caudal Pharyngeal Arches, the Cardiac Outflow and Disease. En: *Heart Development and Regeneration.* Elsevier Inc.; 2010. p. 441-62.
19. Inman KE, Ezin M, Bronner-Fraser M, Trainor PA. Role of Cardiac Neural Crest Cells in Morphogenesis of the Heart and Great Vessels. En: *Heart Development and Regeneration.* Elsevier Inc.; 2010. p. 417-39.
20. Dyer LA, Kirby ML. The role of secondary heart field in cardiac development. *Dev Biol.*

- 
- 2009;336(2):137-44.
21. Villafañe J, Feinstein JA, Jenkins KJ, Vincent RN, Walsh EP, Dubin AM, et al. Hot Topics in Tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2155-66.
  22. Lapierre C, Dubois J, Rypens F, Raboisson M-J, Déry J. Tetralogy of Fallot: Preoperative assessment with MR and CT imaging. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(5):531-41.
  23. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet*. 2009;374(9699):1462-71.
  24. Sharma A, Priya S, Jagia P. Persistent truncus arteriosus on dual source CT. *Jpn J Radiol*. 2016;34(7):486-93.
  25. Haeffele C, Lui GK. Dextro-Transposition of the Great Arteries. Long-term Sequelae of Atrial and Arterial Switch. *Cardiol Clin*. 2015;33(4):543-58.
  26. Tatewaki H, Shiose A. Pulmonary valve replacement after repaired Tetralogy of Fallot. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(9):509-15.
  27. Mizuno A, Niwa K. Residual problems with repaired tetralogy of fallot. *Circ J*. 2014;78(8):1837-8.
  28. Vaujois L, Gorincour G, Alison M, Déry J, Poirier N, Lapierre C. Imaging of postoperative tetralogy of Fallot repair. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(5):549-60.
  29. Masuda M. Postoperative residua and sequelae in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(7):373-9.
  30. Martin BJ, Ross DB, Alton GY, Joffe AR, Robertson CMT, Rebeyka IM, et al. Clinical and Functional Developmental Outcomes in Neonates Undergoing Truncus Arteriosus Repair: A Cohort Study. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(5):1827-33.
  31. Zampi G, Celestini A, Benvissuto F, Scrimieri P, Pergolini A, Ortenzi M, et al. An unrepaired persistent truncus arteriosus in a 62-year-old adult. *J Cardiovasc Med*. 2016;17:e124-5.
  32. Abid D, Kahla S Ben, Mallek S, Abid L, Kammoun S, Daoud E, et al. Unrepaired persistent truncus arteriosus in a 38-year-old woman with an uneventful pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2015 ;26(4):e6.
  33. Genç B, Okur F, Tavlı V, Solak A. Truncus Arteriosus with Persistent Left Superior Vena Cava: Cardiac Computed Tomography Findings in an Unrepaired Adult Patient. *J Clin Imaging Sci*. 2013;3(1):47.
  34. Gouton M, Lucet V, Bical O, Leca F. Late management of truncus arteriosus: 20 years of humanitarian experience. *Cardiol Young*. 2018;28(2):302-8.
  35. Kharwar RB, Dwivedi SK, Chandra S, Saran RK. Persistent Truncus Arteriosus: A Rare Survival Beyond the First Decade. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17).
  36. Cuypers JAAE, Eindhoven JA, Slager MA, Opi P, Utens EMWJ, Helbing WA, et al. The natural and unnatural history of the Mustard procedure: long-term outcome up to 40 years. *Eur Heart J*. 2014;35(25):1666-74.
  37. Kiener A, Kelleman M, McCracken C, Kochilas L, St. Louis JD, Oster ME. Long-Term Survival After Arterial Versus Atrial Switch in d-Transposition of the Great Arteries. *Ann Thorac Surg*. diciembre de 2018;106(6):1827-33.
  38. Raissadati A, Nieminen H, Sairanen H, Jokinen E. Outcomes after the Mustard, Senning and arterial switch operation for treatment of transposition of the great arteries in Finland: a nationwide 4-decade perspective. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(3):573-80.
  39. Nielsen EA, Hjortdal VE. Surgically treated pulmonary stenosis: Over 50 years of follow-up. *Cardiol Young*. 2016;26(5):86
-

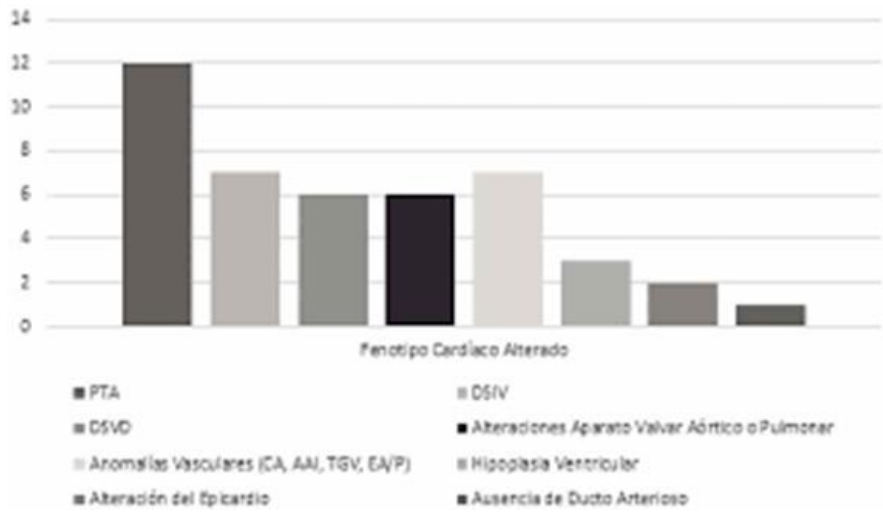
8. ANEXO



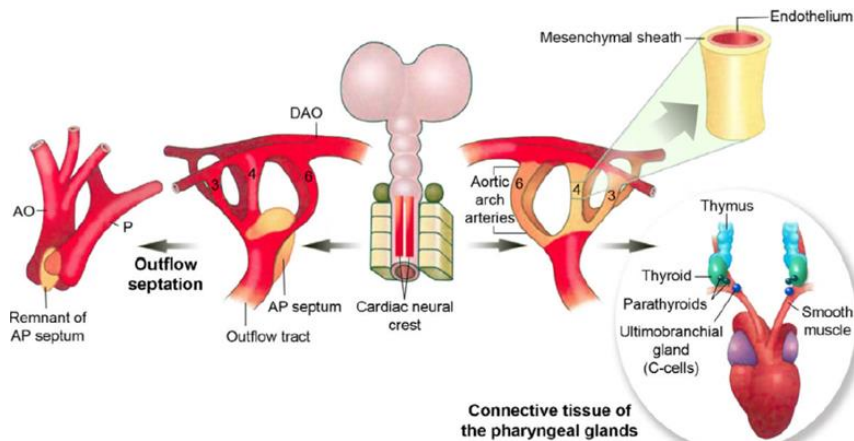
Formación del tabique en el conducto auriculoventricular. Días 23, 26, 31 y 35 de izquierda a derecha.



Formación de las válvulas auriculoventriculares y de las cuerdas tendinosas. En este caso mitral.



Frecuencia de fenotipos cardíacos alterados en los estudios experimentales.



Estructuras derivadas de las células cardíacas de la cresta neural



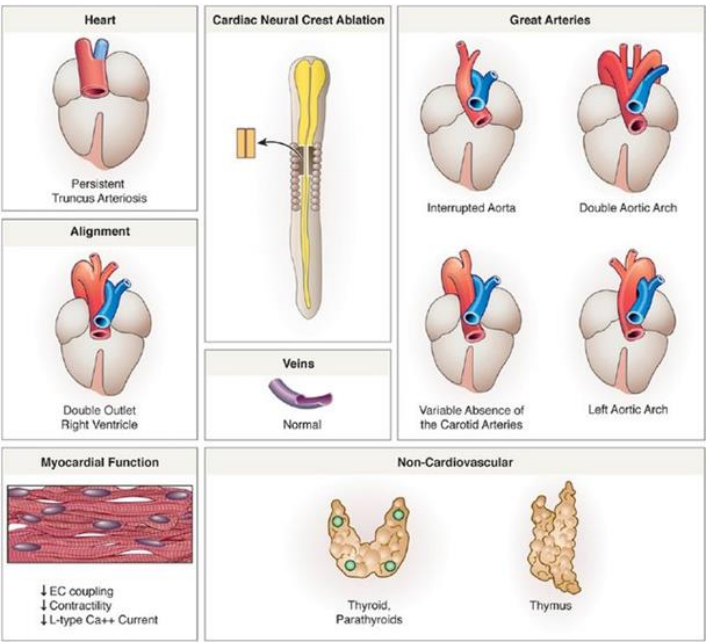


Figura: Fenotipo de ablación células cardiacas cresta neural

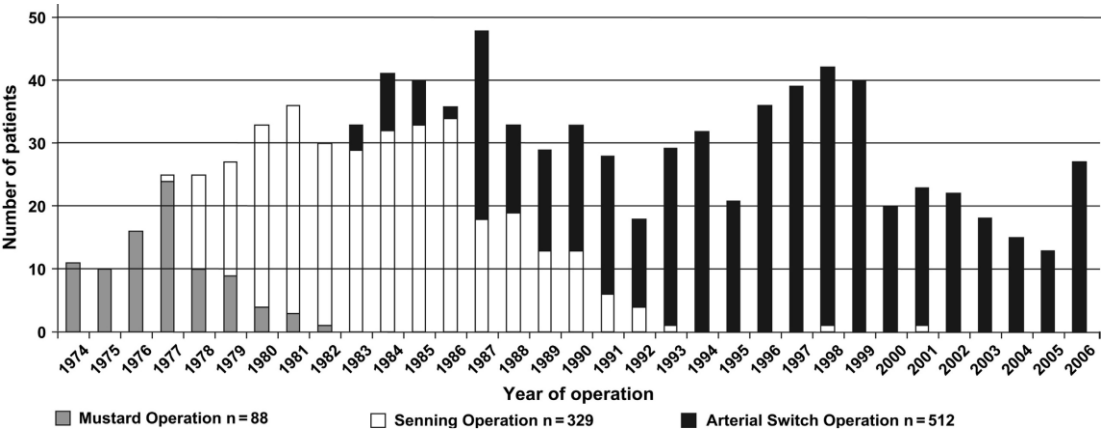
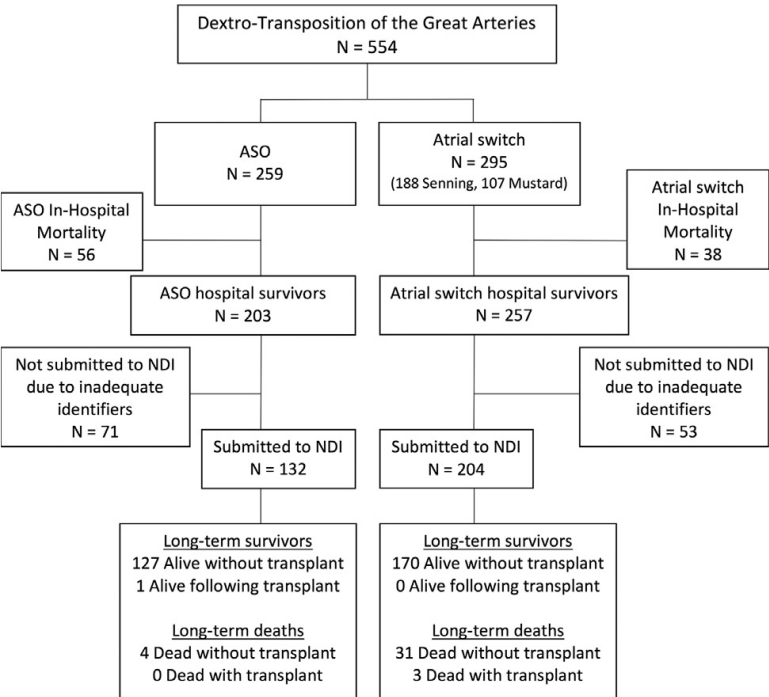


Figura: Evolutivo del empleo de técnica de swith auricular vs swith arterial para corrección de d-TGA



Comparativo de la prognosis y evolutivo de las distintas técnicas quirúrgicas para d-TGA.