

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

TEZĂ DE DOCTORAT

Rezumat

IMPACTUL EVOLUTIV AL DIAGNOSTICULUI PRENATAL ȘI POSTNATAL ÎN
MALFORMAȚIILE CONGENITALE CARDIACE LA COPIL

Conducător științific:

Prof. Dr. CONSTANTIN ARION

Doctorand:

Dr. GEORGIANA NICOLAE

2017

Cuprins lucrare doctorat

I. PARTEA GENERALĂ	3
I.1. Dezvoltarea cordului.....	3
II. Perioada de dezvoltare specifică	7
II. 1. Defectele septale interatriale	8
II. 2. Dezvoltarea atriului drept și a sinusului venos.....	10
II. 3. Dezvoltarea atriului stâng.....	10
II. 4. Separarea trunchiului arterial primitiv în aortă și pulmonară.....	11
II. 5. Defectele septale interventriculare	12
II. 6. Formarea septului atrioventricular.....	14
II. 7. Formarea miocardului.....	14
II. 8. Formarea valvelor atrioventriculare	15
III. Noțiuni generale de ecocardiografie fetală	19
III. 1. Criterii de normalitate în ecocardiografia fetală	22
III. 2. Examinarea cordului fetal	22
III. 3. Caracteristici importante în imaginea celor patru camere.....	25
III. 4. Imaginea celor trei vase, arcul aortic și arcul ductal; Imaginile celor trei vase și imaginile traheale	28
IV. Examinarea Doppler color a cordului fetal normal	30
IV. 1. Examinarea Doppler pulsat în inima fetală normală.....	30
IV. 2. Examinarea Doppler a fluxului venos pulmonar	31
IV. 3. Examinarea Doppler a fluxului prin valvele atrioventriculare.....	31
IV. 4. Examinarea Doppler pulsat a valvelor arteriale.....	31
IV. 5. Ductul arterial	32
IV. 6. Modul-M și inima fetală normală	32
V. Imagistica inimii la diferite vârste gestaționale	34
V. 1. Variațiuni de normalitate.....	34
V. 2. Corelații anatomice ale imaginilor ecografice.....	36
V. 3. Crux cordis	38
V. 4. Calea de iesire ventriculară.	39
V. 4. Vasele mari.....	39

V. 5. Elemente de hemodinamică fetală.....	41
V. 6. Malformații tip inlet	42
V. 7. Malformații tip outlet	44
V. 8. Orientarea etiologică	47
PARTEA SPECIALĂ.....	48
VI. Obiectivele studiului.....	48
VII. Material și metodă.....	50
VII. 1. Analiza datelor.....	52
VII. 2. Modalitatea de examinare ecocardiografică postnatal:.....	54
VII. 3. Metodologia de examinare ecocardiografică postnatală.....	55
VII. 4. Transpoziția de mari vase	56
VII. 5 Tetralogia Fallot (TOF)	61
VII. 7 Cord stâng hipoplazic/ventricul stâng hipoplazic.....	70
VII. 8. Anomaliile de valvă tricuspidă	76
VII. 9 Anomaliile de întoarcere venoasă pulmonară	81
VII. 10 Trunchiul arterial comun	84
VIII. REZULTATE.....	87
IX. Discuții.....	115
X. Concluzii	138
Bibliografie	142

I. Introducere

Incidența bolilor congenitale de cord este de 7,5/1000 nou-născuți vii.

Majoritatea anomaliilor de cord se pot vizualiza din săptămâna a 12 a de sarcină la o examinare ecografică realizată de un medic experimentat cu un aparat performant (ex: Tetralogia Fallot, hipoplazia de ventricul stâng sau drept, defectul septal ventricular).

La vârsta de 16-18 săptămâni de sarcină se vizualizează: defectul septal atrial, stenozele valvulare, transpoziția de mari vase. [1]

Pe plan mondial, în țările din Europa de Vest și SUA există programe naționale de monitorizare a anomaliilor cardiace fetale.

În România nu există un program de monitorizare a gravidelor ai căror feți sunt diagnosticați cu boală congenitală de cord, nu există registru național al malformațiilor de cord. Centrele de Cardiologie pediatrică existente la acest moment la noi în țară sunt: București, Târgu – Mureș, Cluj, Timișoara, Iași

În unele centre medicale universitare din România, există secții de cardiologie pediatrică și chirurgie cardiacă unde sunt preluați și îngrijiți copiii diagnosticați cu malformații congenitale de cord. În funcție de resursele existente la momentul respectiv, unii pacienți beneficiază de tratament medical și chirurgical în aceste centre, alții necesită transport în centrele din afara țării pentru corecție chirurgicală.

Principalele obiective ale acestei lucrări sunt:

1. Depistarea precoce a malformațiilor congenitale cardiace care necesită tratament specific medical și chirurgical în perioada neonatală
2. Creșterea numărului de nou-născuți cu malformație congenitală cardiacă complexă care să beneficieze de intervenție cardio-chirurgicală și de moment chirurgical optim prin identificarea problemelor care duc la întârzierea diagnosticului și, implicit, a intervenției chirurgicale.

3. Scăderea numărului de complicații pre- și post operatorii în cazul malformațiilor cardiace ale nou-născuților precum și a mortalității perioperatorii a acestora.

Scopul acestui studiu:

Inițierea unui program național de depistare și monitorizare a gravidelor cu feți suferind de boli congenitale de cord și tratament ulterior al acestor copii.

Ameliorarea evoluției și prognosticului copiilor cu malformații congenitale de cord cu îmbunătățirea calității vieții acestora prin scăderea ratei complicațiilor.

II. Material și metodă

În perioada 01 ianuarie 2011 - 31 decembrie 2016 au fost internați la Spitalul M. Curie sau consultați ambulator în cabinetele de cardiologie 205 copii, cu vârsta sub 1 lună, diagnosticați prenatal sau postnatal cu malformații congenitale de cord. În funcție de momentul precizării diagnosticului, prenatal sau postnatal, cazurile au fost împărțite în 2 loturi, notate ca Lot 1 (copiii diagnosticați prenatal) și Lot 2 (copiii diagnosticați postnatal).

Am efectuat un studiu de tip prospectiv, având ca sursă de documentare foaia clinică de observație.

Criterii de includere în studiu:

- Vârsta < 1 lună
- Greutate > 2.5 kg și vârsta gestațională > 36 săptămâni pentru a reduce posibilitatea includerii în studiu a marilor prematuri care au multiple cauze de mortalitate, studiul prezent urmărind morbiditatea și mortalitatea de cauză cardiovasculară.
- Diagnostic de malformație cardiacă congenitală critică stabilit prenatal (Lot 1) sau postnatal (Lot 2)

- Necesitatea corecției chirurgicale sau tratamentului medical intensiv în prima lună de viață și care include cel puțin una dintre următoarele anomalii: malformații ale cavitatilor drepte cardiace, ale tractului de ejectie al VD si ale AP (Tetralogie Fallot formă severă, Hipoplazie de ventricul drept cu/fără atrezie de valvă tricuspida, Displazie de valvă tricuspida tip Ebstein și non Ebstein, atrezie de valvă pulmonară/stenoza severă de valvă pulmonară), malformații al cavitatilor cardiace stângi, ale tractului de ejecție al VS și de arc aortic (Hipoplazie de ventricul stâng/cord stâng hipoplazic, stenoza aortică valvulară severă, hipoplazie severă de arc aortic/ coarctatie severă de aortă), transpozitie de mari vase, trunchi arterial comun, întoarcere venoasă pulmonară total aberantă (TAPVR).

- Lotul 1: 61 cazuri nou-născuți diagnosticați cu MCC din perioada fetală și care au ajuns la Spitalul MS Curie pentru confirmare diagnostic/tratament sau nou-născuți diagnosticați fetal în alte centre și care au ajuns în clinica noastră pentru evaluare postnatală.

- malformații ale cavităților drepte cardiace, ale tractului de ejecție al VD și ale AP

- 34 cazuri:

- Tetralogie Fallot – 17 cazuri
- Hipoplazie de ventricul drept cu/fără atrezie de valva tricuspida – 4 cazuri
- Displazie de valva tricuspida tip Ebstein si non Ebstein – 4 cazuri
- Atrezie de valva pulmonara/stenoza severa de valva pulmonara – 9 cazuri

▪ Malformații ale cavitatilor cardiace stangi, ale tractului de ejectie al VS si de arc aortic – 11 cazuri:

- Hipoplazie de ventricul stang/cord stang hipoplazic – 4 cazuri
- Stenoza aortica valvulara severa – 1 caz
- Hipoplazie severa de arc aortic/coarctatie severa de aorta – 6 cazuri

- Transpozitie de mari vase – 16 cazuri

- Trunchi arterial comun – 0 cazuri

- Întoarcere pulmonară total aberantă – 0 cazuri

- Lot 2: 144 de nou-nascuti proveniți din sarcini dispensarizate (am considerat sarcină dispensarizată, sarcina la care s-au efectuat minim 2 evaluari ecografice la vârste gestaționale diferite) sau nedispensarizate cu diagnostic de MCC stabilit doar postnatal:

- malformații ale cavitatilor drepte cardiace, ale tractului de ejectie al VD si ale AP

- 59 cazuri:

- Tetralogie Fallot – 32 cazuri
- Hipoplazie de ventricul drept cu/fără atrezie de valvă tricuspida – 11 cazuri
- Displazie de valva tricuspida tip Ebstein și non Ebstein – 5 cazuri
- Atrezie de valvă pulmonară/stenoza severă de valvă pulmonară – 11 cazuri

▪ Malformații ale cavităților cardiace stângi, ale tractului de ejecție al VS și de arc aortic – 31 cazuri:

- Hipoplazie de ventricul stâng/cord stâng hipoplazic – 17 cazuri
- Stenoza aortică valvulară severă – 4 cazuri
- Hipoplazie severă de arc aortic/ coarctăție severă de aortă – 33 cazuri

- Transpoziție de mari vase – 22 cazuri
- Trunchi arterial comun – 6 cazuri
- Întoarcere venoasă pulmonară total aberantă – 3 cazuri

Analiza datelor

S-a analizat fiecare caz din punct de vedere al următorilor parametrii:

1. Mediul de proveniență – urban/rural
2. Vârsta mamei
3. Factori de risc heredo-colaterali identificați
4. Factori de risc materni
5. Tipul malformației
6. Prezența malformațiilor asociate

7. Tipul nașterii:

- programată
- neprogramată

8. Locul nașterii:

- centru terțiar
- spital teritorial

9. Momentul diagnosticului de malformație cardiacă pentru pacienții din lotul 2.

10. Vârsta medie a pacienților la momentul operator lot 1/lot2

11. Malformații neoperate lot 1 și lot 2

12. Necesitatea de suport ventilator preoperator

13. Necesitatea de suport inotrop preoperator

14. Administrare de antibiotice preoperator

15. Mortalitate: preoperator, postoperator, globală.

16. Impactul psiho-social al diagnosticului de malformație cardiacă în familiile pacienților aflați în studiu.

Datele au fost prelucrate statistic în Excel, SPSS-24 folosind și testul X2 for trend.

Factori de risc materni:

- Boli metabolice: diabet zaharat tip I sau II diagnosticat înainte de sarcină sau diabet gestational,
- Boli autoimune: poliartită reumatoidă, lupus eritematos sistemic
- Expuneri teratogene: alcool, litiu, anticonvulsivante, antidepresive, infecții de tract genital.
- Boala congenitală de cord a mamei.

Factori de risc fetal: asocierea de anomalii structurale extracardiace

- SNC
- patologie renală
- defecte de perete abdominal

- anomalii gastro-intestinale
- hernie diafragmatica
- anomalii scheletice
- malformatii arteriovenoase
- cresterea translucenței nucale
- anomalii cromozomiale suspectate sau confirmate
- aritmie fetală.

Factori de risc familiali (informațiile au fost obținute anamnestic):

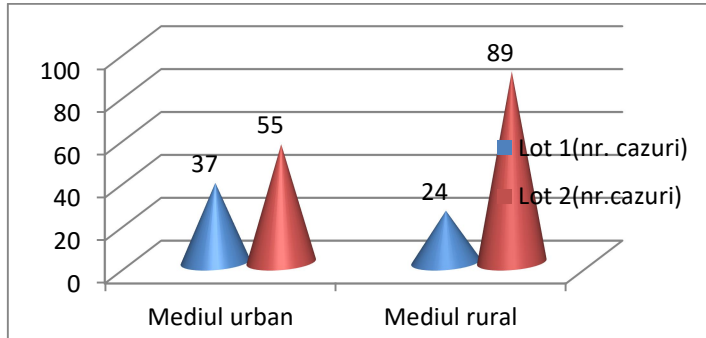
- Existența unui alt copil afectat
- Boală congenitală de cord parentală
- Consangvinitatea
- Sindroame genetice prezente la rude de gradul I sau II: Sindrom DiGeorge, Sindrom William, scleroza tuberoasă, Sindrom Down

Pacienții au fost evaluați clinic, notându-se aspectele particulare ale examenului clinic, tipice patologiei cardiace sau în contextul unor patologii/malformații asociate care puteau avea semnificație în decizia terapeutică imediată și pe termen lung.

Toți pacienții au fost evaluați ecocardiografic după un protocol prestabilit în funcție de tipul malformației și soluția chirurgicală/medicală considerată optimă fiecărui caz în parte.

III. Rezultate

Grafic 1. Mediul de proveniență al cazurilor incluse în studiu



În lotul 1:

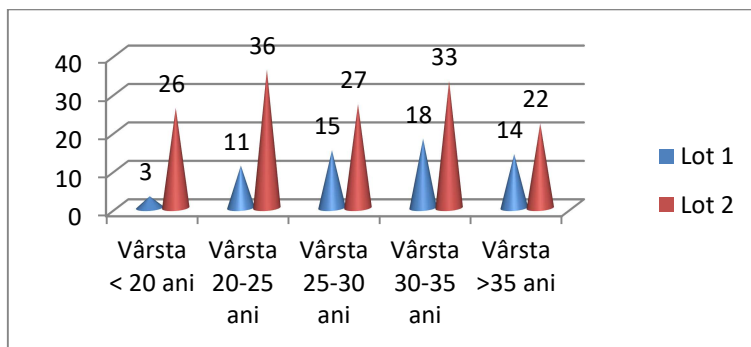
- cazuri din mediul urban 60,7%
- cazuri din mediul rural 39,3 %.

În lotul 2:

- cazuri din mediul urban 38,2%
- cazuri din mediul rural 61,8%

Cazurile dispensarizate și diagnosticate prenatal (lotul1) au provenit, predominant, din mediul urban în comparație cu cazurile la care diagnosticul de malformație cardiacă s-a stabilit doar postnatal și care au provenit, predominant, din mediul rural.

Grafic 2. Vârsta mamelor pacienților incluși în studiu

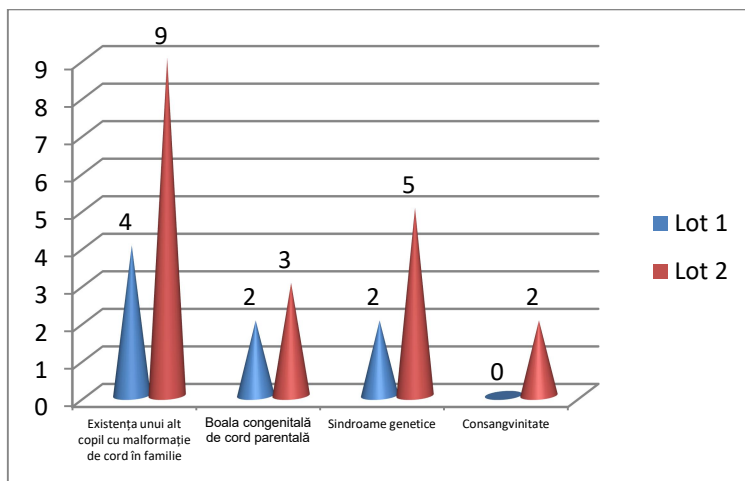


În lotul 1, cele mai multe mame au avut vârsta cuprinsă între 30-35 ani (29%), urmate de grupa de vârstă 25-30 de ani (24,6%) și un procent comparativ de mame cu vârsta peste 35 ani (23%), cele mai puține fiind cu vârsta sub 20 ani (4,9%).

În lotul 2 majoritatea mamelor au avut vârsta între 20-25 ani (25%), urmate de grupa de vârstă 30-35 ani (22,9%), iar cu vârsta sub 20 ani s-a înregistrat procentul cel mai scăzut (18,1%).

Comparativ, între cele două loturi, se observă vârsta mai mare a mamelor ai căror feți au fost diagnosticați prenatal cu malformație cardiacă, cele mai multe fiind cu vârsta între 30-35 ani iar mamele cu vârsta sub 20 de ani au fost, procentual, mai multe în lotul diagnosticat postnatal(18,1%) față de lotul diagnosticat prenatal (4,9%).

Grafic 3. Factori de risc heredo-colaterali identificați

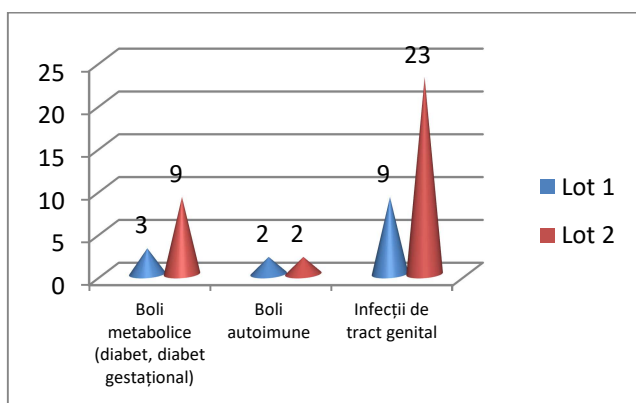


Factorii de risc heredo-colaterali pentru malformație congenitală de cord au fost identificați în 8 cazuri din lotul 1 (13,1%) și în 19 cazuri în lotul 2 (13,1%).

Cel mai frecvent s-a identificat existent unui alt copil cu malformație cardiacă în familie, 4 cazuri în lotul 1 (6,5%) și 9 cazuri în lotul 2 (6,2%).

Cel mai puțin frecvent s-a identificat (anamnestic) consangvinitatea, doar 2 cazuri din lotul 2 (1,3%), în lotul 1 nu a existat niciun caz de consangvinitate.

Grafic 4. Factori de risc materni identificați

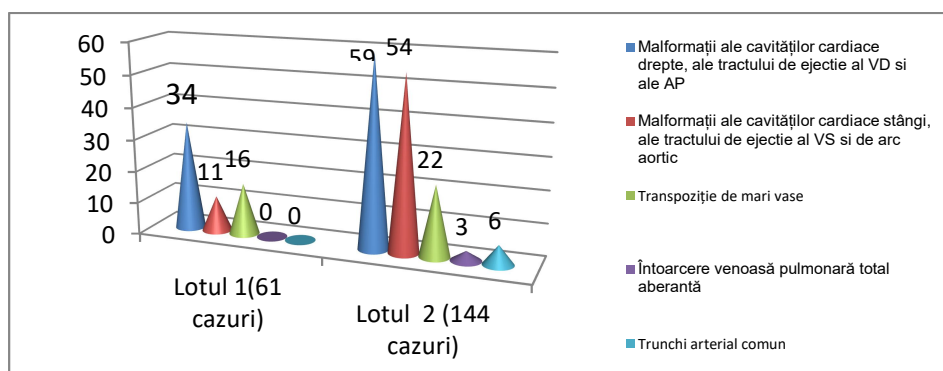


Dintre factorii de risc materni, cel mai frecvent au fost identificate infecțiile de tract genital, 9 paciente din lotul 1 (14,7%) și 23 paciente din lotul 2 (15,9%).

Diabetul zaharat tip I/II preexistent sarcinii sau diabetul gestațional a fost prezent la 3 paciente din lotul 1 (4,9%) și 9 paciente din lotul 2 (6,2%).

Cel mai puțin frecvent s-au înregistrat bolile autoimune (Lupus, poliartita reumatoidă), 2 cazuri în lotul 1 (3.2%) și 2 cazuri în lotul 2 (1.3%).

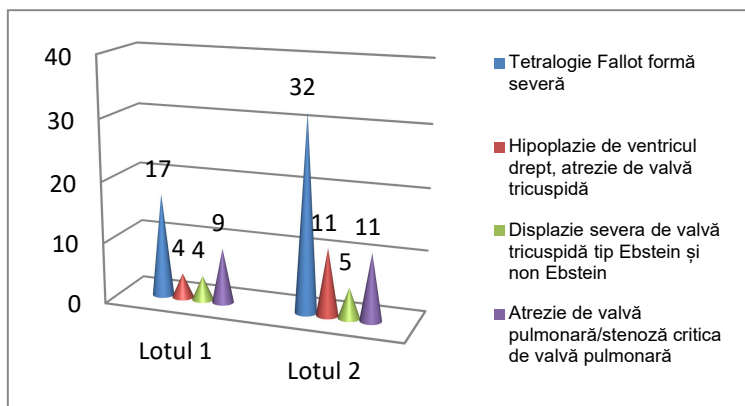
Grafic 5. Tipul malformației - Malformații incluse în studiu – lot 1 și lot 2



Malformațiile diagnosticate la pacienții incluși în studiu au fost grupate, în funcție de structurile cardiace implicate, astfel:

- malformații ale cavităților cardiace drepte, ale tractului de ejecție al ventriculului drept și ale arterei pulmonare – 34 de cazuri în lotul 1 și 59 de cazuri în lotul 2
 - Tetralogie Fallot formă severă – 17 cazuri în lotul 1 și 32 de cazuri în lotul 2
 - Hipoplazie de ventricul drept asociat cu atrezie de valvă tricuspidadă- 4 cazuri în lotul 1 și 11 cazuri în lotul 2
 - Displazie severă de valvă tricuspidadă tip Ebstein/non Ebstein – 4 cazuri în lotul 1 și 5 cazuri în lotul 2
 - Atrezie de valvă pulmonară/ stenoză severă de valvă pulmonară
- malformații ale cavităților cardiace stângi, ale tractului de ejecție al ventriculului stâng și de arc aortic – 11 cazuri în lotul 1 și 54 de cazuri în lotul 2
 - Hipoplazie de ventricul stâng/cord stâng hipoplazic – 4 cazuri în lotul 1 și 17 cazuri în lotul 2
 - Stenoza aortică valvulară severă – 1 caz în lotul 1 și 4 cazuri în lotul 2
 - Hipoplazie severă/intrerupere de arc aortic, coarctare severă de aortă – 6 cazuri în lotul 1 și 33 cazuri în lotul 2
- Transpoziția de mari vase – 16 cazuri în lotul 1 și 22 de cazuri în lotul 2.
- Întoarcere venoasă pulmonară total aberantă – 0 cazuri lotul 1, 3 cazuri lotul 2
- Trunchi arterial comun – 0 cazuri lotul 1, 6 cazuri în lotul 2.

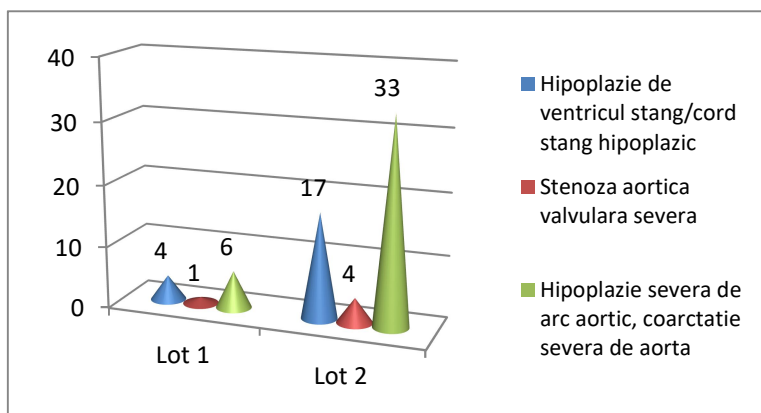
Grafic 6. Malformații ale cavităților cardiace drepte, ale tractului de ejecție al VD și ale AP
- Lotul 1 și Lotul 2



Dintre malformațiile cavităților cardiace drepte, ale tractului de ejecție al ventriculului drept (VD) și ale arterei pulmonare (AP), cel mai frecvent diagnosticate au fost cazurile de Tetralogie Fallot, 17 cazuri în lotul 1 și 32 de cazuri în lotul 2.

Cele mai puțin frecvente, au fost cazurile de displazie severă de valvă tricuspida tip Ebstein și non Ebstein, 4 cazuri în lotul 1 și 5 cazuri în lotul 2.

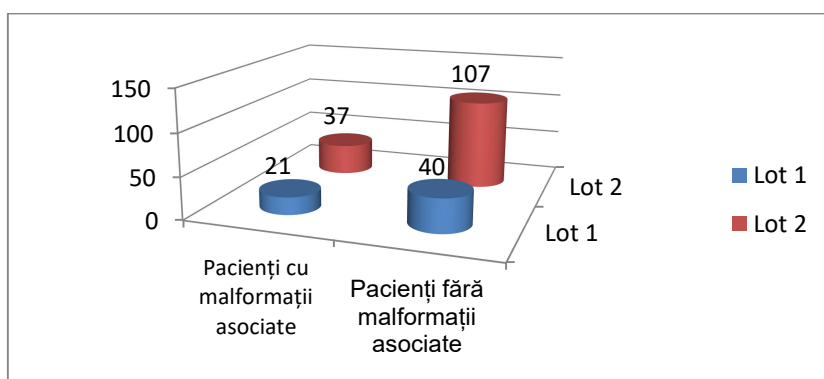
Grafic 7. Malformațiile ale cavităților cardiace stângi, ale tractului de ejecție al ventriculului stâng și de arc aortic - lotul 1 - lotul 2



Dintre malformațiile cavităților cardiace stângi, ale tractului de ejecție al ventriculului stâng (VS) și de arc aortic, cel mai frecvent diagnosticate au fost cazurile de hipoplazie severă de arc aortic, coarctatie severă de aortă, 6 cazuri în lotul 1 și 33 de cazuri în lotul 2.

Cel mai puțin frecvent diagnosticate au fost cazurile de stenoză aortică valvulară severă, 1 caz în lotul 1 și 4 cazuri în lotul 2.

Grafic 8. Prezența malformațiilor asociate



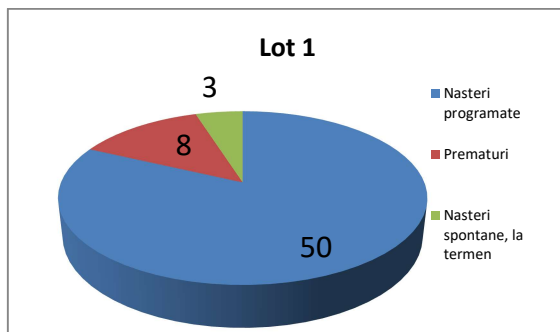
Malformații asociate au fost identificate la 21 dintre pacienții din lotul 1 (34%) și 37 dintre pacienții din lotul 2 (25%), acestea au fost:

- Malformații ale sistemului osos (polidactilie, cheilo-palatoschizis, malformații costale și de corpi vertebrali) – 3 cazuri din lotul 1 și 4 cazuri din lotul 2.

- Malformații ale sistemului nervos central (hidrocefalie, spina bifida, mielomeningocel) – 4 cazuri din lotul 1 și 6 cazuri din lotul 2.
- Malformații digestive (atrezie de esofag, imperforație anală, hernia diafragmatică) – 7 cazuri din lotul 1 și 16 cazuri din lotul 2
- Malformații renale (agenezie renală unilaterală, rinichi în potcoavă) – 8 cazuri din lotul 1 și 14 cazuri din lotul 2.

În unele cazuri atât din lotul 1 cât și din lotul 2 malformațiile asociate erau în contextul unor sindroame plurimalformative, diagnosticul prenatal de malformație cardiacă al cazurilor din lotul 1 realizându-se la 4 cazuri după diagnosticul celorlalte malformații.

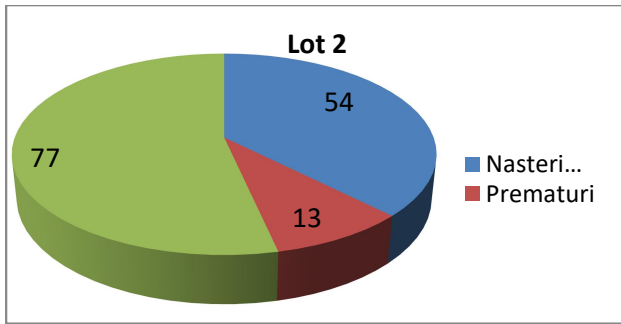
Grafic 9. Tipul nașterii pacienților din lotul 1



În lotul 1:

- nașterile programate au fost în procent de 82%, fiind mult mai frecvente decât în lotul 2 (38%), atât în contextul diagnosticului de malformație cardiacă fetală cât și, probabil, în contextul vârstei mamelor între 30-35 ani (în procent mai mare).
- nașterile spontane la termen în procent de 13,9%
- nașterile premature 4,9 %.

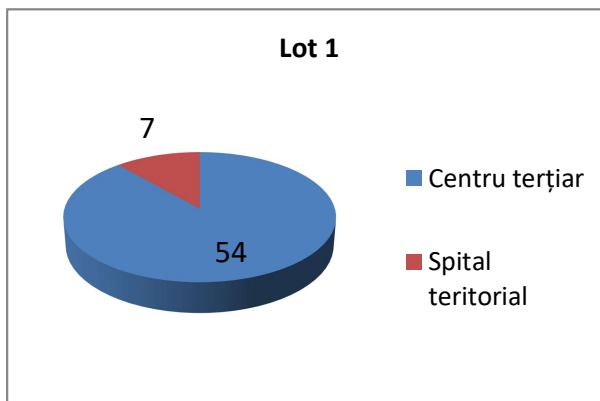
Grafic 10. Tipul nașterii pacienților din lotul 2



În lotul 2:

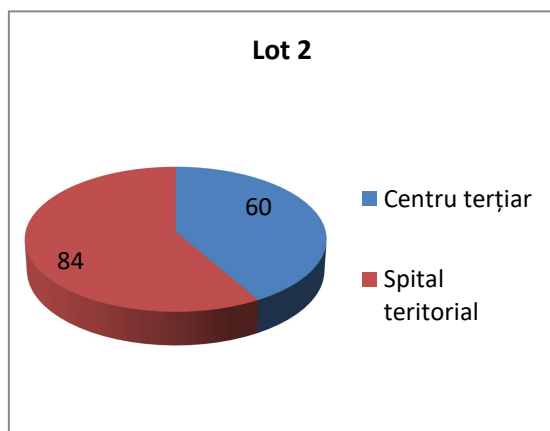
- nașterile programate au fost în procent de 37,5%
- nașterile spontane la termen în procent de 53,5%, acesta fiind cel mai frecvent întâlnit tip de naștere la pacienții din lotul 2.
- nașterile premature 9%.

Grafic 11. Locul nașterii pacienților din lot 1



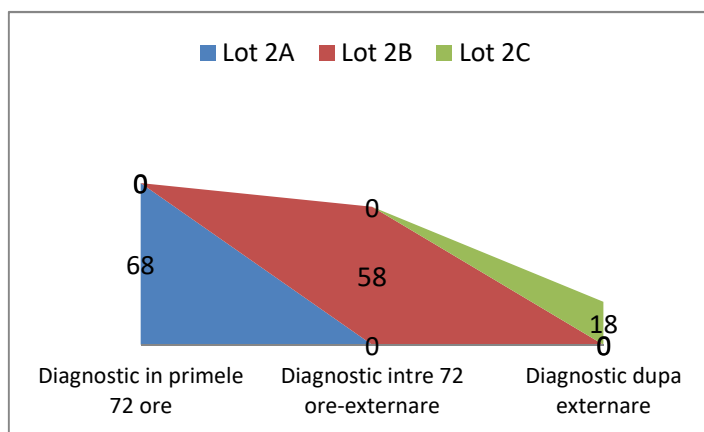
Nașterea pacienților din lotul 1 s-a realizat într-un procent mult mai mare în centrele terțiare, 88,5% față de 11,5% - cei născuți în spitale teritoriale, probabil, în contextul diagnosticului fetal de malformație cardiacă și al procentului mai mare de nașteri programate în acest lot.

Grafic 12. Locul nașterii pacienților din lotul 2



Nașterea pacienților din lotul 2 s-a realizat mai frecvent în spitalele teritoriale – 58 % față de 42% în centrele terțiare, diferența procentuală fiind de 16% față de lotul 1 la care s-a înregistrat o diferență procentuală între nașterile din centrele terțiare și cele din spitalele teritoriale de aproximativ 33%.

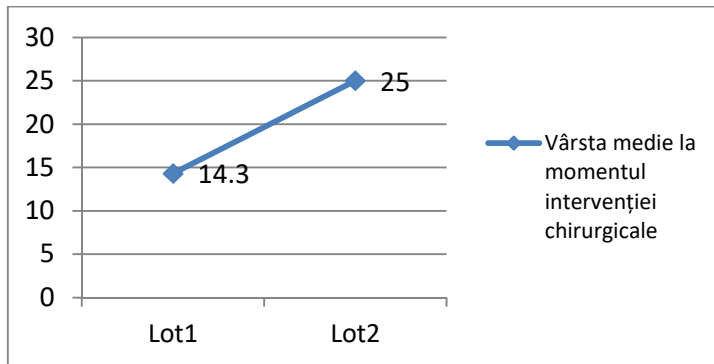
Grafic 13. Momentul diagnosticului de malformație cardiacă la pacienții din lotul 2



În funcție de momentul diagnosticului malfomației cardiace, lotul 2 a fost divizat în 3 subloturi, astfel:

- Lotul 2 A, pacienții diagnosticați în primele 72 ore de la naștere, în procent de 47.2%
- Lotul 2 B, pacienții diagnosticați între 72 ore de viață- externarea din maternitate, în procent de 40.2%
- Lotul 2C, pacienții diagnosticați după externarea din maternitate, în procent de 12.5%

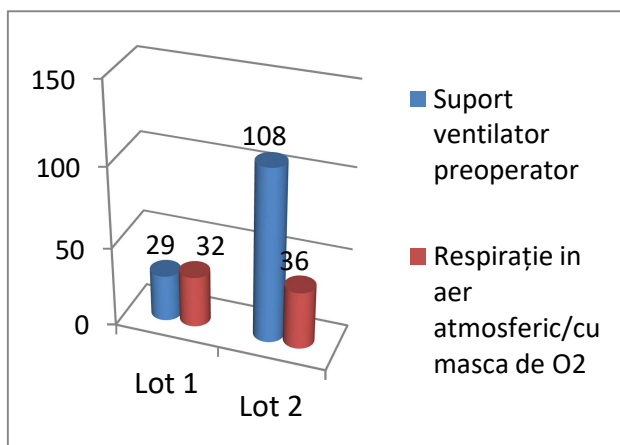
Grafic 14. Vârsta medie a pacienților la momentul intervenției chirurgicale



Vârsta pacienților la momentul intervenției chirurgicale:

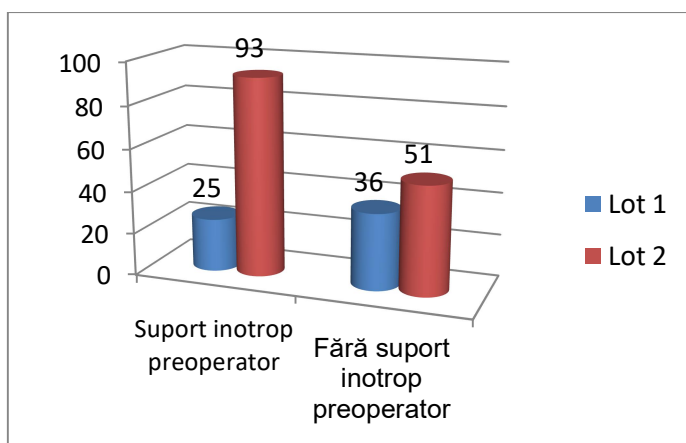
- Vârsta medie a fost de 14,3 zile pentru lotul 1, mediana de 12,00 , deviație standard=7, vârsta minimă înregistrată a fost de 5 zile, vârsta maximă înregistrată a fost de 35 zile
- Vârsta medie a fost de 25,05 zile pentru lotul 2, cu 11 zile mai târziu în lotul 2 față de lotul 1; mediana de 25,00, deviație standard = 6.98, vârsta minimă înregistrată a fost de 12 zile, vârsta maximă înregistrată a fost de 40 zile.

Grafic 15. Necesitatea de suport ventilator invaziv preoperator la pacienții din lotul 1 și din lotul 2.



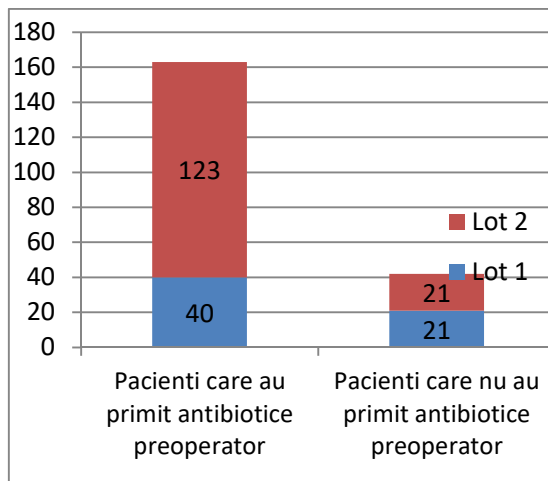
Insuficiența respiratorie severă cu necesitate de suport ventilator invaziv preoperator s-a înregistrat la 48% dintre pacienții din lotul 1 și la 75 % dintre pacienții din lotul 2.

Grafic 16. Suport inotrop preoperator



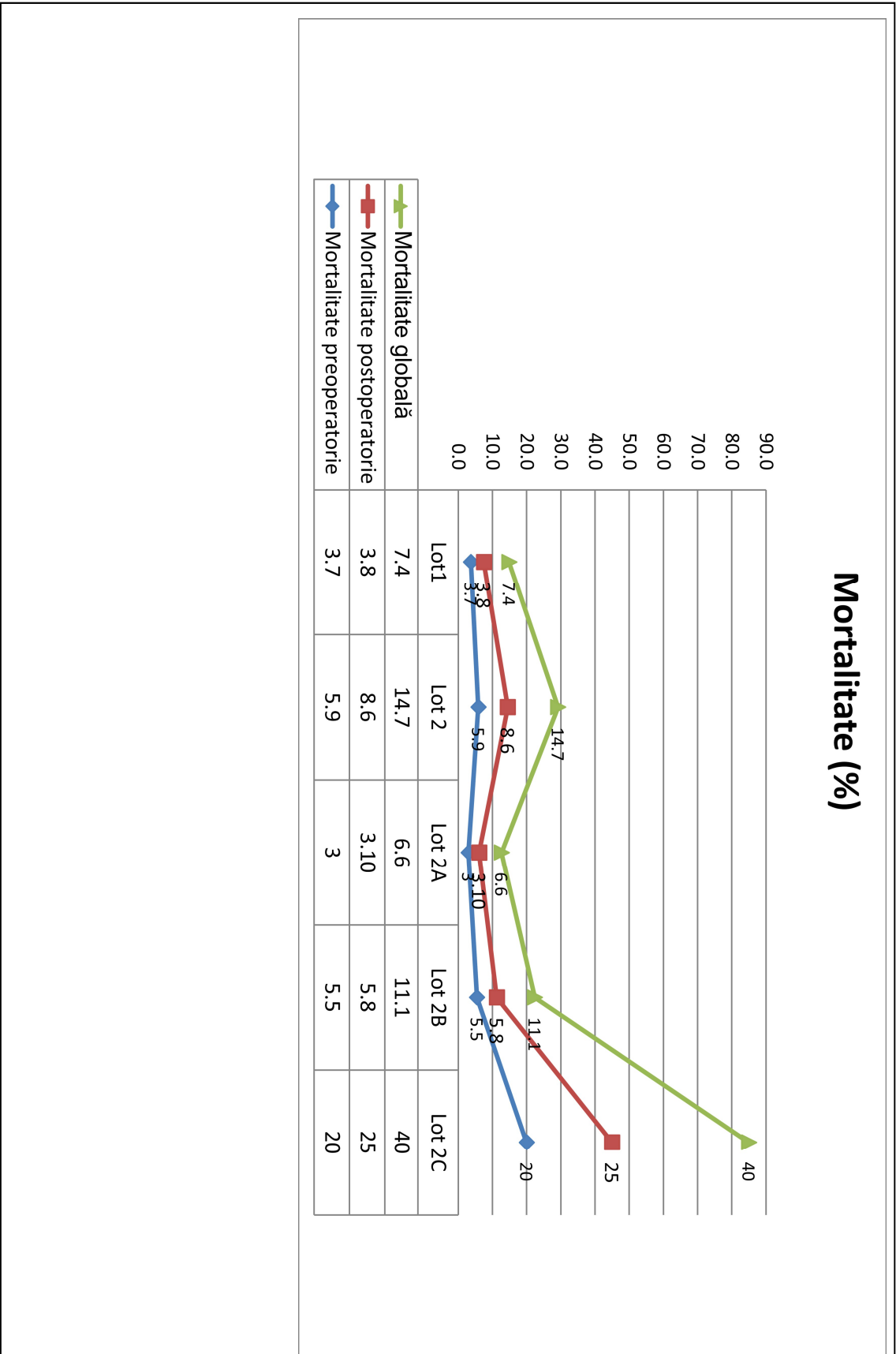
Insuficiența cardiacă severă cu necesitate de suport inotrop preoperator s-a înregistrat la 41% dintre pacienții din lotul 1 și la 64,6% dintre pacienții din lotul 2. Tratamentul inotrop a fost realizat prin administrare în perfuzie continuă de unul/mai multe medicamente cu efect inotrop pozitiv (Adrenalină, Noradrenalină, Dopamină, Dobutamină, Milrinonă, Levosimendan).

Grafic 17. Administrare de antibiotice preoperator



Prezența infecțiilor care au necesitat administrarea de unul sau mai multe antibiotice a fost identificată la 65,6% dintre pacienții din lotul 1 și 85,4 % dintre pacienții din lotul 2. Antibioticele au fost administrate conform antibiogramei; germenii au fost izolați în hemoculturi, uroculturi, aspirat traheal.

Grafic 18. Rata mortalității pacienților din lotul 1, lotul 2 și subloturile 2A, 2B, 2C



S-a analizat mortalitatea pe ambele loturi dar și pe subdiviziunile lotului 2.

S-a constatat că:

- mortalitatea globală a fost de:
 - lotul 1 = 7,4 %
 - lotul 2 = 14,7% ;
 - lotul 2A = 6,6% ,
 - lotul 2 B = 11,1%,
 - lotul 2C = 40 %.
- mortalitatea preoperatorie a fost de:
 - lotul 1 = 3,7%
 - lotul 2 = 5,9%
 - lotul 2 A = 3,0%,
 - lotul 2B = 5,5%,
 - lotul 2C = 20%.
- mortalitatea postoperatorie a fost de:
 - lotul 1 = 3,8 %
 - lotul 2 = 8,6 %
 - lotul 2A = 3,1% ,
 - lotul 2B = 5,8 %,
 - lotul 2C = 25 %.

Pentru a corela creșterea mortalității cu întârzierea diagnosticului s-a aplicat testul X^2 for trend, după formula:

$$X^2_{(L)} = \{T_1 - (CT_2/N)\}^2/V \text{ unde}$$

- $T_1 = \Sigma(cx)$
- $T_2 = \Sigma(nx)$
- $T_3 = \Sigma(nx^2)$
- $V = CD(NT_3 - T_2^2)/(N^2(N - 1))$

S-a obținut $p=0,027$ care este semnificativ statistic pentru trend.

IV. Discuții

În cadrul acestui capitol sunt abordate în detaliu aspectele particulare ale lotului studiat, considerându-se că particularitățile identificate la pacienții incluși în studiu sunt reprezentative pentru nou-născuții cu malformații cardiace severe. Datele obținute sunt comparabile cu datele din literatură atunci când au fost analizați parametri comparabili cu ai centrelor de cardiologie pediatrică din afara țării și cu valori diferite atunci când au fost implicate aspecte specifice țării noastre.

Au fost abordate mai detaliat malformațiile cele mai frecvent întâlnite în ambele loturi (Tetralogia Fallot) malformațiile care au fost diagnosticate doar postnatal (înțorcerea pulmonară total aberantă, trunchiul arterial comun) dar și cele care au scăpat diagnosticului neonatal imediat și au fost diagnosticate mai frecvent după externarea din maternitate (malformațiile de arc aortic - 38%).

De asemenea, rezultatele obținute au fost corelate între ele prin analiza comparativă a graficelor dar și cu datele publicate în studii din S.U.A, India, Coreea, Europa.

Comparativ cu datele citate în literatura de specialitate, datele obținute în acest studiu arată o creștere a incidenței nașterilor programate, la copiii diagnosticați prenatal cu MCC.

Într-un studiu publicat în 2011, efectuat pe un lot de 439 de nou – născuți cu MCC critică, dintre care 239 având diagnostic prenatal, la Morgan Stanley Children's Hospital of New York, se constată că diagnosticul prenatal se asociază mai frecvent cu nașterea programată dar și cu prematuritate și greutate scăzută la naștere.[2]

Un alt studiu publicat în 2016, efectuat în Newcastle, UK, care a analizat 35 de nou-născuți cu diagnostic prenatal de MCC critică, a concluzionat faptul că nașterea spontană, la termen sau nașterea programată nu au avut impact asupra evoluției imediate a pacienților. [3]

În studiul prezent, diagnosticul prenatal s-a asociat în procent crescut cu nașterea programată (82% în lotul 1 față de 38 % în lotul 2), prematuritatea având o incidență comparabilă în cele 2 loturi (13 % în lotul 1 și 9 % în lotul 2). Aceste date necesită interpretare în contextul numărului mic de centre terțiare ce pot prelua și îngriji adecvat nou-născuții cu MCC

critică, premisele nașterii programate având o importantă componentă administrativă, astfel că nou-născuții aflați în stare critică să poată beneficia de tratamentul adecvat prin organizarea din timp a echipei multidisciplinare (ginecolog, neonatolog, anestezist) și materialelor necesare imediat postnatal.

Prezența malformațiilor asociate crește rata diagnosticului prenatal, fapt regăsit și în rezultatele studiului de față, în care existența plurimarformațiilor a fost confirmată la 35% dintre pacienții din lotul 1 față de 26 % dintre pacienții din lotul 2, aceste date fiind concordante cu majoritatea articolelor recent publicate.

Ghidul American al Institutului de Ecografie în Medicină recomandă efectuarea în trimestrul 2 a unei examinări ecografice complete a structurilor anatomice toracice cu vizualizarea celor patru camere cardiace, precum și a tracturilor de ieșire VS, VD, considerându-se că anomaliile mai severe sunt mai vizibile chiar și la o examinare de rutină.[4]

Dintre malformațiile prezente la pacienții aflați în studiu, cel mai frecvent s-a diagnosticat prenatal Tetralogia Fallot (TOF), iar anomaliile care nu modifică aspectul secțiunii 4- camere au avut rata de diagnostic prenatal cea mai scăzută. Leziunile cel mai adesea omise la evaluarea ecografică prenatală, sunt considerate cele care nu modifică aspectul secțiunii de 4 – camere, anomaliile de arc aortic, întoarcerea venoasă pulmonară total aberantă (TAPVR). În lucrarea de față, trunchiul arterial comun și TAPVR au fost diagnosticate doar postnatal; coarctăția severă de aortă / întreruperea de arc aortic fiind prezente și în lotul cu diagnostic prenatal, dar în procent semnificativ mai mic (9,8% în lotul 1 față de 22,9% în lotul 2).

Pentru analiza diferențiată a impactului evolutiv al diagnosticului prenatal de MCC critică și a diagnosticului postnatal atât precoce cât și tardiv, lotul 2 a fost împărțit în 3 subploturi în funcție de momentul diagnosticului, astfel:

Lotul 2 A = diagnostic de MCC stabilit în primele 72 ore postnatal

Lotul 2 B = diagnostic de MCC stabilit între 72 ore – externarea din spital

Lotul 2 C = diagnostic de MCC stabilit după externarea din spital

S-a observat că majoritatea pacienților (87.4%) incluși în studiu au fost diagnosticați înainte de a fi externați din maternitate, mai mult de jumătate dintre pacienți în primele 72 ore postnatal (47.2%) și doar 12.5% au fost diagnosticați după externare.

S-a constatat că malformațiile care au rămas nediagnosticate pe parcursul internării în maternitate au fost următoarele:

- Transpoziție de mari vase – 6 cazuri (33%)
- Malformații ale arcului aortic – 7 cazuri (38%)
- Tetralogie Fallot – 4 cazuri (22%)
- Ventricul stâng hipoplazic – 1 caz (5,5%)

În funcție de locul nașterii, s-a constatat că 6 dintre cazurile diagnosticate după externarea din maternitate proveneau din centre terțiare și 12 din spitale teritoriale.

Vârsta nou-născuților cu MCC critică la momentul operator este mai crescută în lucrarea de față – 14 zile pentru lotul diagnosticat prenatal și 25 de zile pentru lotul diagnosticat postnatal – comparativ cu datele publicate pe plan mondial, (4-14 zile în 2 studii raportate în SUA în 2013 și 2017. [5] [6]

Pe plan național însă, rezultatele sunt similare (într-un studiu efectuat în 2011 la Târgu Mureș vârsta medie a fost de 23,6 zile). Variabilitatea relativ mare a datelor publicate este corelată cu nivelul de dezvoltare al centrelor/țărilor în care s-au desfășurat studiile, dar și cu momentul efectuării acestora, în ultimii ani domeniul cardiologiei pediatrice cunoscând o dezvoltare progresivă la nivel mondial care se reflectă atât în metodele de diagnostic mai sensibile și specifice, dar și în tehnicile de îngrijire și management al acestor pacienți. [7]

S-a analizat, pe ambele loturi, prezența insuficienței respiratorii severe ce a necesitat suport ventilator invaziv și s-a constatat că în lotul diagnosticat prenatal ventilația mecanică a fost necesară la 48% dintre pacienți, iar în lotul diagnosticat postnatal, în procent de 75%.

În ambele loturi au existat cazuri în care intubația a fost electivă în vederea transportului aerian către centrele de chirurgie cardiovasculară; în lotul 1 au fost 6 cazuri de intubație electivă, iar în lotul 2 au fost 14 cazuri.

Malformațiile care au impus suport ventilator invaziv în procent mai crescut sunt cele cunoscute a determina instabilitate hemodinamică mare postnatal, astfel, toți pacienții cu displazie severă de valvă tricuspida au necesitat intubație, un procent crescut dintre cei cu diagnosticul de ventricul stâng hipoplazic/cord stâng hipoplazic (90,4% procent calculat pe toți pacienții cu acest diagnostic, lotul1+lotul2) urmat pacienții cu diagnosticul de atrezie de valvă pulmonară (85%, procent calculat pe toți pacienții cu acest diagnostic, lotul1+lotul2).

Astfel, rezultatele de față sunt relativ similare datelor din literatură, care pentru un grup de 993 de nou-născuți cu malformații cardiace critice, raportează suport ventilator invaziv pentru 40.7% dintre pacienții cu diagnostic prenatal (studiul prezent: 48%) și 66,3% dintre pacienții diagnosticați postnatal (studiul prezent: 75%) [8]

Datele din studiul prezent indică un procent mai crescut de pacienți care au fost intubați preoperator, în ambele loturi, datorită atât contextului numărului total mai mic de pacienți monitorizați, cât și amânării momentului operator, vârsta medie la momentul operator fiind de 14 zile pentru nou-născuții diagnosticați prenatal și 25 de zile pentru cei diagnosticați doar postnatal.

Insuficiența cardiacă apare relativ frecvent în evoluția naturală a MCC critice și reprezintă un important predictor al evoluției postoperatorii. Realizarea corecției chirurgicale înaintea apariției acestei complicații sau managementul medical corect influențează prognosticul pe termen scurt și pe termen lung al acestor pacienți, cu creșterea mortalității pre- și postoperator în cazurile de malformații cardiace severe asociate cu insuficiență cardiacă.[9]

În lotul studiat, fenomenele de insuficiență cardiacă ce au necesitat suport inotrop s-au înregistrat la 41 % dintre pacienții diagnosticați prenatal și la 65% dintre pacienții diagnosticați postnatal.

Dintre pacienții diagnosticați cu malformație cardiacă după externarea din maternitate, toate cele 18 cazuri au necesitat atât suport inotrop cât și suport ventilator, întârzierea diagnosticului de

malformație cardiacă, absența tratamentului medical/chirurgical precoce dar și severitatea malformațiilor au condus, probabil, la instabilitate hemodinamică și necesitatea tratamentului inotrop.

În majoritatea cazurilor, pacienții care au necesitat suport ventilator invaziv au necesitat și suport inotrop, astfel că dintre pacienții din lotul 1, 48% au necesitat suport ventilator și 41% suport inotrop iar dintre pacienții din lotul 2, 75% au necesitat suport ventilator și 64,6% suport inotrop.

Datele raportate în literatură pe loturi similare arată un procent de 28.6 % pacienți cu necesitate de suport inotrop preoperator dintre cei diagnosticați prenatal și 34.2% dintre cei diagnosticați postnatal; valorile mai mari din studiul actual pot fi legate de vârsta mai mare la care s-a stabilit diagnosticul de MCC în lotul diagnosticat postnatal, momentul chirurgical mai tardiv față de spitalele din S.U.A și numărul total mai mic de pacienți incluși în studiu. [200]

Prezența infecțiilor reprezintă un alt factor de risc important pentru evoluția pacienților cu MCC critică influențând prognosticul pe termen scurt și pe termen lung al acestora, atât prin amplificarea instabilității hemodinamice, cât și prin amânarea momentului intervenției chirurgicale, cunoscut fiind faptul că riscul operator crește dacă intervenția se realizează la pacienți septici.

În studiul prezent, s-a administrat tratament antibiotic la 60.6% dintre pacienții diagnosticați prenatal cu MCC și la 88% dintre pacienții diagnosticați postnatal.

Într-un studiu efectuat pe nou-născuți cu MCC critice tip ventricul unic, prezența infecțiilor în perioada preoperatorie este raportată în procent de 36,9 % la pacienții diagnosticați prenatal și 71,5% la cei diagnosticați postnatal. [10] [11]

Analiza mortalității comparativ pe cele 2 loturi (lotul 1 și lotul 2), dar și pe subploturile 2A, 2B, 2C, evidențiază următoarele aspecte:

Mortalitatea globală a fost de 7,1% în lotul 1 și 14,7 % în lotul 2, diferența semnificativă între cele 2 loturi fiind determinată de creșterea mortalității la pacienții diagnosticați la mai mult de 72 ore postnatal.

Pentru mortalitatea globală nu s-au înregistrat diferențe semnificative între lotul diagnosticat prenatal și cel diagnosticat postnatal în primele 72 ore (7,4%, respectiv 6,6%). Aceste date sunt similare cu datele din literatură - mortalitate de 5 % a unui lot studiat pe o perioada de 4 ani la Morgan Stanley Children's Hospital, New York, publicat în 2010 la care nu s-au observat diferențe de mortalitate între pacienții diagnosticați prenatal și cei diagnosticați postnatal în primele 24 ore de viață [2] [13]

Întârzierea momentului diagnosticului și stabilirea acestuia după externarea din maternitate, duce la o creștere a mortalității până la 40%.

Mortalitatea postoperatorie a fost, de asemenea, similară între lotul diagnosticat prenatal (3,7%) și cel diagnosticat imediat postnatal (3,2%), dar mult crescută la pacienții diagnosticați la mai mult de 72 ore postnatal (25%).

Cu cât diagnosticul se stabilește mai târziu, cu atât complicațiile sunt mai severe și mortalitatea mai crescută.

Pe plan național remarcăm frecvent temporizarea intervenției chirurgicale din cauze administrative (*cu apariția complicațiilor prin depășirea timpului chirurgical optim*), cel mai adesea punându-se în discuție:

- dificultatea de transfer de la spitalele teritoriale către centrele terțiare (lipsa locurilor în secțiile de Terapie Intensivă Neonatală),
- posibilități reduse de transport aerian asistat medical către centrele cu chirurgie cardiacă,
- neimplicarea familiei în procurarea documentelor necesare .

Diagnosticul prenatal oferă ca avantaj major nașterea într-un centru specializat, cu posibilitatea efectuării de intervenții fetale în cazurile selecționate.

Limitele studiului

Nu au fost incluse în studiu cazurile manageriate (medical) în maternitățile din București care, de regulă, sunt diagnosticate postnatal și care nu au putut fi transferate în centrul nostru din lipsa locurilor în secția de Terapie Intensivă Neonatală.

Studiul a fost efectuat într-un centru terțiar, nu reflectă situația din spitalele teritoriale.

Au fost excluse din studiu cazurile cu transferuri intraspitalicești multiple ale căror foi de observație inițiale nu au putut fi accesate.

Studiul s-a limitat la cazurile născute în țară, există cazuri de diagnostic prenatal de MCC a căror naștere și corecție chirurgicală s-a realizat în afara țării.

Originalitatea și aplicabilitate practică a studiului

În România există foarte puține studii privind nou-născuții cu malformație congenitală de cord motiv pentru care sunt greu de identificat problemele locale, specifice țării noastre, a căror rezolvare ar ameliora prognosticul acestor pacienți.

Mortalitatea națională în cazul nou-născuților cu malformație congenitală de cord critică este 14,7% conform studiului prezent, față de Europa de V, SUA - rata globală a mortalității este de 5%.

Soluții propuse:

- Îmbunătățirea ratei de diagnostic prenatal – instruire a ginecologilor în ecocardiografie fetală,
- Stabilirea unui circuit oficial național al acestor copii între maternitățile teritoriale și centrele terțiare,
- Program de screening în maternități prin pulsoximetrie,
- Dezvoltarea centrelor actuale de cardiochirurgie pediatrică și înființarea de centre noi.

V. Concluzii

1. Malformațiile congenitale cardiace reprezintă cea mai răspândită formă de anomalii congenitale, afectând aproximativ 0,8% din totalul nou-născuților vii.
2. Majoritatea anomaliilor de cord se pot diagnostica prenatal între săptămânile 12 și 18 prin ecografie fetală. Tetralogia Fallot și malformațiile tip ventricul unic sunt diagnosticate mai frecvent la 12 săptămâni de sarcină, în timp ce malformațiile valvulare și transpoziția de mari vase se vizualizează mai bine în săptămânile 16-18 de sarcină.
3. Pe plan mondial, în S.U.A. și Europa de Vest există programe naționale de monitorizare a anomaliilor cardiace fetale cu echipe pluridisciplinare, beneficiul principal al acestor programe fiind scăderea mortalității și morbidității acestor pacienți, precum și ameliorarea prognosticului atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.
4. Diagnosticul prenatal al malformațiilor congenitale de cord este confirmat mai frecvent pentru anomaliile tip Tetralogie Fallot și ventricul unic și mai puțin frecvent pentru malformațiile de arc aortic și întoarcere venoasă pulmonară total aberantă, deoarece acestea din urmă, nu modifică secțiunile examinate de rutină în timpul ecografiei fetale. În studiul prezent întoarcerea venoasă pulmonară total aberantă a fost diagnosticată doar postnatal iar malformațiile de arc aortic în procent mai mare postnatal (22,9%) decât prenatal (9,8%).
5. Prezența malformațiilor extracardiace crește probabilitatea de diagnostic fetal precoce al malformațiilor cardiace, prin creșterea gradului de suspiciune, fiind cunoscută asocierea din cadrul unor sindroame plurimalformative. În studiul prezent malformații asociate au fost identificate la 34% dintre pacenții din lotul 1 și 25 % dintre pacienții din lotul 2.
6. Dintre factorii de risc pentru malformație cardiacă, cel mai frecvent au fost identificați:
 - a. Existența unui alt copil cu malformație de cord în familie
 - b. Infecții materne de tract genital
 - c. Boli metabolice ale mamei
7. Diagnosticul fetal de malformație congenitală de cord critică se asociază, atât la nivel mondial, cât și în studiul prezent, cu o creștere a procentului de nașteri programate (82% în studiul prezent) în centre terțiare (88,5% în studiul prezent) și prematuritate ușoară, fără influențe semnificative ale prematurității asupra evoluției postnatale.

8. In cazul pacienților cu transpoziție de mari vase, importanța diagnosticului prenatal este considerabilă întrucât aceștia pot necesita (pe lângă măsuri de terapie intensivă și inițierea tratamentului cu prostaglandină) efectuarea unei septostomii de urgență. În acest sens, nou născutul cu transpoziție beneficiază în mod esențial de nașterea într-un centru terțiar, cu personal specializat în acest tip de intervenții salvatoare de viață.
9. Beneficiul principal al diagnosticului prenatal de malformație cardiacă severă constă în scăderea mortalității preoperatorii prin instituirea rapidă a tratamentului cu Prostaglandină și, în unele cazuri, suport ventilator și inotrop.
10. Fenomenele de insuficiență respiratorie cu necesitate de suport ventilator invaziv s-au înregistrat mai frecvent la pacienții diagnosticați postnatal, în procent de 75% față de 48% la cei diagnosticați prenatal, datele fiind concordante cu cele publicate în literatură unde sunt raportate mai multe cazuri cu necesitate de suport ventilator în rândul pacienților diagnosticați postnatal.
11. Suportul inotrop prin administrare i.v. de medicamente cu efect inotrop pozitiv pentru insuficiența cardiacă a fost necesar la 41% dintre pacienții diagnosticați prenatal și la 66% dintre pacienții diagnosticați postnatal. Studiile publicate până acum, pe loturi asemănătoare, raportează deasemenea mai frecvent, necesitatea suportului inotrop la pacienții diagnosticați postnatal.
12. La nivel mondial, ultimele studii relevă mortalitate globală egală la pacienții diagnosticați prenatal și cei diagnosticați postanatal cu malformații congenitale cardiace, dar în cadrul acestor studii, diagnosticul postnatal a fost stabilit în primele 48 ore postnatal. Creșterea mortalității la pacienții diagnosticați postnatal din cadrul acestui studiu este secundară creșterii mortalității pacienților diagnosticați tardiv, după 72 de ore de viață sau chiar după externarea din maternitate.
13. Diagnosticul postnatal precoce în malformațiile congenitale cardiace critice, optim în primele 48-72 ore de viață, oferă un prognostic comparabil cu al nou-născuților diagnosticați prenatal.
14. Vârsta medie a pacienților la momentul intervenției chirurgicale, în cadrul acestui studiu, a fost de 14 zile pentru pacienții diagnosticați prenatal și 25 de zile pentru pacienții diagnosticați postnatal, fiind mai crescută față de datele publicate în studiile din SUA unde raportările se situează între 4-11.4 zile, pentru același tip de pacienți cu

malformații congenitale cardiace critice. Principalii factori care au determinat întârzierea momentului chirurgical la pacienții studiați au fost:

- a. Imposibilitatea realizării intervenției chirurgicale la noi în țară,
 - b. Necesitatea transportului aerian asistat medical,
 - c. Diagnosticul postnatal tardiv,
 - d. Prezența infecțiilor care au necesitat tratament antibiotic preoperator prelungit.
15. Diagnosticul prenatal sau postnatal precoce ameliorează prognosticul și pentru pacienții cu displazie severă de valvă tricuspidă, tip Ebstein sau non Ebstein, care în studiul prezent nu au necesitat intervenție chirurgicală, doar tratament de terapie intensivă, cu menținerea permeabilității ductului arterial prin tratament cu Prostaglandină în perioada imediat postnatală. Ulterior, după scăderea presiunilor arteriale pulmonare, s-a scăzut progresiv doza până la întrerupere. Evoluția a fost favorabilă pentru toți pacienții cu acest tip de patologie incluși în studiu, fără necesitate de intervenție chirurgicală până la finalizarea studiului.
16. Malformațiile tip Tetralogie Fallot cu agenezie de ramuri de arteră pulmonară sau cord stâng hipoplazic cu atrezie de aortă nu au avut beneficii în urma diagnosticului prenatal sau postnatal precoce, fiind considerate fără soluție chirurgicală, au primit doar tratament paliativ. Prognosticul acestor malformații este foarte rezervat la nivel mondial.
17. Impactul psihosocial al diagnosticului prenatal s-a obiectivat, în cadrul acestui studiu, prin faptul că familiile care au beneficiat de consiliere medicală prenatal, carora li s-au explicat etapele chirurgicale și soluțiile pentru malformația copilului, și-au asumat responsabilitatea îngrijirii copiilor postnatal:
- a. Pentru pacienții diagnosticați prenatal - nu s-a înregistrat niciun caz de abandon;
 - b. Pentru pacienții diagnosticați postnatal - au existat 3 cazuri de abandon și 4 cazuri de colaborare dificilă cu familia, aceștia refuzând implicarea în demersurile necesare intervenției chirurgicale ceea ce a condus la temporizare suplimentară a intervenției. Deși diagnosticul s-a realizat în primele 72 de ore pentru 2 cazuri și între 72 ore până la externarea din maternitate pentru celelalte 5 cazuri, complicațiile ulterioare au fost similare cu lotul diagnosticat după externarea din maternitate din cauza temporizării momentului chirurgical.

18. Prin studiul prezent dar și prin majoritatea s-a demonstrat beneficiul diagnosticului prenatal pentru prognosticul pacienților cu malformații congenitale de cord critice, astfel că introducerea ecocardiografiei fetale ca metodă de screening prenatal ar putea îmbunătăți semnificativ evoluția și prognosticul acestor pacienți.
19. La nivel national se impune introducerea unui protocol pentru direcționarea nașterilor copiilor diagnosticați antenatal cât și a nou-născuților diagnosticați postnatal cu malformații cardiace critice către un centru terțiar care poate asigura tot suportul necesar pentru acești pacienți. Deasemenea, este foarte importantă implementarea unui program de pregătire a specialiștilor obstetricieni, radiologi, cardiologi, neonatologi din toate zonele țării astfel încât aceștia să dobândească competența necesară diagnosticării atât prenatale (obstetricieni, radiologi, cardiologi) cât și postnatale precoce (cardiologi, neonatologi) a malformațiilor cardiace severe/complexe.

Bibliografie selectivă

1. Allen, Hugh D, David J. Driscoll, Robert E. Shaddy, and Timothy F. Feltes. Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult. , 2013, pag.1097-1147
2. Lim A, Moran P, Kontou M, et al. P20 Impact on mode of delivery and early neonatal outcomes following fetal diagnosis of life-threatening congenital heart disease in the North east of England. Heart 2016;102:A11.
3. American Institute of Ultrasound in Medicine. American Institute of Ultrasound in Medicine; Laurel: 2010 Clinical safety. Official statement.
4. Nicolae, Georgiana; Filip, Cristina; Diaconu, Adriana; Nicolescu, Alin; Arion, Constantin, Postnatal implications for prenatal diagnosed tetralogy of fallot, Romanian Journal of Medical Practice. 2016, Vol. 11 Issue 3, p264-312. 8p
5. Usman Hasnie, Ammar Hasnie, Lori Erickson, Julie Weiner, Tara Swanson. Does Delivery Site Matter? Comparing Infants with Major Congenital Heart Defects Delivered at a Free-Standing Children's Hospital to Infants Transferred for Postnatal Care. UMKC Health Sciences Student Research Summit
6. David E. Fixler, Ping Xu, Wendy N. Nembhard, Mary K. Ethen, Mark A. Canfield. Age at Referral and Mortality From Critical Congenital Heart Disease. Pediatrics Jun 2014, peds.2013-2895; DOI: 10.1542/peds.2013-2895
7. Rodica Togănel, Anca Sglimbea, Cristina Blesneac, Iolanda Muntean, Liliana Gozar, Amalia Făgărășan, Horațiu Suciu. Particularități epidemiologice și terapeutice ale malformațiilor cardiace critice - experiența unui singur centru. AMT, vol II, nr. 1, 2011, pag. 68
8. Landis BJ, Levey A, Levasseur SM, et al. Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease and Birth Outcomes. Pediatric cardiology. 2013;34(3):597-605. doi:10.1007/s00246-012-0504-4.

9. Colaco Sylvia Michael, Karande Tanuja, Bobhate Prashant Raviprakash, Jiyani Rashmi, Rao Suresh G, Kulkarni Snehal. Neonates with critical congenital heart defects: Impact of fetal diagnosis on immediate and short-term outcomes. *Annals of Pediatric Cardiology*, 2017 Vol. 10 Issue Number: 2, Pag. 126-130
10. Eckersley LSL, Parry E, Finucane K et al. Timing of diagnosis affects mortality in critical congenital heart disease. *Arch. Dis. Child.* 101, 516–520, 2016.
11. Mellander M. Perinatal management, counselling and outcome of fetuses with congenital heart disease. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10:586–593.
12. Fountain-Dommer RR, Bradley SM, Atz AM, Stroud MR, Forbus GA, Shirali GS. Outcome following, and impact of, prenatal identification of the candidates for the Norwood procedure. *Cardiol Young.* 2004 Feb; 14(1):32–8.
13. McGovern E, Sands AJ. Perinatal Management of Major Congenital Heart Disease. *The Ulster Medical Journal.* 2014;83(3):135-139.