

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DEL
SÍNDROME DE HOLT – ORAM.
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. JOSUÉ NEHEMIÁS CAUICH SEGOVIA

ASESORES

DR. JUAN E. CALDERÓN COLMENERO

DR. ALFONSO BUENDÍA HERNÁNDEZ

MÉXICO, D.F.

MMVIII



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DEL SÍNDROME DE HOLT – ORAM. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. ALFONSO BUENDÍA HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

DR. JUAN E. CALDERÓN COLMENERO
DR. ALFONSO BUENDÍA HERNÁNDEZ
ASESORES DE TESIS

DEDICATORIAS

A Dios, por todo lo que soy, y todo lo que seré. Siempre ha estado a mi lado.

A mis padres: Elda María y Nehemías, por haberme enseñado el camino en que se debe andar y su apoyo incondicional para lograr mis metas.

A mi novia: Ana Laura, por su amor, cariño y apoyo invaluable en esta nueva etapa de mi vida; la mejor que he vivido. Por caminar a mi lado...

A mis hermanos: David, Rossana, Guillermo, Pedro Pablo, por su apoyo y motivación durante toda mi vida.

A mis sobrinos: David y Ángel por ser las pequeñas almas que le dan más alegría a la familia.

A mi familia cercana: Pedro y Socorro, Lorenzo y Laureana, Pedro, Rafael y Ana María, Edilberto y Paula, Margarita, Emmanuel, Irving y Brayam, por sus consejos y convivencia que nutren mi vida.

A Carlett, por su inigualable amistad, que me ha dado otra perspectiva de las cosas.

A mis asesores: Dr. Juan Calderón Colmenero, Dr. Alfonso Buendía Hernández que me apoyaron en la realización de esta empresa, la paciencia y motivación para su finalización.

A mis maestros: Dr. Antonio Juanico Enríquez, Dra. Emilia Patiño Bahena, Dr. José Antonio García Montes, Dr. Javier Figueroa Solano, Dr. Luis Muñoz Castellanos, Dr. Antonio Razo Pinete, Dr. Julio Erdmenger Orellana, Dra. Clara Vázquez Antona, que me apoyaron en mi formación cardiológica pediátrica así como sus consejos para mi desarrollo profesional posterior.

A mis amigos cercanos (Francisco, Martín, Antonio, Georgina) y distantes (Kikey, Glendy, Abigail), los que siguen llenando mi vida de alegría; y los que ya no están, que dejaron momentos maravillosos de cuando se cruzaron en mi camino.

ÍNDICE DE MATERIAS

I.	ABREVIATURAS.....	5
II.	RESUMEN ESTRUCTURADO.....	6
III.	ANTECEDENTES.....	8
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
V.	JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS.....	17
VI.	OBJETIVOS.....	18
VII.	CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	18
VIII.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	20
IX.	MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	22
X.	DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	23
XI.	CALIDAD METODOLÓGICA.....	25
XII.	RESULTADOS.....	26
XIII.	ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA.....	29
XIV.	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES	
	Implicaciones para la práctica clínica.....	33
	Implicaciones para la investigación.....	34
XV.	AGRADECIMIENTOS.....	34
XVI.	POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	34
XVII.	FUENTES DE FINANCIAMIENTO.....	35
XVIII.	REFERENCIAS	
	Literatura citada.....	36
	Artículos incluidos en esta revisión.....	39
	Artículos excluidos en esta revisión.....	41
XIX.	TABLAS	
	1. Características de los estudios incluidos: Nivel 9.....	44
	2. Características de los estudios incluidos: Nivel 10.....	47
	3. Características de los estudios excluidos.....	49

XX.	OTRAS TABLAS	
	4. Alteraciones estructurales cardíacas.....	50
	5. Alteraciones en la conducción cardíaca.....	52
	6. Métodos diagnósticos empleados.....	53
	7. Alteraciones de las extremidades superiores.....	54
XXI.	GRÁFICAS	
	I. Alteraciones estructurales cardíacas.....	56
	II. Alteraciones en la conducción cardíaca.....	57
	III. Métodos diagnósticos empleados.....	58
	IV. Alteraciones de las extremidades superiores.....	59
XXII.	CUADROS	
	1. Clasificación de la evidencia científica.....	60
	2. Niveles de calidad de la evidencia científica.....	60
	3. Idoneidad de las recomendaciones.....	60
XXIII.	DEFINICIONES.....	61

SÍNDROME DE HOLT - ORAM. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

I. ABREVIATURAS

ADN:	Acido desoxirribonucleico.
ASDAB:	Arteria subclavia derecha aberrante.
AT:	Atresia tricuspídea.
BAV:	Bloqueo atrioventricular.
BRDHH:	Bloqueo de rama derecha del haz de His.
CAVP:	Conexión anómala de venas pulmonares.
CIA:	Comunicación interatrial.
CIV:	Comunicación interventricular.
CMR:	Cardiomiopatía restrictiva.
Co Ao:	Coartación aórtica.
DSAV:	Defecto septal atrioventricular.
ECOTT:	Ecocardiograma transtorácico.
ECG:	Electrocardiograma.
EMG:	Electromiografía.
EVA:	Estenosis valvular aórtica.
FCG:	Fonocardiograma.
FISH:	Hibridación in situ por inmunofluorescencia.
FO:	Foramen oval permeable.
FSP:	Fístula sistémico pulmonar.
HAP:	Hipertensión arterial pulmonar.
ICC:	Insuficiencia cardiaca congestiva.
MCP:	Marcapaso.
OS:	Ostium secundum.
PCA:	Conducto arterioso permeable.
RMN:	Resonancia magnética nuclear.
SHO:	Síndrome de Holt – Oram.
TA:	Tronco arterioso.
VCG:	Vectocardiograma.
VCSIP:	Vena cava superior izquierda persistente.
VIH:	Ventrículo izquierdo hipoplásico.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DEL SÍNDROME DE HOLT - ORAM. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

II. RESUMEN ESTRUCTURADO

ANTECEDENTES

El síndrome de Holt - Oram (SHO) es el síndrome corazón mano más común. Descrito por primera vez en 1960 por Mary Clayton Holt y Samuel Oram. Está caracterizado por malformaciones de extremidades superiores que involucran al radio, los huesos del carpo y/o una historia familiar de cardiopatías congénitas del tipo de defectos septales, y/o enfermedades de la conducción cardiaca. Desde entonces a la fecha hay varias publicaciones, la mayoría de ellas son reportes de casos, en las cuales se hace mención del cuadro clínico, así como de los hallazgos radiológicos y cardiovasculares, pero no existe una base de datos en paciente pediátricos sobre esta enfermedad.

OBJETIVOS

Conocer las diferentes manifestaciones cardiovasculares y métodos diagnósticos empleados en el SHO, reportadas en la literatura mundial.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Los estudios elegibles se identificaron mediante búsquedas en: Pub Med, LILACS, Science, Cochrane, MEDLINE, Imbiomed, Artemisa, Scielo, CENIDSP hasta el 20 de noviembre de 2007. Las palabras claves utilizadas fueron Holt - Oram, Syndrome, cardiac, limbs, arrhythmias. Límites: humans, childrens. No se aplicó restricción de idioma, ni año de publicación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Todos los estudios del síndrome de Holt – Oram realizados en pacientes pediátricos, independientemente del diseño del estudio, excepto artículos de revisión simple.

RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se evaluó la calidad metodológica de los estudios elegibles. Las variables de interés fueron elegidas a conveniencia y son: alteraciones estructurales y de la conducción cardíaca; los métodos diagnósticos utilizados y las alteraciones de las extremidades superiores. Además, se evaluaron las características de los estudios como: autores, año de realización, año de publicación, país, diseño, características de la población. Se evaluó la calidad metodológica de los estudios con STROBE.

RESULTADOS PRINCIPALES

La estrategia de búsqueda antes descrita encontró 47 estudios utilizando las palabras clave y los límites en la estrategia de búsqueda. Un revisor evaluó las citas para su inclusión siguiendo los criterios establecidos. Se identificaron 27 como potencialmente elegibles, sin embargo, 8 de ellos no pudieron localizarse. De la estrategia de búsqueda utilizada 20 estudios no cumplían con los criterios de elegibilidad de esta revisión.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El síndrome de Holt – Oram, es una entidad poco frecuente, de referencia a centros de atención médica de tercer nivel. Etiológicamente se debe a una mutación del gen TBX-5 localizado en el cromosoma 12q24.1. El cariotipo no aporta información diagnóstica. En relación a las alteraciones estructurales cardíacas, las más frecuentes son: defectos septales interatriales, interventriculares, conducto arterioso permeable; las alteraciones de la conducción cardíaca más frecuentes reportadas son complicaciones postquirúrgicas del tipo de bloqueo atrioventricular completo y disfunción del nodo sinusal. En cuanto a las alteraciones de extremidades superiores las más habituales son: afección bilateral, asimétrica, con ausencia o hipoplasia de pulgar, radio y de metacarpo correspondiente. El diagnóstico es clínico y paraclínico, de abordaje interdisciplinario. Es necesario realizar más estudios de mayor calidad metodológica.

III. ANTECEDENTES.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

El síndrome de Holt–Oram (SHO) fue descrito por primera vez en 1960 por Mary Clayton Holt y Samuel Oram, quienes observaron en miembros de cuatro generaciones de una familia, cardiopatías estructurales septales y arritmias asociadas a anomalías congénitas del pulgar. Este síndrome ha sido referido como displasia cardio-digital y síndrome corazón-mano tipo I. ¹

El SHO esta caracterizado por malformaciones de extremidades superiores que involucran al radio, región tenar o de los huesos del carpo y/o una historia familiar de cardiopatías congénitas, del tipo de defectos septales interatriales e interventriculares y/o enfermedades de la conducción cardiaca ¹.

Prevalencia

El SHO es el síndrome corazón mano más común. Csaba et al estiman, según datos limitados, que este síndrome se presenta en 1/100, 000 nacidos vivos ¹. Se ha reportado en muchos países del mundo, en individuos con variaciones étnicas y raciales ^{2,3}.

Etiología

El síndrome de Holt - Oram (OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man, 142 900) presenta una herencia autosómica dominante (AD), con penetrancia del 100%. El 60 al 70% de los pacientes tiene el antecedente familiar de este síndrome y 30 al 40% tienen una mutación de novo; sin embargo, en una serie se reportó hasta un 85%. En 1996 se identificó como único responsable del SHO al gen TBX-5 (OMIM, 601 620), localizado en la región cromosómica 12q24.1, sin que pueda descartarse una posible heterogeneidad del locus genético ^{1,4-10}. No hay otros fenotipos asociados a la mutación del gen TBX-5 ¹¹.

El gen TBX-5, es un gen de 47 kb que consta de 9 exones y presenta el 97% de homología con el correspondiente TBX-5 de ratón ⁴, el cual regula factores de transcripción expresado e implicado en la formación de las extremidades superiores, así como en la isomerización, división y la morfogénesis cardiaca, con lo cual es probable que las mutaciones capaces de modificar la estructura y la función del gen alteren el desarrollo de dichos órganos. La proteína codificada resultante tiene 518 aminoácidos y contiene un dominio T-Box de unión al ácido desoxirribonucleico (ADN) entre los exones 3 y 7, formado por 180 aminoácidos ⁴,
12 .

Se han reportado hasta el momento 55 mutaciones de este gen ⁴. Las mutaciones en la secuencia de ADN 5' del gen T-box están asociados a defectos cardiacos importantes. Las mutaciones de la región 3' del gen T-box están relacionados con defectos de las extremidades. Cabe mencionar que el genotipo no parece predecir el curso hemodinámico asociado con algún defecto septal cardiaco específico ^{5, 13}.

Criterios clínicos diagnósticos

Puede ser establecido clínicamente. Los criterios diagnósticos han sido validados mediante pruebas de biología molecular ¹⁴. Los individuos invariablemente tienen:

Malformaciones de extremidades superiores que involucran al radio, región tenar y huesos del carpo. Las malformaciones tienen expresión variable dentro de una misma familia, y pueden ser unilateral, bilateral/simétrico o bilateral/asimétrico. Puede existir desde trífalangia, ausencia de pulgar (es) hasta la focomelia, así como presentaciones intermedias del desarrollo anormal óseos. Otras malformaciones incluyen: alteraciones en la longitud del brazo causada por hipo o aplasia del radio, fusión o anomalías del desarrollo del carpo y la región tenar, oposición anormal del pulgar, alteraciones en la pronación y supinación del antebrazo; limitaciones en los movimientos de la articulación del codo; alteraciones de los huesos del carpo identificadas por estudios de radiografías antero-posterior

(AP) de la mano afectada. Estas anomalías son más marcadas en las extremidades superiores izquierdas que en las derechas^{5, 15-17}.

Una historia personal y/o familiar de cardiopatías congénitas. Basson et al, reportan hasta un 75% de cardiopatías congénitas en individuos con SHO¹⁵. Las malformaciones más comunes son: defectos septales interatriales del tipo del ostium secundum y defectos septales interventriculares especialmente de la porción trabecular. Son variables en número, tamaño y localización. Los defectos interatriales pueden ser partes de un atrio único y estar asociados a isomerismo, así como presentarse como defectos aislados o como parte de defectos cardiacos complejos^{5, 7, 9, 10, 18, 19}. Las malformaciones tronco-conales no son comunes y pueden ser causados por otros defectos congénitos²⁰.

Arritmias cardiacas. Los pacientes con SHO con o sin cardiopatías congénitas, tienen riesgo de arritmias. Aunque los individuos pueden presentar al nacimiento bradicardia sinusal o bloqueo atrioventricular (BAV) de primer grado, el BAV puede progresar a ser bloqueo cardiaco completo con o sin fibrilación auricular²⁰.

El SHO puede ser excluido en pacientes con malformaciones congénitas en las siguientes estructuras u órganos: afección cubital aislada, renales, vertebrales, craneofaciales, auditivas (sordera o malformaciones del pabellón auricular), extremidades inferiores, anales u oculares²⁰.

Historia Natural

El SHO tiene variación interindividual y depende ampliamente de la gravedad de las malformaciones cardiacas congénitas. Las complicaciones potenciales, las cuales pueden amenazar la vida deben ser reconocidas y tratadas apropiadamente. Algunas de ellas incluyen: insuficiencia cardiaca (ICC), hipertensión arterial pulmonar (HAP), bloqueo cardiaco completo, fibrilación auricular. Las alteraciones de la conducción cardiaca pueden ser progresivas.

Algunos individuos con malformaciones cardíacas congénitas pueden requerir cirugía temprana para reparar los defectos septales o un procedimiento paliativo^{10, 20, 21}.

Diagnóstico Diferencial:

Las siguientes afecciones congénitas pueden ser consideradas en el diagnóstico diferencial del SHO: anomalías del cúbito, de extremidades inferiores, renales, sistema genitourinario, vertebrales, craneofaciales, auditivas u oculares^{12, 22, 23}.

Enfermedades Autosómicas Dominantes

Trastornos relacionados con el gen SALL4. Incluye al síndrome de Okihiro (Duane-radial ray syndrome) y al AROS (Acro/Renal/Ocular Syndrome). El síndrome de Okihiro puede en algunos casos, ser diferenciado del SHO por las alteraciones oculares, auditivas y renales. El AROS esta caracterizado por malformaciones radiales, renales (ectopia, riñón en herradura, reflujo vesico ureteral, divertículo vesical), coloboma ocular y anomalía de Duane. Otras características clínicas: hipoacusia sensorio neural y de la conducción²⁴⁻²⁷.

Síndrome de Ulnar-mamario (SUM). Causado por mutaciones en otro gen contiguo, TBX-3, que como el gen TBX-5, esta localizado en 12q24.1. El SUM involucra alteraciones cubitales, polidactilia postaxial. La hipoplasia del pezón y de las mamas así como pubertad retrasada también puede ser observada. Las malformaciones cardíacas aunque no son frecuentes también han sido reportadas. El SUM puede ser diagnosticado clínicamente ó usando pruebas de genética molecular^{28, 29}.

Síndrome de Townes-Brocks (STB). Referido como síndrome con afección renal, auditiva, anal y radial. Es causado por una mutación en el gen SALL1, localizado en 16q12.1. Puede ser diagnosticado empleando pruebas de biología molecular. Este síndrome presenta algunas características de la asociación VACTERL^{20, 30}.

Síndrome de corazón mano tipo II (Tabatznik). Braquidactilia tipo D, con extremidades superiores cortas, ausencia de apófisis estiloides del cúbito, arritmias del tipo de taquicardia supraventricular. No hay alteración genética identificada. Los pacientes pueden tener dismorfias faciales y retraso mental leves.^{20, 31}.

Síndrome de corazón mano tipo III. Braquidactilia tipo C (acortamiento de la falange media), los pies están típicamente afectados. También presentan alteraciones de la conducción interventricular y síndrome de seno enfermo. No hay aún alteración genética identificada^{20, 32}.

Síndrome de braquidactilia de huesos largos. Caracterizado por una elongación simétrica de los huesos distales, frecuentemente asociado con braquidactilia, clinodactilia, clavículas cortas y pectum excavatum. Ocasionalmente puede ocurrir acortamiento rizomélico. Las arritmias cardiacas también son frecuentes. Sin alteración genética identificada hasta el momento^{20, 33}.

Existe otro trastorno, posiblemente sea un nuevo síndrome corazón mano, aun sin nombre específico, con afección sobre todo de los pies. Es una enfermedad de la conducción cardiaca familiar, progresiva con afección del nodo sinusal y del atrioventricular, con presentación en el adulto que debuta con muerte súbita, cardiomiopatía dilatada y braquidactilia²⁰.

Alteraciones Autosómicas Recesivas

Anemia de Fanconi (AF). Causado por una mutación en 1 de los 13 genes responsables. El 60 al 75% de los pacientes afectados pueden presentar un amplio espectro de anormalidades físicas. Esta caracterizada por una falla temprana de la médula ósea, y/o leucemia mieloide, microcefalia y talla baja, alteraciones de las extremidades como ausencia del pulgar y brazos. La AF es diagnosticada usando

métodos de detección de aberraciones cromosómicas celulares (rupturas, rearreglos, inversiones) ³⁴.

Síndrome de trombocitopenia radio ausentes (TRA). Caracterizado por ausencia bilateral del radio y trombocitopenia; los pulgares están siempre presentes. Otros hallazgos hematológicos, neurológicos y de extremidades inferiores diferencian al TRA del SHO ³⁵.

Etiología Cromosómica

Síndrome de DiGeorge (delección 22q11.2). Está caracterizado por un amplio rango de hallazgos que incluyen cardiopatías congénitas (74% de los pacientes), principalmente tronco conales, y otras características no vistas en SHO como: anomalías palatinas (69%), trastorno de aprendizaje (70–90%), inmunodeficiencia (77%). Alrededor del 6% tienen anomalías de extremidades superiores, incluyendo polidactilia pre y postaxial. La delección del cromosoma 22q11.2 se identifica realizando hibridación *in situ* por inmunofluorescencia (FISH). El 5% de estos pacientes tienen una prueba de FISH negativa ³⁶.

Trastornos de Causa Desconocida

VACTERL. Acrónimo para denominar defectos vertebrales, atresia anal, malformaciones cardíacas, fístula traqueo-esofágica, anomalías renales y alteraciones de las extremidades ²⁰.

Exposición a Teratógenos.

Talidomida. La exposición durante el embarazo pone al feto en riesgo de defectos marcados de las extremidades tanto superiores como inferiores, defectos cardíacos estructurales y malformaciones en otros sistemas no observados en SHO tales como: renales, auditivos, gastrointestinales y craneofaciales ^{14, 37}.

Valproato. La exposición particularmente durante el primer trimestre, lleva al feto a un riesgo mayor de defectos cardíacos congénitos que pueden también ser vistos

en SHO; sin embargo, existen otras anomalías como polidactilia, espina bífida entre otras, las cuales no son características de éste síndrome ^{14, 38}.

Métodos Diagnósticos Paraclínicos

El diagnóstico de SHO está sustentado en criterios clínicos establecidos y puede ser confirmado mediante pruebas de biología molecular ¹².

Las pruebas indicadas para el abordaje son: radiografías de extremidades, para determinar formas clínicas y subclínicas de las malformaciones de las extremidades superiores; radiografía de tórax, para evidenciar las alteraciones tales como cardiomegalia, dilatación de cavidades, pedículo vascular, vasculatura pulmonar; electrocardiograma (ECG) para documentar las alteraciones de la conducción cardíaca; estudio hemodinámico, cateterismo cardíaco que puede ser diagnóstico y/o terapéutico según el caso ²⁰.

El ECG está indicado en todos los individuos; el monitoreo Holter se puede realizar anualmente en los pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca conocida, y el ecocardiograma transtorácico (ECOTT) para seguimiento de los defectos cardíacos y determinar aspectos hemodinámicos ²⁰.

Pruebas de genética molecular. Están indicadas como pruebas diagnósticas confirmatorias y para diagnóstico prenatal ¹⁴. Las mutaciones detectadas pueden ser alteraciones en la secuencia y deleciones de TBX-5; para la primera se realizan análisis de secuencia y escaneo de mutaciones, con tasa de detección para los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de SHO de >70% y para la segunda, análisis de deleción/duplicación con tasa de detección <1% ²⁰.

De forma prenatal con un equipo de alta resolución se pueden detectar las malformaciones de extremidades hasta en un 50% ^{39, 40}. Sin embargo, un ultrasonido obstétrico (USG) normal no descarta la posibilidad de SHO en los fetos

²⁰. Se pueden realizar pruebas prenatales de biología molecular, las cuales están indicadas en familias con diagnóstico de mutaciones en SHO para confirmar los hallazgos del USG. Se realizan a las 15-18 semanas de gestación, por fecha de última menstruación tomando en cuenta el 1er día del último periodo menstrual o por determinación ecográfica, mediante análisis de ADN de células tomadas por amniocentesis, o a las 10-12 semanas tomando una muestra de las vellosidades coriónicas ²⁰.

MANEJO

El tratamiento de las manifestaciones es individualizado e implica manejo de un equipo multidisciplinario que incluya el seguimiento de las especialidades de genética, cardiología, ortopedia, rehabilitación y de cirugía de mano ²⁰.

El manejo por cardiología es determinar la necesidad de antiarrítmicos y/o tratamiento quirúrgico correctiva o paliativo, o en su defecto, seguimiento clínico. Los pacientes con bloqueo cardíaco completo requieren de marcapaso (MCP) cardíaco ²⁰.

El manejo por ortopedia es determinar la necesidad de manejo quirúrgico para mejorar la función de las extremidades, con apoyo posterior de la terapia física u ocupacional según el caso. Los pacientes con acortamientos importantes podrían ser beneficiados con el empleo de prótesis ²⁰.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SHO es el síndrome corazón mano más común. Csaba et al estiman, según datos limitados, que este síndrome se presenta en 1/100,000 nacidos vivos ¹.

El SHO esta caracterizado por defectos de extremidades superiores, cardiopatías congénitas y alteraciones de la conducción cardiaca.

El SHO es una patología cardiaca que se ha estudiado poco. En nuestro Instituto se han visto pacientes con este diagnóstico, sin embargo, a la fecha el nivel de evidencia reportado en la edad pediátrica tiene la más baja calificación en la gradación científica pues son, en su mayoría, reportes de casos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

P: En niños, con SHO.

I: ¿Cuál es el cuadro clínico? (manifestaciones cardiovasculares: alteraciones estructurales y de la conducción cardiaca, alteraciones de las extremidades superiores).

C: ¿Cuáles son las estrategias y procedimientos?

O: ¿Cuáles estudios tienen mayor utilidad diagnóstica?

V. JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS

El Síndrome de Holt-Oram es el síndrome corazón mano más común. Datos limitados estiman que ocurre en 1/100,000 nacidos vivos. El SHO ha sido reportado en muchos países del mundo, en individuos con variaciones raciales y étnicas. En México no hay datos en cuanto a prevalencia.

El Instituto Nacional de Cardiología, “Ignacio Chávez” es un centro de atención médica para la referencia de padecimientos cardiovasculares de la infancia y su misión es proporcionar atención cardiovascular de alta especialidad con calidad a la población abierta y realizar investigación de vanguardia con rigor metodológico en el campo de la cardiología.

El SHO es un padecimiento para referencia a estos centros de atención, sin embargo, no hay una base de datos sobre esta enfermedad que marque un precedente sobre esta entidad en particular.

La finalidad que se persigue es describir la variabilidad clínica reportada en la literatura de las diversas formas de presentación del SHO. Además, los productos finales de este trabajo son: publicación de la revisión sistemática en una revista y trabajo de diplomación de un residente de cardiología pediátrica.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer las diferentes manifestaciones cardiovasculares y métodos diagnósticos en el SHO, reportadas en la literatura mundial.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Primarios:

Conocer las manifestaciones cardiovasculares del SHO

Alteraciones estructurales cardíacas.

Alteraciones de la conducción cardíaca.

Secundarios:

Conocer los métodos diagnósticos empleados para el diagnóstico de SHO.

Conocer las alteraciones de extremidades superiores.

Documentar la afección familiar sindrómica.

Documentar el estudio molecular.

VII. CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipo de Estudios:

Todos los estudios, excepto artículos de revisión simple.

Tipos de Participantes:

Criterios de Selección

Pacientes en edad pediátrica (0–18 años) con SHO.

Los criterios para el diagnóstico de SHO deben incluir lo siguiente:

1. Malformaciones de extremidades superiores que involucren al radio, región tenar y huesos del carpo.
2. Historia personal y/o familiar de cardiopatías congénitas.
3. Trastornos de la conducción cardiaca.

Criterios de Inclusión:

Todos los estudios con información clínica cardiovascular y métodos diagnósticos utilizados sin restricción de idioma ni año de publicación.

Criterios de Exclusión:

1. Artículos con estudios generacionales en los cuales no se proporcione la edad de los pacientes.
2. Reportes o series de casos con información incompleta.

Tipo de Medidas de Resultados

Medidas de Resultados Primarias:

- (1) Alteraciones estructurales cardiacas. Cardiopatías congénitas demostrables por clínica y estudios de gabinete.
- (2) Alteraciones de la conducción cardiaca. Trastornos de la conducción demostrables mediante el ECG.

Medidas de Resultados Secundarias:

- (1) Métodos diagnósticos empleados. Pruebas diagnósticas que permiten llegar al diagnóstico del SHO.
- (2) Alteraciones de extremidades superiores. Alteraciones clínicas y/o paraclínicas que demuestran afección ósea compatible con el SHO.
- (3) Antecedente familiar.
- (4) Biología molecular. Realización de pruebas moleculares para el diagnóstico mutacional del gen TBX-5.

VIII. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los estudios elegibles se identificaron mediante búsquedas en: Pub Med, LILACS, Science, Cochrane, MEDLINE, Imbiomed, Artemisa, Scielo, CENIDSP hasta el 20 de noviembre de 2007. Las palabras claves utilizadas fueron: Holt - Oram, Syndrome, cardiac, limbs, arrhythmias. Límites: humanos, childrens. No se aplicó ninguna restricción de idioma ni publicación.

Pubmed: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pubmed>) con las palabras clave:

Holt Oram syndrome (HOS): 284 artículos

HOS limits: All Child: 0 – 18 years, humans: 125 artículos

HOS, AND cardiac, limits: All Child: 0 – 18 years, humans: 38 artículos

HOS AND cardiac, malformation, limits: All Child: 0-18 years, humans: 21 artículos

HOS AND cardiac, malformation, limbs, limits: All Child: 0 – 18 years, humans:
21 artículos

HOS AND cardiac, malformation, limbs, arrhythmias, limits: All Child: 0–18 years, humans:
5 artículos

Lilacs, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (desde 1982 a noviembre de 2007) (<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=e>):

Holt Oram syndrome: 9 artículos

Holt Oram syndrome, limits: All Child: 0 – 18 years, humans: 8 artículos

Science

(http://www.sciencemag.org/cgi/search?src=hw&site_area=sci&fulltext=&search_submit.x=7&search_submit.y=7):

Holt Oram syndrome (all of these words): 8 artículos

Holt Oram syndrome, limits: All Child: 0 – 18 years, humans: 0 artículos

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

De igual forma se revisaron: el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL), *The Cochrane Library* (<http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>),

Holt Oram syndrome: 0 artículos

MEDLINE (desde 1966 a noviembre de 2007) Literatura Internacional en Ciencias de la Salud (<http://www.bvs.br/php/index.php?lang=es>)

Holt Oram syndrome: 108 artículos

Holt Oram syndrome, limits: All Child: 0 – 18 years, humans: 5 artículos

Imbiomed (<http://www.imbiomed.com/1/1/catalogo.html>) 0 artículos

Artemisa (<http://www.artemisa.org.mx>), 0 artículos

Scielo, Scientific Electronic Library Online
(<http://www.scielo.cl/cgi-bin/wxis.exe/iah>), 0 artículos

CENIDSP, Centro de Información para Decisiones en Salud Pública
(<http://www.insp.mx/portal/centros/cenids/cenids-index.html>) 0 artículos

IX. MÉTODOS DE REVISIÓN.

En este estudio se realizó una revisión definida por los autores en la que las variables de interés fueron elegidas a conveniencia.

Existen diferentes métodos para una revisión, entre las cuales tenemos la revisión por pares, las listas de evaluación de la calidad metodológica de los estudios, como son CONSORT que se aplica a ensayos clínicos aleatorizados y STROBE que se aplica para estudios observacionales. De tal forma que el método principal del análisis fue cualitativo, que incluyó conclusiones basadas en los patrones de los resultados identificados en los estudios incluidos.

Para los estudios incluidos, se elaboró un formulario de extracción que facilitaba su obtención utilizando formularios estándar relacionados con las características del estudio, la calidad metodológica y las medidas de resultado.

Características del estudio. Autores, lugar de publicación, fecha de publicación, características de la población, número de participantes, tratamientos empleados para las medidas de resultados primarias. El principal objetivo de estos datos era explicar la heterogeneidad clínica de los estudios incluidos, independientemente del análisis de los resultados.

Resultados de los estudios incluidos respecto a cada una de las medidas de resultado principales indicadas en el tema de la revisión. Para las medidas de resultados nominales se expresaron en porcentajes, y se evaluó la calidad metodológica de los estudios observacionales con STROBE.

X. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda antes descrita encontró 47 estudios utilizando las palabras clave y los límites en la estrategia de búsqueda. El tesista evaluó las citas para su inclusión, basándose en el texto completo del resumen o del artículo, siguiendo los criterios establecidos. Se identificaron 27 como potencialmente elegibles, sin embargo, 8 de ellos infructuosamente no pudieron localizarse. De la estrategia de búsqueda utilizada, 20 estudios no cumplían con los criterios de elegibilidad de esta revisión.

Estudios Incluidos

Solo 19 artículos cumplieron los criterios de selección.

Todos los artículos incluidos fueron reportes o de casos.

Araujo FR 1983, Arcia O 2004, Ashby DW 1969, Bartolomei B 1987, Bennhangen RG 1998, Bhandari B 1978, Cheng TO 1987, Fernández García LM 2006, Glausser TA 1989, Gondres RA 2000, Gruenauer-Kloevekorn C 2003, Ito M 1975, Lee ML 2005, Letts RM 1976, Marcus RH 1985, Rainer WG 1972, Silver W 1972, Sletten LJ 1996, Smets K 2005. Ver tabla 1 y 2.

Dos estudios (Cheng TO 1987, Bhandari B 1978), no documentaron si presentaba el paciente alteraciones estructurales cardiacas, con referencia a un total de 2 pacientes.

Siete estudios (Smets K 2005, Lee ML 2005, Bennhangen RG 1998, Sletten LJ 1996, Letts RM 1976, Silver W 1972, Gruenauer-Kloevekorn C 2003) no documentan si los pacientes presentaban alteraciones de la conducción cardiaca, con referencia a un total de 11 pacientes.

Todos los estudios documentaron las características clínicas y/o paraclínicas de las alteraciones de extremidades superiores.

Estudios Excluidos

Allanson JE 2003, Balestrazzi P 1979, Basson CT 1994, Basson CT 1999, Benson DW 1996, Cachat F 1999, Centa A 1965, Ching YH 2005, Frota Filho José Dario 1999, Gruenauer-Kloevekorn C 2005, Gudinchet F 1992, He J 2006, Koishizawa T 1995, Muller LM 1985, Newburry-Ecob RA 1996, Penne D 1997, Reamon-Buettner SM 2004, Sonel B 2002, Weber M 1997, Wu JM 1991. Ver tabla 3.

ESTUDIOS NO ENCONTRADOS

Coronel J 1999, Ferriols Gil EJ 1981, Gonzalez Espinosa C 1982, Ogur G 1998, Pérez AS 1992, Rassi S 1988, Ruzić B 1981, Smith AT 1979. Ver tabla 3.

Fecha de publicaciones.

Los estudios empleados en esta revisión se publicaron desde 1969 hasta el 2006.

Países de las publicaciones.

Los países de los estudios utilizados en esta revisión son: Bélgica, Taiwán, Estados Unidos de Norte América, Sudáfrica, India, Canadá, Japón, Venezuela, Cuba, Alemania, España, Brasil.

Participantes.

Pacientes desde la etapa de recién nacido hasta los 18 años.

Número de pacientes.

Están incluidos en esta revisión: N = 30 pacientes (13 masculinos y 17 femeninos).

Medidas de resultados.

Ninguno de los estudios examinó con precisión las mismas medidas de resultados.

XI. CALIDAD METODOLÓGICA

Se evaluó cada artículo de acuerdo con el diseño del mismo según la escala de clasificación o gradación de la evidencia científica formulada inicialmente en 1979 por la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination y adaptada con posterioridad por el mismo grupo, y por la U.S. Preventive Services Task Force; y según la clasificación propuesta por The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) en función del rigor científico de los diferentes diseños para los estudios descriptivos, observacionales. Ver tabla 1 y 2, cuadro 1 y 2.

Todos los estudios incluidos eran reportes o series de casos y por lo tanto sin importante nivel de evidencia. Todos los estudios poseían un riesgo potencial de sesgo de detección por la naturaleza del diseño de la investigación. Los detalles de estos posibles problemas de sesgo de detección se presentan en las secciones de características de los estudios incluidos. Ver limitaciones de los estudios de las tablas 1 y 2.

XII. RESULTADOS

La estrategia de búsqueda antes descrita encontró 47 estudios utilizando las palabras clave y los límites en la estrategia de búsqueda. El tesista evaluó las citas para su inclusión siguiendo los criterios establecidos. Se identificaron 27 como potencialmente elegibles, sin embargo, 8 de ellos no pudieron localizarse. De la estrategia de búsqueda utilizada 20 estudios no cumplían con los criterios de elegibilidad de esta revisión.

Todos los artículos incluidos (19 estudios) fueron reportes o series de casos. En el que 12 estudios eran nivel 9 (Arcia O 2004, Ashby DW 1969, Bennhangen RG 1998, Cheng TO 1987, Glausser TA 1989, Gruenauer-Kloevekorn C 2003, Ito M 1975, Letts RM 1976, Marcus RH 1985, Rainer WG 1972, Silver W 1972, Sletten LJ 1996) y 7 estudios de nivel 10 (Araujo FR 1983, Bartolomei B 1987, Bhandari B 1978, Fernández García LM 2006, Gondres RA 2000, Lee ML 2005, Smets K 2005) de la gradación de la evidencia científica.

Medidas de resultados primarias.

(1) **ALTERACIONES ESTRUCTURALES CARDIACAS.** Ver tabla 4 y gráfica I.

En 2 estudios no se menciona abordaje cardiovascular (N=2/30 pacientes). De los 28 restantes se reportaron alteraciones en el 86% (N= 24/28). De estos 24 pacientes con patología cardiovascular se reporta lo siguiente:

Comunicación interatrial (CIA): afección aislada en el 45% (N=11/24) y la mitad de los casos era del tipo ostium secundum, de tamaño y extensión variables.

Comunicación interventricular (CIV): afección aislada en el 33% (N=8/24), de tamaño y número de defectos variables.

CIA + CIV: afección en el 25% (N= 6/24).

Conducto arterioso permeable (PCA): aunque depende de la edad del paciente y de la complejidad de la cardiopatía, se reportó en un 29% (N=7/24).

Defecto septal atrioventricular (DSAV), coartación aórtica (Co Ao), HAP: afección en el 12.5% (N=3/24) cada uno de ellos.

Ventrículo izquierdo hipoplásico: afección en el 8% (N=2/24).

Otras: conexión anómala de venas pulmonares (CAVP), estenosis valvular aórtica (EVA), patología mitral, atresia tricuspídea, tronco arterioso (TA) se reportaron en el 4% (N=1/24) de los casos cada uno.

Vasculares: vena cava superior izquierda persistente con drenaje al seno coronario con dilatación secundaria en el 21% (5/24), arteria subclavia derecha aberrante (ASDAB) en un caso.

(2) **ALTERACIONES EN LA CONDUCCIÓN CARDÍACA.** Ver tabla 5 y gráfica II:

En el 37% (N= 11/30) de los pacientes no se documentó esta variable. 8 pacientes presentaron alguna alteración y en 11 mediante el abordaje se descartó esta variable.

Dependiendo de la patología estructural se reportan alteraciones en cuanto amplitud y voltaje, sobrecarga hemodinámica, y otras alteraciones inespecíficas.

BAV de 1er grado en el 25% (N= 2/8); BAV completo en el 37% (N=3/8) como complicación quirúrgica principalmente.

Disfunción del nodo sinusal en el 37% (N=3/8) con ritmo nodal, bigeminismo,

Otras arritmias o de conducción: bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH) y taquicardia supraventricular en el 12.5% (N=1/8) cada uno.

Medidas de resultado secundarias.

(1) **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.** Ver tabla 6 y gráfica III.

Radiografías de extremidades superiores en el 100% (N=30/30) de los casos; tórax (no se documentó en todos los casos pero se infiere por los hallazgos), ECG en el 50% (N=15/30) de los casos (en el restante no se documenta) ECOTT en el 57% (N=17/30), cateterismo cardíaco en el 60% (N=18/30) de los pacientes.

En un paciente se realizó estudio histopatológico post-mortem.

Otras pruebas realizadas: vectocardiograma (VCG), fonocardiograma (FCG), electromiografía (EMG), estudio histopatológico, cariotipo y FISH como complementación diagnóstica.

(2) ALTERACIONES DE EXTREMIDADES SUPERIORES. Ver tabla 7 y gráfica IV:

Todos los pacientes presentaron alguna alteración, predominantemente bilateral en el 83% (N=25/30) de los casos.

Falanges: afección en todos los pacientes (N=30/30) con ausencia o hipoplasia del pulgar, trifalangia, clinodactilia.

Metacarpo: afección en el 26 % (N= 8/30) con ausencia de 1er metacarpiano.

Carpo: afección en el 13% (N= 4/30) con huesos fusionados o incompletos.

Radio: afección en el 18% (N=18/30) con ausencia o hipoplasia del radio.

Húmero: afección en el 3% (N=1/30) con hipoplasia bilateral.

Deltoides: afección en el 13% (N=4/30) con hipoplasia de la región del hombro.

Sindactilia: afección en el 13% (N=4/30).

Focomelia: afección en el 10% (N=3/30).

Otras: afección en el 53% (N=14/30) con hiperflexión manos; cúbito angulado, corto; doble articulación de codo; hipotonía muscular secundaria; pectus carinatum o excavatum; agenesia de músculos pectorales.

(3) ANTECEDENTE FAMILIAR.

Se reporta afección familiar en el 70% (N=21/30) de los casos. En el 20% de los casos no se documentó si existía afección familiar. En el 10% de los restantes se descartó esta variable.

(4) BIOLOGÍA MOLECULAR.

Se realizó pruebas de detección de mutaciones específicas para el SHO en el 7% (N = 2/30) de los casos, resultando positivas.

XIII. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA.

En esta revisión se informa el resultado de 30 pacientes de 19 estudios incluidos los cuales fueron reportes o series de casos.

La calidad metodológica de los 19 estudios incluidos fue de los más bajos en la gradación de la evidencia científica. El número de pacientes reclutados fue pequeño. En total 30 pacientes estuvieron disponibles para el análisis de toda la revisión. De los estudios más amplios, con un total de 16 pacientes, revisados fue el de Ito M 1975, sin embargo, se excluyeron a 14 pacientes por no documentar la edades de los pacientes para su análisis.

Para las Medidas de Resultados Primarias.

Alteraciones estructurales cardíacas. Basson et al, reportan hasta un 75% de cardiopatías congénitas en individuos con SHO. En la revisión se detectó hasta en el 86% de los pacientes. Las malformaciones más comunes son defectos septales interatriales del tipo del ostium secundum y defectos interventriculares, las cuales también se presentaron en los pacientes de esta revisión; de igual forma fueron variables en número, tamaño y localización. No se analizó ningún caso con atrio único, ni isomerismo. En esta revisión se presentaron 6 casos con defectos septales aislados, tanto CIA (Rainer WG 1972, Gondres RA 2000, Gruenauer-Kloevekorn C 2003) y CIV (Marcus RH 1985, Silver W 1972, Letts RM 1976) en la misma proporción. Otros individuos presentaron defectos cardíacos complejos.

Solo un paciente presentó defecto septal atrioventricular asociado a TA (Arcia O 2004), la cual esta última no es común en SHO.

Alteraciones de la conducción cardíaca. Solo un paciente presentó BRDHH incompleto al nacimiento (Gondres RA 2000). Algunos pacientes presentaron otros tipos de alteraciones: como disfunción del nodo sinusal (Cheng TO 1987, Araujo FR 1983), bigeminismo (Ashby DW 1969) y 2 con BAV de 1er grado (Cheng TO 1987,

Araujo 1983). A 3 pacientes se les colocó MCP por presentar BAV completo (Bennhangen RG 1998, Glausser TA 1989, Cheng TO 1987), de ellos solo un caso lo requirió de forma no quirúrgica (Cheng TO 1987). Cabe mencionar que los pacientes con SHO con o sin cardiopatías congénitas, tienen riesgo de arritmias y tienden a ser progresivas a través de los años, de allí que los pacientes adultos presentan mayor incidencia de arritmias, aunque estas alteraciones también están relacionadas con el tipo de cardiopatía estructural.

Para las Medidas de Resultados Secundarias.

Métodos diagnósticos. Las pruebas indicadas para el abordaje son: radiografías de extremidades, de tórax; ECG, el cual no se menciona su empleo como método diagnóstico en la mitad de los paciente analizados, constituyendo una limitante para el estudio (Smets K 2005, Lee ML 2005, Bennhangen RG 1998, Sletten LJ 1996, Letts RM 1976, Silver W 1972, Gruenauer-Kloevekorn C 2003). Tanto el ECOTT como el cateterismo tienen el potencial sesgo del operador. En los casos que no se realizó ECOTT (N= 15/30), el 85% de estos pacientes el abordaje diagnóstico se realizó con cateterismo cardiaco (Cheng TO 1987, Letts RM 1976, Silver W 1972, Rainer WG 1972, Ashby DW 1969, Araujo 1983). Esto puede explicarse dado que el origen del ECOTT se remonta a mediados de la década de los 50, en el modo M y no es hasta los últimos años de la década de 1970 en que se empieza el empleo de la ecocardiografía Doppler bidimensional en los centros hospitalarios a nivel mundial ⁴¹.

En 3 pacientes no se realizaron métodos diagnósticos del tipo de ECOTT y/o cateterismo cardiaco, debido a que el paciente no aceptó la realización del procedimiento (Cheng TO 1987, Bhandari B 1978, Gruenauer-Kloevekorn C 2003).

En un paciente se realizó estudio histopatológico post-mortem (Glausser TA 1989) confirmando los diagnósticos.

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

Alteraciones de extremidades superiores. Se ha establecido que las malformaciones tienen expresión variable dentro de una misma familia, y puede ser unilateral, bilateral/simétrico o bilateral/asimétrico. En la revisión predominó la afección bilateral en un 83% de los casos, y en su mayoría asimétrico. El 100% presentó afección de las falanges, desde trifalangia, ausencia de pulgares, hasta la focomelia, esta última en un 10% (Bennhangen RG 1998, Cheng TO 1987).

Otras malformaciones incluyen: alteraciones en la longitud del brazo causada por hipo o aplasia del radio, fusión o anomalías del desarrollo del carpo, oposición anormal del pulgar, alteraciones en la pronación y supinación del antebrazo; limitaciones en los movimientos de la articulación del codo; alteraciones de los huesos del carpo identificados por estudios de radiografías AP de la mano afectada. Las cuales se presentaron en la mitad de los pacientes de la revisión.

Poznanski et al, demostraron que las anomalías del carpo son más específicas para el diagnóstico de SHO que las alteraciones de los pulgares. Estas alteraciones estuvieron presentes en 4 pacientes (Cheng TO 1987, Ashby DW 1969).

Estas afecciones son más marcadas en las extremidades superiores izquierdas que en las derechas, aspecto que también ocurrió en esta revisión.

Antecedente familiar. Se reportó 2 casos de ausencia de afección sindromática familiar (Bennhangen RG 1998, Fernández García LM 2006), con detección de una mutación de novo en el último estudio. Se ha documentado que el 60 al 70% tiene el antecedente familiar de este síndrome, lo cual también ocurrió en esta revisión, y el 30-40% tienen una mutación de novo (Taosheng Huang, MD 2002); sin embargo, en una serie se reportó hasta un 85% de mutaciones (Csaba et al 1991). Estos datos dependen de la serie analizada, aunque estos últimos estudios mencionados no cumplieron los criterios de inclusión para la revisión.

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

Biología molecular. Dos estudios reportan estudios de biología molecular (Gruenauer-Kloevekorn C 2003, Fernández García LM 2006). El primero comenta la mutación Y136X, y el segundo, la mutación G756A. Se han reportado hasta el momento 55 mutaciones de este gen.

Cabe mencionar que en 3 pacientes (Silver W 1972) se mencionan malformaciones: intestinales, renales y anorrectales. En estos pacientes se compararon los hallazgos clínicos con otros síndromes tales como trisomía 13, 15, 16 y 18, síndrome de Down, Turner, XXXXX, XXXXY, Ellis van Creveld, Marchesani y Marfán, los cuales se descartaron.

XIV. CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

1. El síndrome de Holt – Oram es una entidad poco frecuente, de referencia a centros de atención médica de tercer nivel.
2. La etiología es una mutación del gen TBX-5. El cariotipo no aporta información diagnóstica.
3. Los estudios reportan una adecuada descripción de las manifestaciones clínicas de las extremidades superiores; sin embargo, en relación a la detección y manejo de las alteraciones estructurales y de la conducción cardiaca algunos estudios tenían limitaciones asociados a la infraestructura hospitalaria.
4. Las alteraciones estructurales cardiacas más frecuentes son: cardiopatías congénitas del tipo de las comunicaciones interatriales, interventriculares, conducto arterioso persistente.
5. Las alteraciones de la conducción cardiaca más frecuentes son: complicaciones quirúrgicas del tipo de bloqueo atrioventricular completo y disfunción del nodo sinusal. Sin embargo, también se presentan otras alteraciones no asociadas a procedimientos quirúrgicos.
6. Las alteraciones de extremidades superiores más frecuentes son: afección bilateral, asimétrica, con ausencia o hipoplasia de radio, ausencia de pulgar y de metacarpo correspondiente.
7. El diagnóstico es clínico y paraclínico, de abordaje interdisciplinario.
8. Se sugiere como método de evaluación para el diagnóstico la utilización de radiografía de extremidades superiores, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, cateterismo cardiaco según cada caso.
9. El tratamiento cardiovascular depende de la gravedad y complejidad de las alteraciones encontradas.
10. Se requiere de consejería genética y estudios generacionales.

IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

La cantidad de trabajos publicados en la edad pediátrica son en su mayoría reportes de casos, por lo que es necesario realizar estudios con mayor calidad metodológica para fundamentar con mayor peso el nivel de evidencia de la información científica.

Es necesario realizar estudios en población nacional para conocer nuestra prevalencia o la frecuencia en los centros de atención de tercer.

Los centros de tercer nivel de atención deberían, dependiendo de su infraestructura, realizar en los pacientes con SHO la determinación de alteraciones del gen TBX-5, en el que a la fecha se han reportado hasta 55 mutaciones.

XV. AGRADECIMIENTOS

A la Alma Mater, Facultad Autónoma de Yucatán, por iniciarme en el mundo de la medicina.

Al Instituto Nacional de Pediatría, por encausarme a amar mi vocación y brindarme un espacio para mi desarrollo profesional.

Al departamento de Cardiología Pediátrica del Instituto Nacional de Cardiología, “Ignacio Chávez” por proporcionarme el espacio para mi crecimiento en el área cardiovascular y enseñarme a brindar atención médica de calidad, cuidando siempre la dignidad, el bienestar y la calidez al enfermo durante el proceso de la misma.

XVI. POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno de los autores de los artículos revisados refiere haber recibido, subvención económica relacionada a su proyecto.

El desarrollo de esta revisión no conllevó algún beneficio económico.

El tesista esta realizando la especialidad en cardiología pediátrica y no está recibiendo ninguna de ayuda económica por esta revisión.

De igual forma el tutor no está recibiendo ayuda alguna económica por esta revisión de la literatura.

XVII. FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los recursos necesarios para llevar a cabo la realización de la presente tesis se basa principalmente en recursos de papelería y fuentes de información, todas ellas cubiertas por el autor.

XVIII. REFERENCIAS

LITERATURA CITADA

1. Csaba E, Marta V, Endre C. Holt-Oram syndrome. *Orv Hetil* 1991; 132:73-8.
2. Boehme DH, Shotar AO. A complex deformity of appendicular skeleton and shoulder with congenital heart disease in three generations of a Jordanian family. *Clin Genet* 1989; 36:442-50.
3. Yang J, Hu D, Xia J, Yang Y, Ying B, Hu J, Zhou X. Three novel TBX-5 mutations in Chinese patients with Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 92:237-40.
4. Fernández García LM, P Lapunzina Badía, A Delicado Navarro, A Sharif, G Cross, MA Mori Álvarez, de Torres Pérez hidalgo ML, Palomares M, García Sánchez P, García-Guereta L, López I. Síndrome de Holt – Oram: caracterización de una nueva mutación. *Anales de Pediatría (Barc)* 2006; 64 (6): 578 – 582.
5. Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, Weissman B, Poznanski AK, Traill TA, Seidman JG, Seidman CE. The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome) *N Engl J Med* 1994; 330:885-91.
6. Sahn DJ, Goldberg SJ, Allen HD, Canale JM. Cross-sectional echocardiographic imaging of supracardiac total anomalous pulmonary venous drainage to a vertical vein in a patient with Holt-Oram syndrome. *Chest* 1981; 79:113-5.
7. Glauser TA, Zackai E, Weinberg P, Clancy R. Holt-Oram syndrome associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Clin Genet* 1989; 36:69-72.
8. Wu JM, Young ML, Wang TR, Lin SJ, Chang JK, Wei J. Unusual cardiac malformations in Holt-Oram syndrome: report of two cases. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1991; 32:100-4.
9. Koishizawa T, Hayashi N, Tadokoro M, Nonaka T, Fujiki T, Fujikura T, Tonari K, Sasagawa N, Honda K, Ikeda K, et al. [A case report of the radical correction of a truncus arteriosus and peripheral pulmonary stenosis in association with Holt-Oram syndrome] *Kyobu Geka* 1995; 48:133-6.
10. Sletten LJ, Pierpont ME. Variation in severity of cardiac disease in Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 65:128-32.
11. Reamon-Buettner SM, Borlak J. TBX-5 mutations in non-Holt-Oram syndrome malformed hearts. *Hum Mutat.* 2004 Jul; 24 (1): 104.
12. Bressan MC, McDermott DA, Spencer RH, Basson CT. TBX-5 genetic testing validates strict clinical criteria for Holt-Oram syndrome. *Circulation* 2003; 108(Suppl 4):358, A1675.
13. Brassington AM, Sung SS, Toydemir RM, Le T, Roeder AD, Rutherford AE, Whitby FG, Jorde LB, Bamshad MJ. Expressivity of Holt-Oram syndrome is not predicted by TBX-5 genotype. *Am J Hum Genet.* 2003. 73:74-85.
14. McDermott DA, Bressan MC, He J, Lee JS, Aftimos S, Brueckner M, Gilbert F, Graham GE, Hannibal MC, Innis JW, et al. TBX-5 genetic testing validates strict clinical criteria for Holt-Oram syndrome. *Pediatr Res.* 2005. 58:981-6.

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

15. Holt M, Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J* 1960; 22:236-42.
16. Basson CT, Huang T, Lin RC, Bachinsky DR, Weremowicz S, Vaglio A, Bruzzone R, Quadrelli R, Lerone M, Romeo G, Silengo M, Pereira A, Krieger J, Mesquita SF, Kamisago M, Morton CC, Pierpont ME, Muller CW, Seidman JG, Seidman CE. Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:2919-24.
17. Poznanski AK, Gall JC Jr, Stern AM. Skeletal manifestations of the Holt-Oram syndrome. *Radiology* 1970; 94:45-53.
18. Sahn DJ, Goldberg SJ, Allen HD, Canale JM. Cross-sectional echocardiographic imaging of supracardiac total anomalous pulmonary venous drainage to a vertical vein in a patient with Holt-Oram syndrome. *Chest*. 1981. 79:113-5.
19. Wu JM, Young ML, Wang TR, Lin SJ, Chang JK, Wei J. Unusual cardiac malformations in Holt-Oram syndrome: report of two cases. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1991. 32:100-4
20. Mc Dermott, DA, Basson CT, Holt – Oram Syndrome. En: *Gene Reviews*. 2004. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?indexed=google&rid=gene.chapter.hos>.
21. Smith AT, Sack GH Jr, Taylor GJ. Holt-Oram syndrome. *J Pediatr* 1979; 95:538-43.
22. Newbury-Ecob RA, Leanage R, Raeburn JA, Young ID. Holt-Oram syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet* 1996; 33:300-7.
23. Allanson JE, Newbury-Ecob RA. Holt-Oram syndrome: is there a "face"? *Am J Med Genet* 2003; 118: 314-8.
24. Okihiro MM, Tasaki T, Nakano KK, Bennett BK. Duane syndrome and congenital upper-limb anomalies. A familial occurrence. *Arch Neurol* 1977; 34:174-9.
25. Al-Baradie R, Yamada K, St Hilaire C, Chan WM, Andrews C, McIntosh N, Nakano M, Martonyi EJ, Raymond WR, Okumura S, Okihiro MM, Engle EC. Duane radial ray syndrome (Okihiro syndrome) maps to 20q13 and results from mutations in SALL4, a new member of the SAL family. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1195-9.
26. Kohlhase J, Heinrich M, Schubert L, Liebers M, Kispert A, Laccione F, Turnpenny P, Winter RM, Reardon W. Okihiro syndrome is caused by SALL4 mutations. *Hum Mol Genet* 2002; 11:2979-87.
27. Kohlhase J, Schubert L, Liebers M, Rauch A, Becker K, Mohammed SN, Newbury-Ecob R, Reardon W. Mutations at the SALL4 locus on chromosome 20 result in a range of clinically overlapping phenotypes, including Okihiro syndrome, Holt-Oram syndrome, acro-renal-ocular syndrome, and patients previously reported to represent thalidomide embryopathy. *J Med Genet* 2003; 40:473-8.
28. Bamshad M, Lin RC, Law DJ, Watkins WC, Krakowiak PA, Moore ME, Franceschini P, Lala R, Holmes LB, Gebuhr TC, Bruneau BG, Schinzel A, Seidman JG, Seidman CE, Jorde LB. Mutations in human TBX3 alter limb, apocrine and genital development in ulnar-mammary syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 311-5.
29. Bamshad M, Le T, Watkins WS, Dixon ME, Kramer BE, Roeder AD, Carey JC, Root S, Schinzel A, Van Maldergem L, Gardner RJ, Lin RC, Seidman CE, Seidman JG, Wallerstein R, Moran E, Sutphen R, Campbell CE, Jorde LB. The spectrum of mutations in TBX3: Genotype/Phenotype relationship in ulnar-mammary syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1550-62.

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

30. Kohlhase J. SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome and related disorders. *Hum Mutat* 2000; 16:460-6.
31. Silengo MC, Biagioli M, Guala A, Lopez-Bell G, Lala R. Heart-hand syndrome II. A report of Tabatznik syndrome with new findings. *Clin Genet* 1990; 38:105-13.
32. Ruiz de la Fuente S, Prieto F. Heart-hand syndrome. III. A new syndrome in three generations. *Hum Genet* 1980; 55:43-7.
33. Hollister DW, Hollister WG. The "long-thumb" brachydactyly syndrome. *Am J Med Genet* 1981; 8:5-16.
34. Taniguchi T. Fanconi anemia. *Gene Reviews* (serial online) 2008 mar [Citado 01 julio 2008]; 1 (1): [30 pantallas]. Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&partid=1401>
35. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A, Ancliff PJ, Brunner HG, Verschuuren-Bemelmans CC, Vernon E, Brown KW, Newbury-Ecob RA. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet* 2002; 39:876-81.
36. Mc Donald DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. In: *Gene Reviews*. 2005. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?indexed=google&rid=gene.chapter>.
37. Matthews SJ, McCoy C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clin Ther*. 2003. 25:342-95.
38. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*. 2005. 64:961-5.
39. Tongsong T, Chanprapaph P. Prenatal sonographic diagnosis of Holt-Oram syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2000. 28:98-100.
40. Sepulveda W, Enriquez G, Martinez JL, Mejia R. Holt-Oram syndrome: contribution of prenatal 3-dimensional sonography in an index case. *J Ultrasound Med*. 2004. 23:983-7.
41. Feigenbaum H. Historia de la ecocardiografía en: Feigenbaum H, Argstrong W, Ryan T, editores. *Ecocardiografía*. 6ª ed. Madrid, España: Panamericana; 2007. P. 1– 5.
42. Jovell AJ, Navarro MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 740-743.
43. IQB. Diccionario ilustrado de términos médicos. [serial online] 2006 [Citado 2 oct 2007]. Disponible en: URL: www.iqb.es/diccio/a/as.htm.
44. Attie F, Zabal C, Buendía A. *Cardiología Pediátrica. Diagnóstico y tratamiento*. Méx (D.F): Panamericana; 1993.
45. Muñoz CL, Anderson R, Attie F, Díaz GG. La secuencia diagnóstica de las cardiopatías congénitas. *Arch Inst Cardiol Méx* 1982; 52: 69 – 78.

REFERENCIAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

Araujo FR 1983

Araujo FR, Alves PM, Carakushanky G, Maranhao E, Silva JA. Holt-Oram syndrome with patency of the common AV canal, complete form. Report of a case. *Arq Bras Cardiol.* 1983; 40 (6): 397-402.

Arcia O 2004

Arcia Orlando, Mata CD, Ramos PA, Romero G. Síndrome cardio-digital (Holt-Oram). A propósito de un caso. *Maternidad Concepción Palacios, Caracas. Rev Obstet Ginecol Venez* 2004; 64 (1): 33-37.

Ashby DW 1969

Ashby DW, Chadha JS, Henderson CB. Associated skeletal and cardiac abnormalities: the Holt-Oram syndrome. *Q J Med.* 1969; 38(151):267-76.

Bartolomei B 1987

Bartolomei B, Eng GD. The Holt-Oram syndrome: a case presentation and review of management parameters. *Arch Phys Med Rehabil.* 1987; 68(1):41-5.

Bennhangen RG 1998

Bennhangen RG, Menahem, S, Holt Oram syndrome and multiple ventricular septal defect; an association suggesting a possible genetic marker?. *Cardiol Young.* 1998; 8 (1): 128-3.

Bhandari B 1978

Bhandari B, Sharda B. Holt-Oram syndrome: cardiac limb syndrome. *Indian Pediatr.* 1978 ;15(9):785-6

Cheng TO 1987

Cheng TO. Holt-Oram syndrome in a Puerto Rican family-case reports. *Angiology.* 1987 ;38(12):896-902.

Fernández García LM 2006

Fernández García LM, Lapunzina P, Delicado A, Sharif A, Cross G, Mori MA, de Torres Perezhidalgo ML, Palomares M, García Sánchez P, García-Guereta L, López Pajares I. Síndrome de Holt – Oram: caracterización de una nueva mutación. *Anales de Pediatría.* 2006; 64 (6): 578 – 582.

Glausser TA 1989

Glausser TA, Zackai E, Weinberg P, Clancy R. Holt-Oram syndrome associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Clin Genet* 1989; 36 (1): 69-72.

Gondres RA 2000

Gondres RA, Flebes D, Rondón OG, Melo MV. Síndrome de Holt y Oram. Presentación de un caso. *Rev Cubana Ortop Traumatol* 2000; 14 (1-2): 56-61.

Gruenauer-Kloevekorn C 2003

Gruenauer-Kloevekorn C, Reichel MB, Duncker GI, Froster UG. Holt-Oram syndrome: a new mutation in the TBX5 gene in two unrelated families. *Ann Genet.* 2003; 46 (1):19-23.

Ito M 1975

Ito M, Misawa T, Fujino M, Ito S, Fukumoto T. A family of Holt-Oram syndrome. *Jpn Heart J.* 1975; 16(4):480-7.

Lee ML 2005

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

Lee ML, Tsao LY, Wang YM. Interventional cardiac catheterization for the coartation of aortic arch and patent ductus arterioisus in 3 - days- old neonate with the Holt- Oram syndrome. *Int J Cardiol.* 2005; 101 (3): 503-5.

Letts RM 1976

Letts RM, Chudley AE, Cumming G, Shokier MH. The upper limb-cardiovascular syndrome, (Holt-Oram syndrome). *Clin Orthop Relat Res.* 1976;(116):149-54.

Marcus RH 1985

Marcus RH, Marcus BD, Levin SE. The upper limb-cardiovascular syndrome (Holt-Oram Syndrome) in a South African family. *S Afr Med J.*1985; 67 (25): 1013-4.

Rainer WG 1972

Rainer WG, Sadler TR Jr, Dirks DW, Swan H. .Holt-Oram syndrome. Surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972; 63(3):478-81.

Silver W 1972

Silver W, Steier M, Schwartz O, Zeichner MB. The Holt-Oram syndrome with previously undescribed associated anomalies. *Am J Dis Child.* 1972;124(6):911-4.

Sletten LJ 1996

Sletten LJ, Pierpont Me. Variation in severity of cardiac disease in Holt-Oram syndrome. *Am J. Med Genet.* 1996; 65 (2): 128-32.

Smets K 2005

Smets K, Mortier G, Zecic A. Perinatal/neonatal case presentation: unexpected severe respiratory insufficiency in a newborn with Holt Oram Syndrome. *J Perinatol.* 2005; 25 (11):745 -6.

REFERENCIA DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

Allanson JE 2003

Allanson JE, Newbury-Ecob RA. Holt-Oram syndrome: is there a "face"? Am J Med Genet A. 2003 1; 118 (4): 314-8.

Balestrazzi P 1979

Balestrazzi P, Alù C, Gambelli G, Fasanelli S, Naccarato A, Straniscia MG. Phenotype variability of the Holt-Oram/syndrome. Identification of unusual skeletal and cardiac malformations. Minerva Pediatr. 1979;31(4):275-82.

Basson CT 1994

Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, Weissman B, et al. The clinical and genetic spectrum of the Holt Oram syndrome (heart-hand syndrome). N Engl J Med. 1994; 330 (13): 885-91.

Basson CT 1999

Basson CT, Huang T, Lin RC, et al. Different TBX5 interactions in heart and limbs defined by Holt Oram syndrome mutations. Proc Natl Acad Sci, USA. 1999; 96 (6) 2919-24.

Benson DW 1996

Benson DW, Basson CT, MacRae CA. New understandings in the genetics of congenital heart disease. Curr Opin Pediatr. 1996; 8 (5): 505-11.

Cachat F 1999

Cachat F, Rapatsalahy A, Sekarski N, et al. Three different types of atrial septal defects in the same family. Arch Mal Coeur Vaiss. 1999; 92 (5): 667-9.

Centa A 1965

Centa A, Rasore-Quartino A. The "digito-cardiac" malformative syndrome (Holt-Oram): genetic forms and phenocopy. Probable teratogenic action of antiepileptic drugs. Pathologica. 1965; 57(853):227-32.

Ching YH 2005

Ching YH, Ghosh TK, Cross SJ, et al. Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect. Nat Genet 2005; 37 (4): 423-8.

Frota Filho José Dario 1999

Frota Filho JD, Pereira W, Leiria LL, Vallenias M, Leães P E., Blacher C, et al . Holt-Oram syndrome revisited. Two patients in the same family. Arq. Bras. Cardiol. 1999; 73(5): 432-434.

Gruenauer-Kloevekorn C 2005

Gruenauer-Kloevekorn C, Reichel MB, Duncker GI, Froster UG. Molecular genetic and ocular findings in patients with Holt-Oram syndrome. Ophthalmic Genet. 2005; 26(1):1-8.

Gudinchet F 1992

Gudinchet F, Naggar L, Ginalsdim JM, Dutoit M, Schnyder P. Magnetic resonance imaging of no traumatic shoulder instability in children. Skeletal Radiol 1992; 21(1):19-21.

He J 2006

He J, McDermott DA, Song Y, Gilbert F, Kligman I, Basson CT. Preimplantation genetic diagnosis of human congenital heart malformation and Holt-Oram syndrome. Am J Med Genet A; 126(1):93-8,

2004 Apr 1.

Koishizawa T 1995

Koishizawa T, Hayashi N, Tadokoro M, Nonaka T, Fujiki T, Fujikura T, Tonari K, Sasagawa N, Honda K, Ikeda K, et al. A case report of the radical correction of a truncus arteriosus and peripheral pulmonary stenosis in association with Holt-Oram syndrome. *Kyobu Geka*. 1995; 48(2):133-6.

Muller LM 1985

Muller LM, de Jong G, Van Heerden KM. The antenatal ultrasonographic detection of the Holt-Oram syndrome. *S Afr Med J*. 1985;68 (5):313-5.

Newburry-Ecob RA 1996

Newburry-Ecob RA, Leanage R, Raeburn JA, Young ID. Holt-Oram syndrome: a clinic genetic study. *J Med Genet*. 1996; 33 (4): 300-7.

Penne D 1997

Penne D, Delanote G, Breyssem L, Frijns JP, Smet MH, Baert AL. The Holt-Oram syndrome: radiological approach. *J Belge Radiol*. 1997; 80(3):118-9.

Reamon-Buettner SM 2004

Reamon-Buettner SM, Borlak J. TBX5 mutations in non – Holt-Oram syndrome malformed hearts. *Hum Mutat*. 2004; 24 (1): 104.

Sonel B 2002

Sonel B, Senbil N, Yavus Gurer YK, Evcik D. Cavanagh's syndrome (congenital thenar hypoplasia). *J Child Neurol*. 2002; 17 (1): 51-4.

Weber M 1997

Weber M, Wenz W, van Riel A, Kaufmann A, Graf J. The Holt-Oram syndrome. Review of the literature and current orthopedic treatment concepts. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1997; 135(4):368-75.

Wu JM 1991

Wu JM, Young ML, Wang TR, Lin SJ, Chang JK, Wei J. Unusual cardiac malformations in Holt-Oram syndrome: report of two cases. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1991; 32(2):100-4.

REFERENCIAS NO ENCONTRADAS

Coronel J 1999

Coronel J, Astigarra N, Herreros M. Síndrome de Holt-Oram. *Pediatr (Asunción)* 1999; 26 (1): 38-40.

Ferriols Gil EJ 1981

Ferriols Gil EJ, Fayos Soler JL, Elorza Arizmendi J, Alvarez Angel V. Holt-Oram syndrome. Presentation of two cases. *An Esp Pediatr.* 1981; 15(4):378-82.

González Espinosa C 1982

Gonzalez Espinosa C, Artiles Perez L, Garcia Baez M, Otero Gómez A, García Miranda JL. Holt-Oram syndrome with chromosomopathy. *An Esp Pediatr.* 1982; 16(1):77-81.

Ogur G 1998

Ogur G, Gül D, Lenk MK, Imirzalioglu N, Alpay F, Ogur E. Variable clinical expression of Holt-Oram syndrome in three generations. *Turk J Pediatr.* 1998; 40(4):613-8.

Pérez AS 1992

Pérez AS, Amilachwari, M. Holt-Oram Syndrome: Report of a 5 cases. *Av. Cardiol* 1992;12 (2): 62-8.

Rassi S 1988

Rassi S, Damasceno F. Holt-Oram syndrome: a case report. *Rev Goiana Med.*1988; 34 (1/2): 47-9.

Ruzić B 1981

Ruzić B, Bosnar B, Beleznyay O. An unusual type of congenital heart disease associated with the Holt-Oram-syndrome. *Radiologe.* 1981; 21(6):296-9.

Smith AT 1979

Smith AT; Sack GH; Taylor GJ. Holt-Oram syndrome. *J Pediatr* 1979; 95(4): 538-43.

XIX. TABLAS

TABLA 1. RESUMEN DE LA LITERATURA SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS: NIVEL 9									
Estudio/ País	Diseño de estudio	Participantes	Características clínicas	Alteraciones clínicas asociadas	Métodos diagnósticos	Resultados	Evolución/ Tratamiento	Limitaciones del Estudio	Nivel de EVI
Arcia O, 2004 Venezuela	Serie de casos	N = 1. Se excluyó a 4 pacientes por > 18 años	RN Masculino	Hidronefrosis bilateral, pie equino-varo izquierdo.	Rx de extremidades, tórax, ECG, ECOTT, cariotipo	DSAV, PCA, TA, sin arritmias. Afección bil extr; ausencia pulgares, hipoplasia radial der, cúbito angulado, sinostosis radiocubital bil sup, ausencia 1er met. Clinodactilia.	Presentaba hidronefrosis bilateral. Se descartó TRA, anemia de Fanconi y síndrome de Levy-Hollister. Fallece 4o día.	No se realiza correlación con biología molecular.	9
Ashby DW, 1969 U. S. A	Serie de casos	N = 2. Se excluyó a 2 pacientes por > 18 años	17 y 10 años, masculino y femenino respectivamente	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECG, cateterismo	C1: Sin cardiopatía, Ext afección bil: hipopl bil radio, carpo. Ausencia bil de pulgar. Alt metacarpiano, cubital. C2: CMR, arritmias (alternante ritmo sinusal con nodal y bigeminismo). Ext afección bil: hipoplasia de radio, carpo, pulgares ausentes. C1 y C2: hiperflexión muñecas.	No se documenta	No se realiza correlación con biología molecular. No se documenta ECOTT.	9
Bennhangen RG, 1998 Australia	Serie de casos	N = 3	2 pacientes de 4 y 7 años, mujeres. 1 Masculino de 4 años. C 1 y 2: son hermanos	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECG, ECOTT, cateterismo	Se reporta: hipoplasia del deltoides, focomelia, dedos trifalanges, alteración del pulgar, hiperflexión de manos. Alteraciones cardiacas: C1: CIV. C2: CIV + PCA; C3: CIA + CIV. C1: BAV que requirió MCP.	C1: Ant de ICC. Se le realizó Qx de cierre de CIV. BAV post Qx que requirió MCP. Bandaje pulm. Cierre CIV residual con dispositivos. C2: Bandaje pulm y ligadura de PCA. Incremento de cianosis posterior por CIV. C3: ant ICC. Bandaje pulm. Cierre Qx posterior de la CIV y CIA.	No se realiza correlación con biología molecular. En 2 pacientes no se documenta estudio ECG.	9
Cheng TO, 1987 U. S. A	Serie de casos	N = 2. Se excluyó 1 paciente por > 18 años.	15 y 18 años Femeninos	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT. ECG, cateterismo	C1: afección bil extremidades: clavicular, radial, carpo, metacarpo, trifalangea, clinodactilia. Alteraciones cardiacas: CIA OS, VCSI, BAV completo con ritmo unión. C2: (focomelia) Ausencia bil radio, ausencia de pulgar bil, clinodactilia izq, fusión del carpo; BAV 1er grado,	C1: Cierre Qx de la CIA. C2: La paciente no autorizó la realización de estudios complementarios: cateterismo.	No se realiza correlación con biología molecular.	9

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

TABLA 1. RESUMEN DE LA LITERATURA SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS: NIVEL 9

Estudio/ País	Diseño de estudio	Participantes	Características clínicas	Alteraciones clínicas asociadas	Métodos diagnósticos	Resultados	Evolución/ Tratamiento	Limitaciones del Estudio	Nivel de Evidencia
Glausser TA, 1989 U S A	Serie de casos	N = 1. Se excluyó 1 paciente por > 18 años	13 m Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT, ECG, cateterismo, patología	Se reporta: afección bil, asimétrica, hipoplasia radial, ausencia de pulgar der. Mano izq: trifalangia. Alteraciones cardiacas: CIA OS, PCA, VIH (Co Ao, est valvular aórtica). BAV.	Ant de ICC. A la sem de vida se realizó ligadura de PCA y coartectomía. A los 7 m se le realizó valvulotomía aórtica y cierre CIA. Requirió de MCP por BAV completo. Falleció a los 13 meses.	No se realiza correlación con biología molecular.	9
Gruenauer-Kloevekorn C, 2003 Alemania	Serie de casos	N = 1. Se excluyó 5 pacientes por > 18 años	18 años Femenino	No se documenta	Rx de extremidades, ECOTT, biología molecular	Se reporta: ausencia bil de pulgar, hipoplasia de deltoides. Alteración cardica: CIA. No se documentan arritmias.	Nueva mutación en el gen TBX-5 (Y136X) no se había reportado antes. Confirma la relación de genotipo fenotipo, sobre todo la posición de la mutación. Estudio genético en 2 familias no relacionadas	No se documenta estudio ECG, ni seguimiento pediátrico.	9
Ito M, 1975 Japón	Serie de casos	N = 2. Se excluyó a 14 pacientes por no incluir las edades.	8 y 9 años Masculinos	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT. ECG, VCG, FCG, cariotipo	C1 y 2 con braquidactilia bil y asimetría de extremidades. Familia con 13/41 miembros con afección variada de extremidades. Sin alteraciones cardiacas.	Seguimiento pediátrico	No se realiza correlación con biología molecular.	9
Letts RM, 1976 Canadá	Serie de casos	N = 3	C 1: 2 años Femenino; C 2: 5 años Femenino; C 3: 3 años Femenino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, cateterismo	C1: CIA. Ext: afección bil, hipoplasia humeral, ausencia radial y de pulgar bil. C2: CIV, ext: hipoplasia pulgar y 1er met izq. C3: CIA, VCSIP, clinodactilia bil.	No se documenta	No se realiza correlación con biología molecular. No se doc estudio ECG, ECOTT	9
Marcus RH, 1985 Sudáfrica	Serie de casos	N = 2. Se excluyó 1 paciente por > 18 años	C 1: 7 años; Femenino, C 2: infancia Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT. Cateterismo	C1: ausencia de radio izq, hipoplasia de 1er met y del pulgar der. Alteración cardiaca: CIV pequeña. Sin arritmias. C2: ausencia bil de radio, falange distal bífida de dedo índice. Sin arritmias. CAVP infradiaphragmática.	No se documenta	No se realiza correlación con biología molecular. No se documenta evolución clínica.	9
Rainer WG, 1972 U S A	Serie de casos	N = 2. Se excluyó a 3 pacientes por > 18 años	14 y 18 años, masculino y femenino respectivamente.	C2: pectus excavatum.	Rx de extremidades, tórax, ECG, ECOTT, cateterismo	C1 y 2: CIA OS; sin arritmias; alteración en el pulgar.	C1: CIA residual, el cual se le cierra a los 5 años después. C2: Se realiza cierre de CIA mediante cierre directo Qx.	No se realiza correlación con biología molecular.	9

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

TABLA 1. RESUMEN DE LA LITERATURA SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS: NIVEL 9

Estudio/ País	Diseño de estudio	Participantes	Características clínicas	Alteraciones clínicas asociadas	Métodos diagnósticos	Resultados	Evolución/ Tratamiento	Limitaciones del Estudio	Nivel de Evidencia
Silver 1972 U. S. A	W, Serie de casos	N = 3	RN Femeninos	C1: art umb única, riñón izq único con doble uréter. C2: atresi duodenal. C1 y 2: ano imperforado, fistula rectovaginal. C3: Divertículo meckel, quiste ovárico derecho, inserción baja auricular, pabellón aurícula derecho rudimentario.	Rx de extremidades, tórax, ECOTT, cateterismo, cariotipo (C 1 y 2)	C1, 2 y 3 con ausencia de pulgar der. C1: pulgar izq anormal. C2: Ausencia radio der, angulación cúbito dr, hemivértebras y agenesia de sacro. Cardiopatías: C1: CIV, PCA. C2: CIV, HAP. Se descartó arritmia. C3: AT, CIA, CIV amplia, PCA.	C1: falleció a los 10 días por meningitis y sepsis.	No se realiza correlación con biología molecular. C1 y 3: no se documenta estudio ECG.	9
Sletten 1996 U. S. A.	LJ, Serie de casos	N = 1. Se excluyó 4 pacientes por > 18 años	19 meses Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT.	Se reporta: Hipoplasia de pulgar izquierdo. Alteraciones cardiacas: DSAV, CIA OS, VIH, hipoplasia de válvula mitral, Co Ao postductal sin gradiente, VCS izq a seno coronario. No se documentan arritmias.	Antecedente de ICC. Se le realizó bandaje pulm a los 3 m; Qx de DKS con FSP central a los 9m; derivación cavo pulm bidireccional a los 15 m.	No se realiza correlación con biología molecular. No se documenta estudio ECG.	9

AT: atresia tricuspídea; BAV: bloqueo atrioventricular; Bil: bilateral; C: caso; CAVP: conexión anómala de venas pulmonares; CMR: cardiomiopatía restrictiva; CIA: comunicación interatrial; CIV: comunicación interventricular; Co Ao: Coartación aórtica; Der: derecha; ADN: ácido desoxirribonucleico; DKS: Damus-Kaye-Stanzel; Doc: documenta; DSAV: defecto septal atrioventricular; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; ECG: electrocardiograma; EVI: evidencia; FCG: fonocardiograma; FSP: fístula sistémico pulmonar; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; Izq: izquierda; MCP: marcapaso; OS: ostium secundum; PCA: Conducto arterioso permeable; Pulm: pulmonar; Qx: cirugía; RN: recién nacido; Rx: radiografía; TA: tronco arterioso; TRA: trombocitopenia radios ausentes; U.S.A.: Estados Unidos de Norte América; VCG: vectocardiograma; VCS: vena cava superior; VCSIP: vena cava superior izquierda persistente; VIH: ventrículo izquierdo hipoplásico.

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

TABLA 2. RESUMEN DE LA LITERATURA SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS: NIVEL 10

Estudio/ País	Diseño de estudio	Participantes	Características clínicas	Alteraciones clínicas asociadas	Métodos diagnósticos	Resultados	Evolución/ Tratamiento	Limitaciones del Estudio	Nivel de EVI
Araujo FR, 1983 Brasil	Reporte de caso	N = 1	6 años Femenino	Ninguna	Rx de extremidades, tórax, ECG, cateterismo	Se reporta: pectus carinatum, hombros acortados, sindactilia Alteraciones cardiacas: DSAV completo, PCA, HAP, BAV 1er grado, alternaba con disociación AV con escape nodal.	El abordaje cardiovascular se realizó con cateterismo. La HAP contraindicó la Qx correctiva.	No se realiza correlación con biología molecular. No se doc ECOTT.	10
Bartolomei B, 1987 U. S. A.	Reporte de caso	N = 1	2 años Femenino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT. ECG, EMG	Se reporta: afección bil de ext: clavicular, radial, metacarpiana, ausencia de pulgar. Hipotonía agregada. Sin cardiopatía, ni arritmias,	Se realizó osteotomía con centralización del cúbito. Fisioterapia y terapia ocupacional.	No se realiza correlación con biología molecular.	10
Bhandari B, 1978 India	Reporte de caso	N = 1	2 meses Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECG.	Se reporta: ausencia pulgar der, 1er metacarp der, hipoplasia pulgar izq. Datos sugestivos de cardiopatía por ECG y Rx.	No se documenta	No se realiza correlación con biología molecular. No se doc ECOTT o cateterismo	10
Fernández García LM, 2006 España	Reporte de caso	N = 1	RN Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT, ECG, cariotipo, FISH, biología molecular.	Se reporta: afección bil con emplazamiento e hipoplasia de pulgares. Alteraciones cardiacas: CIA OS, CIV, VCSI a seno coronario, ASDAB.	Se determina mutación de novo del gen TBX-5: G756A.	No se reportan otros datos clínicos. No se doc seguimiento	10
Gondres RA, 2000 Cuba	Reporte de caso	N = 1	RN Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECG, ECOTT	Se reporta: Ausencia bil de pulgares, 1er metacarp; sindactilia izq. Alteración cardiaca: FO, BRDHH incompleto	No se documenta	No se realiza correlación con biología molecular.	10
Lee ML, 2005 Taiwán	Reporte de caso	N = 1	RN Femenino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT.	Se reporta: ausencia de radio y pulgar izq. Alteraciones cardiacas: CIA OS, CIV trabecular, PCA, Co Ao. Sin arritmias documentadas.	Cateterismo para cierre de PCA con Coil y angioplastia aórtica c balón a los 3 días. Cierre espontáneo de la CIA y CIV.	No se realiza correlación con biología molecular. No se doc estudio ECG.	10

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

TABLA 2. RESUMEN DE LA LITERATURA SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS: NIVEL 10

Estudio/ País	Diseño de estudio	Participantes	Características clínicas	Alteraciones clínicas asociadas	Métodos diagnósticos	Resultados	Evolución/ Tratamiento	Limitaciones del Estudio	Nivel de EVI
Smets K, 2005 Bélgica	Reporte de caso	N = 1	RN Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT.	Se reporta: hipoplasia de radio, ausencia de metacarpo y falanges de extremidades superiores. Alteraciones cardiacas: CIA amplia, CIV apical.	El paciente presentó insuficiencia respiratoria secundaria a hipoplasia pulmonar (clínica y Rx). Se perdió seguimiento al paciente. Según el autor la dismorfogénesis pulmonar podría considerarse una característica de SHO.	No se realiza correlación con biología molecular. No se documenta estudio ECG.	10
<p>ASDAB: arteria subclavia derecha aberrante; BAV: bloqueo atrioventricular; Bil: bilateral; BRDHH: bloqueo de rama derecha del haz de His; CIA: comunicación interatrial; CIV: comunicación interventricular; Co Ao: Coartación aórtica; Der: derecha; Doc: documenta; DSAV: defecto septal atrioventricular; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; ECG: electrocardiograma; EMG: electromiografía; EVI: evidencia; FO: foramen oval permeable; HAP: hipertensión arterial pulmonar; Izq: izquierda; OS: ostium secundum; PCA: Conducto arterioso permeable; Qx: cirugía; RN: recién nacido; Rx: radiografía; SHO: síndrome de Holt – Oram; U.S.A.: Estados Unidos de Norte América; VCSIP: vena cava superior izquierda persistente.</p>									

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

TABLA 3. RESUMEN DE LA LITERATURA SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS	
Estudio	Razón para su exclusión
Allanson JE, 2003	No hay un perfil facial que facilite la diferenciación del SHO con otros síndromes corazón mano. No se documentan tipos de cardiopatías y/o alteraciones de la conducción.
Balestrazzi P, 1979	Se comenta únicamente alteraciones esqueléticas infrecuentes
Basson CT, 1994	No hay rangos de edades. Aunque se estudiaron 2 familias. Se realizó estudio citogenético. Las mutaciones en el gen del cromosoma 12q2 pueden producir un amplio espectro fenotípico en el SHO.
Basson CT, 1999	Se documenta 10 tipos de mutaciones de TBX-5. No hay lesiones específicas ni edades de los integrantes de las familias, se reporta: 100% alteraciones de miembros, cardiopatías 76%, sin especificar si presentaban alteraciones de la conducción cardiaca.
Benson DW, 1996	La información es muy general.
Cachat F, 1999	Es una patología distinta
Centa A, 1965	Se comenta la asociación de fármacos antiepilépticos con SHO
Ching YH, 2005	Se comenta la relación de la mutación de la cadena pesada de miosina 6 en la CIA aislada, motivo de su exclusión.
Coronel J, 1999	No se pudo localizar el artículo
Ferriols Gil EJ, 1981	No se pudo localizar el artículo
Frota FJ, 1999	Los 2 pacientes son mayores de 18 años.
Gonzalez Espinosa C, 1982	No se pudo localizar el artículo
Gruenauer-Kloevekorn C, 2005	Se comenta únicamente los hallazgos oculares en una casuística de SHO
Gudinchet F, 1992	Se comenta únicamente los hallazgos ortopédicos por medio de RMN de extremidades en 2 pacientes con SHO
He J, 2006	Se comenta aspectos genéticos del SHO.
Koishizawa T, 1995	Se comenta únicamente los hallazgos cardiovasculares.
Muller LM, 1985	2 casos prenatales con seguimiento USG de la misma madre, con SHO. 1 producto con ausencia de radio, pulgar, y 4 dígitos en la mano izq. CIA, CIV, PCA. El otro con ausencia bilateral de radio, afección art codo, 2 dedos ausentes en ambas manos. CIV.
Newburry- Ecob RA, 1996	No hay rangos de edades. Aunque 12 familias tenían 3 o mas miembros afectados. 33 hombres y 33 mujeres. Edades de 4 m a 70 años. La afección de extremidades fue bilateral y asimétrica. Defectos cardiacos 95% (CIA 34%, CIV 25%), disrritmias (39%).
Ogur G, 1998	No se pudo localizar el artículo
Penne D, 1997	Se comenta únicamente los hallazgos radiológicos una casuística de SHO
Pérez AS, 1992	No se pudo localizar el artículo
Rassi S, 1988	No se pudo localizar el artículo
Reamon-Buettner, 2004	Se comenta la relación de la mutación en el gen TBX-5 en cardiopatías congénitas que no son SHO, motivo de su exclusión.
Ruzić B, 1981	No se pudo localizar el artículo
Smith AT, 1979	No se pudo localizar el artículo
Sonel B, 2002	Es otro síndrome.
Weber M, 1997	Se comenta únicamente los hallazgos ortopédicos en una casuística de SHO
Wu JM, 1991	Se comenta únicamente los hallazgos cardiovasculares.

CIA: comunicación interatrial; CIV: comunicación interventricular; PCA: Conducto arterioso permeable; RMN: resonancia magnética nuclear; SHO: síndrome de Holt – Oram.

XX. OTRAS TABLAS

TABLA 4. ALTERACIONES ESTRUCTURALES CARDIACAS EN PACIENTES CON SHO																							
No	Autor / año	País	Edad	Sexo	Si / No	PCA	CIA OS	CIA + CIV	CIA esp	no	CIV	DSAV	Pat mitral	VIH	Co Ao	EVA	HAP	CAVP	AT	TA	VCSI	CMR	Otras
1	Araujo FR, 1983	Brasil	6	F	Si	Si	---	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---
2	Arcia O, 2004	Venezuela	RN	M	Si	Si	---	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	Si	---	---	---
3	Ashby DW, 1969	U. S. A.	17	M	No	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
4		U. S. A.	10	F	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Si	---
5	Bartolomei B, 1987	U. S. A.	2a	F	No	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
6	Bennhagen RG, 1998	Australia	7 a	F	Si	---	---	---	---	---	Trab (2) y perim	---	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---
7		Australia	2:4a	F	Si	Si	---	---	---	---	Perim y trab (2),	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
8		Australia	4a	M	Si	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
9	Bhandari B, 1978	India	2 m	M	No se doc	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
10	Cheng TO, 1987	U. S. A.	15a	F	Si	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Si. Drena a SC	---	---
11		U. S. A.	18 a	F	No se doc	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
12	Fernández García LM, 2006	España	RN	M	Si	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Si. Drena a SC	---	ASDA B
13	Glausser TA, 1989	U. S. A.	13 m	M	Si	Si	Si	---	---	---	---	---	Si	Si	Si: bicuspide	---	Si	---	---	---	Si. Drena a SC	---	---
14	Gondres RA, 2000	Cuba	RN	M	Si	---	---	---	FO	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
15	Gruenauer-Kloevekorn C, 2003	Alemania	18	F	Si	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
16	Ito M, 1975	Japón	8a	M	No	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
17		Japón	9a	M	No	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
18	Lee ML, 2005	Taiwán	RN	F	Si	Tipo C. 3 mm	---	Si	---	---	---	---	---	---	Si: 2. 3 mm	---	---	---	---	---	---	---	---
19	Letts RM, 1976	Canadá	2 a	F	Si	---	---	Si	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
20		Canadá	5 a,	F	Si	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
21		Canadá	3a	F	Si	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Si	---	---
22	Marcus RH, 1985	Sudáfrica	7 a,	F	Si	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
23		Sudáfrica	Infancia	M	Si	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	Infrad	---	---	---	---	---
24	Rainer WG, 1972	U. S. A.	14 a	M	Si	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
25		U. S. A.	18 a	F	Si	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

TABLA 4. ALTERACIONES ESTRUCTURALES CARDIACAS EN PACIENTES CON SHO

No	Autor / año	País	Edad	Sexo	Si / No	PCA	CIA OS	CIA + CIV	CIA no esp	CIV	DSAV	Pat mitral	VIH	Co Ao	EVA	HAP	CAVP	AT	TA	VCSI	CMR	Otras
26	Silver W, 1972	U. S. A.	RN	F	Si	Si	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
27		U. S. A.	RN	F	Si	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
28		U. S. A.	RN	F	Si	Si	---	Si	Si	Si	---	---	---	---	---	---	---	Si				
29	Sletten LJ, 1996	U. S. A.	19 m	M	Si	---	Si	---	---	Si	Si	Hipopl	Si	Si	---	---	---	---	---	Si. Drena a SC	---	---
30	Smets K, 2005	Bélgica	RN	M	Si	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
					Si = 24 No = 4 No doc= 2	Si = 7/24	Si = 5/24	Si = 6/24	Si = 6/24	Si = 8/24	Si = 3/24	Si = 1/24	Si = 2/24	Si = 3/24	Si = 1/24	Si = 3/24	Si = 1/24	Si = 1/24	Si = 1/24	Si = 5/24	Si = 1/24	Si = 1/24

ASDAB: arteria subclavia derecha aberrante; AT: atresia tricuspídea; CAVP: conexión anómala de venas pulmonares; CIA: comunicación interatrial; CIV: comunicación interventricular; CMR: cardiomiopatía restrictiva; Co Ao: Coartación aórtica; Doc: documenta; DSAV: defecto septal atrioventricular; EVA: estenosis aórtica valvular; F: femenino; FO: foramen oval permeable; HAP: Hipopl: hipoplásico. HAP: hipertensión arterial pulmonar; Infra: infradiaphragmático; M: masculino; Perim: perimembranosa; PCA: conducto arterioso permeable; RN: recién nacido; SC: seno coronario; SHO: síndrome de Holt – Oram; TA: tronco arterioso; Trab: trabecular; U.S.A.: Estados Unidos de Norte América; VCSI: vena cava superior izquierda persistente; VIH: ventrículo izquierdo hipoplásico.

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

TABLA 5. ALTERACIONES EN LA CONDUCCIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON SHO

No	Autor / año	País	Edad	Sexo	Alteración	BAV	BRDHH	Disfunción del nodo sinusal	Otras
1	Araujo FR, 1983	Brasil	6	F	Si	1er grado		Si, disociación AV, con ritmo de escape nodal	---
2	Arcia O, 2004	Venezuela	RN	M	No	---	---	---	---
3	Ashby DW, 1969	U. S. A.	17	M	No	---	---	---	---
4		U. S. A.	10	F	Si	---	---	Ritmo nodal, bigeminismo	---
5	Bartolomei B, 1987	U. S. A.	2a	F	No	---	---	---	---
6	Bennhagen RG, 1998	Australia	7 a	F	Si	Completo. Requirió MCP postqx.	---	---	---
7		Australia	4a	F	No se documenta	---	---	---	---
8		Australia	4a	M	No se documenta	---	---	---	---
9	Bhandari B, 1978	India	2 m	M	No	---	---	---	---
10	Cheng TO, 1987	U. S. A.	15a	F	Si	Completo. Requirió MCP.		Si, con ritmo idioventricular	---
11		U. S. A.	18 a	F	Si	1er grado.	---	---	---
12	Fernández García LM, 2006	España	RN	M	Si	---	---	---	TSV
13	Glausser TA, 1989	U. S. A.	13 m	M	Si	Completo. Requirió MCP postqx.		---	---
14	Gondres RA, 2000	Cuba	RN	M	Si		Si: incompleto	---	---
15	Gruenauer-Kloevekorn C, 2003	Alemania	18	F	No se documenta	---	---	---	---
16	Ito M, 1975	Japón	9a	M	No	---	---	---	---
17		Japón	8a	M	No	---	---	---	---
18	Lee ML, 2005	Taiwán	RN	F	No se documenta	---	---	---	---
19	Letts RM, 1976	Canadá	2 a	F	No se documenta	---	---	---	---
20		Canadá	5 a,	F	No se documenta	---	---	---	---
21		Canadá	3a	F	No se documenta	---	---	---	---
22	Marcus RH, 1985	Sudáfrica	7 a,	F	No	---	---	---	---
23		Sudáfrica	Infancia	M	No	---	---	---	---
24	Rainer WG, 1972	U. S. A.	14 a	M	No	---	---	---	---
25		U. S. A.	18 a	F	No	---	---	---	---
26	Silver W, 1972	U. S. A.	RN	F	No se documenta	---	---	---	---
27		U. S. A.	RN	F	No	---	---	---	---
28		U. S. A.	RN	F	No se documenta	---	---	---	---
29	Sletten LJ, 1996	U. S. A.	19 m	M	No se documenta	---	---	---	---
30	Smets K, 2005	Bélgica	RN	M	No se documenta	---	---	---	---
				M = 13 F = 17	Si = 8 / 30 No = 11/ 30 No se doc= 11/ 30	BAV 1er g = 2/ 5 BAV compl. = 3/ 5	1	3	1

BAV: bloqueo atrioventricular; BRDHH: bloqueo de rama derecha del haz de His; F: femenino; M: masculino; MCP: marcapaso; RN: recién nacido; SHO: síndrome de Holt – Oram; TSV: taquicardia supraventricular. U. S. A: Estados Unidos de Norteamérica.

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

TABLA 6. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EMPLEADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SHO

No	Autor / año	País	Edad	Sexo	Rx de extremidades superiores	Rx de tórax	ECG	ECOTT	Cateterismo	Cariotipo	Biología molecular	Patología	Otros métodos
1	Araujo FR, 1983	Brasil	6	F	SI	SI	SI	---	SI	---	---	---	---
2	Arcia O, 2004	Venezuela	RN	M	SI	SI	SI	SI	---	SI	---	---	---
3	Ashby DW, 1969	U. S. A.	17	M	SI	SI	SI	---	SI	---	---	---	EMG
4		U. S. A.	10	F	SI	SI	SI	---	SI	---	---	---	EMG
5	Bartolomei B, 1987	U. S. A.	2a	F	SI	SI	SI	SI	---	---	---	---	EMG
6	Bennhangen RG, 1998	Australia	7 a	F	SI	SI	SI	SI	SI	---	---	---	---
7	Bhandari B, 1978	India	2 m	M	SI	SI	SI	---	---	---	---	---	---
8	Cheng TO, 1987	U. S. A.	15a	F	SI	SI	SI	---	SI	---	---	---	---
9		U. S. A.	18 a	F	SI	SI	SI	---	---	---	---	---	---
10	Fernández García LM, 2006	España	RN	M	SI	SI	SI	SI	---	SI	SI	---	FISH
11	Glausser TA, 1989	U. S. A.	13 m	M	SI	SI	SI	SI	SI	---	---	SI	---
12	Gondres RA, 2000	Cuba	RN	M	SI	SI	SI	SI	---	---	---	---	---
13	Gruenauer- Kloevekorn C, 2003	Alemania	18	F	SI	SI	---	SI	---	---	SI	---	---
14	Ito M, 1975	Japón	9a	M	SI	SI	SI	SI	---	SI	---	---	VCG, FCG
15		Japón	8a	M	SI	SI	SI	SI	---	SI	---	---	VCG, FCG
16	Lee ML, 2005	Taiwán	RN	F	SI	SI	---	SI	---	---	---	---	---
17		Australia	4a	F	SI	SI	---	SI	SI	---	---	---	---
18		Australia	4a	M	SI	SI	---	SI	SI	---	---	---	---
19	Letts RM, 1976	Canadá	2a	F	SI	SI	---	---	SI	---	---	---	---
20		Canadá	5 a,	F	SI	SI	---	---	SI	---	---	---	---
21		Canadá	3a	F	SI	SI	---	---	SI	---	---	---	---
22	Marcus RH, 1985	Sudáfrica	7 a,	F	SI	SI	---	SI	SI	---	---	---	---
23		Sudáfrica	Infancia	M	SI	SI	---	SI	SI	---	---	---	---
24	Rainer WG, 1972	U. S. A.	14 a	M	SI	SI	---	---	SI	---	---	---	---
25		U. S. A.	18 a	F	SI	SI	---	---	SI	---	---	---	---
26	Silver W, 1972	U. S. A.	RN	F	SI	SI	---	SI	SI	SI	---	---	---
27		U. S. A.	RN	F	SI	SI	SI	---	SI	SI	---	---	---
28		U. S. A.	RN	F	SI	SI	---	---	SI	---	---	---	---
28	Sletten LJ, 1996	U. S. A.	19 m	M	SI	SI	---	SI	---	---	---	---	---
30	Smets K, 2005	Bélgica	RN	M	SI	SI	---	SI	---	---	---	---	---
				M=13 F=17	Si=30 No=0	Si=30 No=0	Si=15 No=15	Si=17 No=13	Si=18 No=12	Si=6 No=24	Si=2 No=28	Si=1 No=29	Si=8 No=22
ECOTT: ecocardiograma transtorácico; EMG: electromiografía; F: femenino; FISH: hibridación in situ por inmunofluorescencia; M: masculino; MCP: marcapaso; FCG: fonocardiograma; RN: recién nacido; Rx: radiografía; SHO: síndrome de Holt – Oram; U S A: Estados Unidos de Norteamérica; VCG: vectocardiograma													

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

TABLA 7. ALTERACIONES DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES EN PACIENTES CON SHO															
No	Autor/ año	País	Edad	Sexo	Afección	Radio	Humeral	Deltoides	Región tenar	Carpo	Metacarpo	Falanges	Focomelia	Sinda	Otras
1	Araujo FR, 1983	Brasil	6	F	Bil	Hipoplasia izq	---	---	---	---	---	Ausencia pulgar izq Clinodactilia izq	---	1 y 2 dedos der	Pectus carinatum
2	Arcia O, 2004	Venezuela	RN		Bil	Hipoplasia der, sinostosis radiocubital bil	---	---	---	---	Ausencia 1er met bil	Ausencia pulgar bil	---	---	Cúbito angulado, pie equino varo izq, ortonali positivo
3	Ashby DW, 1969	U. S. A.	17	M	Bil	Hipoplasia bil.	---	---	---	Fusionados der, izq separados	Anormal izq	Pulgar bil ausente.	---	---	Cúbito corto der y angulado. Hiperflexión muñeca bil.
4		U. S. A.	10	F	Bil	Hipoplasia bil	---	---	---	Incompleto bil	---	Ausencia bil de pulgar	---	---	Hiperflexión bil de muñeca
5	Bartolomei B, 1987	U. S. A.	2a	F	Bil	Ausencia bil	---	Asimetría clavicular	---	---	Ausencia 1 metacarpo bil	Ausencia pulgar bil y clinodactilia bil	---	---	Hipotonía muscular. Pectus excavatum.
6	Bennhangen RG, 1998	Australia	7 a	F	Bil	Acortamiento	---	---	---	---	---	Trifalange	Si	---	Hiperflexión manos, doble art del codo.
7		Australia	2:4a	F	Bil	Acortamiento	---	---	---	---	---	Mano crecimiento anormal	Si	---	Caso 2: hiperflexión manos, doble art del codo.
8		Australia	4a	M	Bil	Acortamiento	---	Hipopl bilateral	---	---	---	Pulgar anormal	---	---	---
9	Bhandari B, 1978	India	2 m	M	Bil		---	---	---	---	ausencia 1 met der	Ausencia pulgar der, hipoplasia pulgar izq	---	---	---
10	Cheng TO, 1987	U. S. A.	15a	F	Bil	Hipopl prox y aplasia distal der. Izq: hipopl distal.	---	Asimetría clavicular	Hipopl bilateral	Fusionados	Ausencia 1 metacarpo izq	Ausencia pulgar derecho. Izq: trifalange. Clinodactilia bilateral.	---	Izq	Cúbito angulado
11		U. S. A.	18 a	F	Bil	Ausencia bil	---	---	---	Fusionados	---	Ausencia bil pulgar. Trifalange izq. Clinodactilia izq	Si	---	---
12	Fernández García LM, 2006	España	RN	M	Bil	---	---	---	---	---	---	Emplazamiento e hipoplasia pulgares	---	---	---
13	Glausser TA, 1989	U. S. A.	13 m	M	Bil	Hipopl bil	---	---	---	---	---	Trifalange izq y ausencia pulgar der	---	1 y2 dedos izq	Hipoplasia mano izq region proximal
14	Gondres RA, 2000	Cuba	RN	M	Bil	Acortamiento antebrazo izq	---	---	---	---	Ausencia 1er met bil	Ausencia pulgar bil	---	2 y 3 dedos	Ausencia musc pectorals
15	Gruenauer-Kloevekorn C, 2003	Alemania	18	F	Bil	---	---	Hipopl	---	---	---	Ausencia pulgar bil	---	---	---

Manifestaciones Cardiovasculares del Síndrome de Holt – Oram. Revisión Sistemática de la Literatura

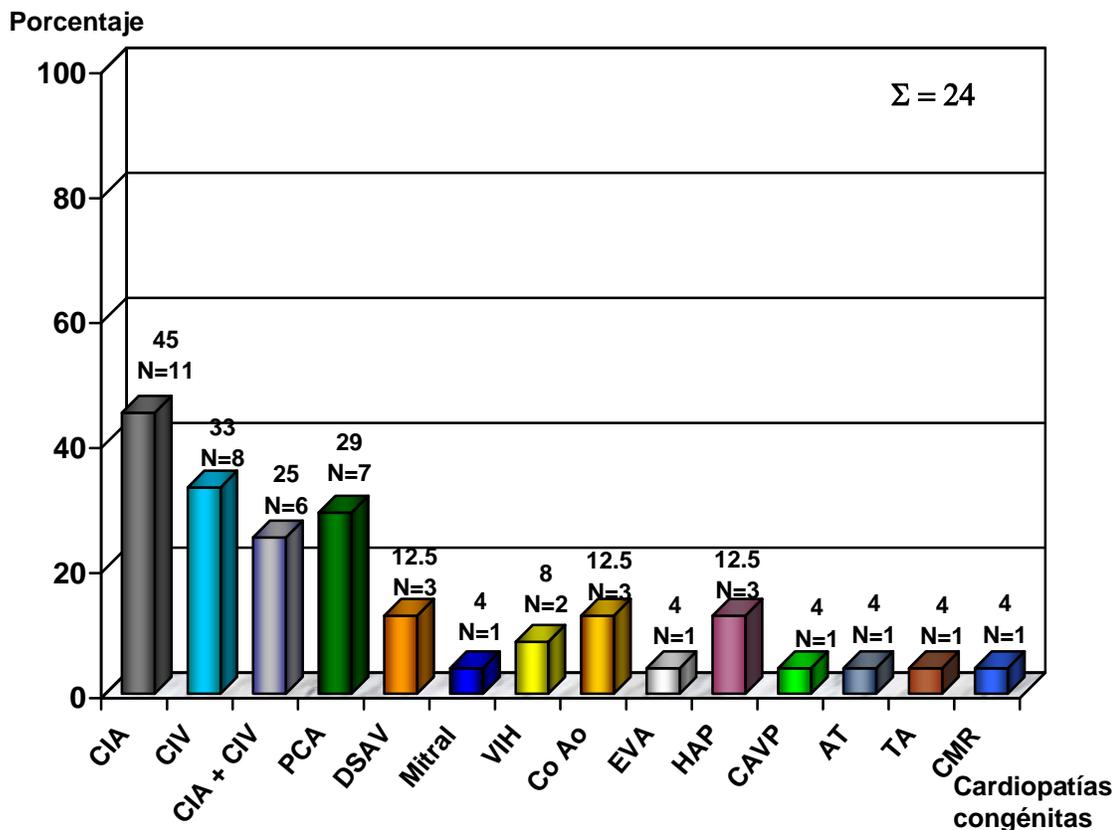
TABLA 7. ALTERACIONES DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES EN PACIENTES CON SHO

No	Autor/ año	País	Edad	Sexo	Afección	Radio	Humeral	Deltoides	Región tenar	Carpo	Metacarpo	Falanges	Focomelia	Sinda	Otras
16	Ito M, 1975	Japón	9a	M	Bil	---	---	---	---	---	---	Acortamiento de falanges bil, asimetría.	---	---	---
17		Japón	8a	M	Bil	---	---	---	---	---	---	Acortamiento de falanges bil, asimetría.	---	---	---
18	Lee ML, 2005	Taiwán	RN	F	Unil izq	Ausencia	---	---	---	---	---	Ausencia pulgar izq	---	---	Hiperflexión muñeca
19	Letts RM, 1976	Canadá	2a	F	Bil	Ausencia bil	Hipopl bil	---	---	---	---	Ausencia de pulgar bil	---	---	---
20		Canadá	5 a,	F	Unil izq	---	---	---	---	---	Hipoplasia 1er met izq	Hipoplasia pulgar izq	---	---	---
21		Canadá	3a	F	Bil	---	---	---	---	---	---	Clinodactilia bilateral	---	---	---
22	Marcus RH, 1985	Sudáfrica	7 a,	F	Bil	Ausencia izq.	---	---	---	---	Hipoplasia 1er met	Hipoplasia pulgar izq	---	---	Cúbito angulado y corto
23		Sudáfrica	Inf	M	Bil	Ausencia bil	---	---	---	---	---	Falange distal bigida de ambos dedos índices.	---	---	---
24	Rainer WG, 1972	U. S. A.	14 a	M	Bil	---	---	---	---	---	---	Alteración bil	---	---	---
25		U. S. A.	18 a	F	Bil	---	---	---	---	---	---	Alteración bil	---	---	Pectus excavatum
26	Silver W, 1972	U. S. A.	RN	F	Bil	---	---	---	---	---	---	Ausencia pulgar der, izq anormal.	---	---	---
27		U. S. A.	RN	F	Unil der	Ausencia radio der.	---	---	---	---	---	Ausencia pulgar der	---	---	Hemivértebras, agenesia sacro, angulación cúbito der.
28		U. S. A.	RN	F	Unil der	---	---	---	---	---	---	Ausencia pulgar der	---	---	---
29	Sletten LJ, 1996	U. S. A.	19 m	M	Unil izq	---	---	---	---	---	---	Hipoplasia pulgar izq	---	---	---
30	Smets K, 2005	Bélgica	RN	M	Bil	Hipoplasia	---	---	---	---	Ausencia	Ausencia pulgar bil	---	---	---
				M=1 3 F=17	Bil=25 Un=5	Si=18 No=12	Si=1 No=29	Si=4 No=26	Si=1 No=29	Si=4 No=26	Si=8 No=22	Si=30 No=0	Si=3 No=27	Si=4 No=26	Si=14/30 No=16/30

Bil: bilateral; Der: derecha; F: femenino; Hipopl: hipoplasia; inf: infancia; Izq: izquierda; M: masculino; Met: metacarpiano; RN: recién nacido; SHO: síndrome de Holt – Oram; Sinda: sindactilia; Uni: unilateral; U.S.A: Estados Unidos de Norte América.

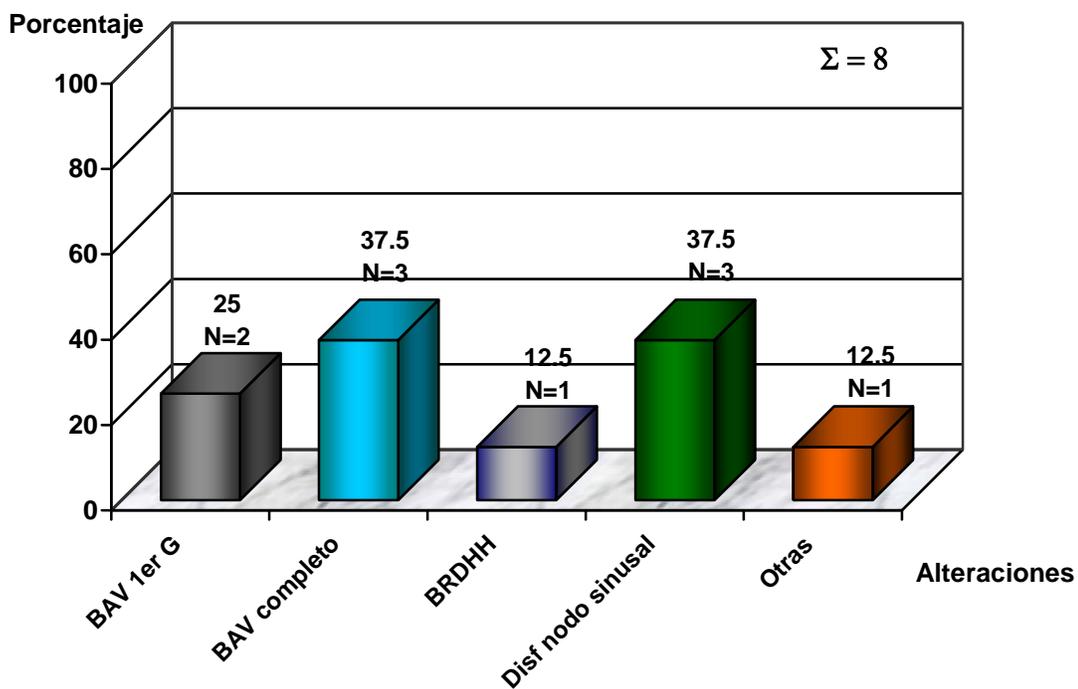
XXI. GRÁFICAS

GRÁFICA I. ALTERACIONES ESTRUCTURALES CARDIACAS EN SHO



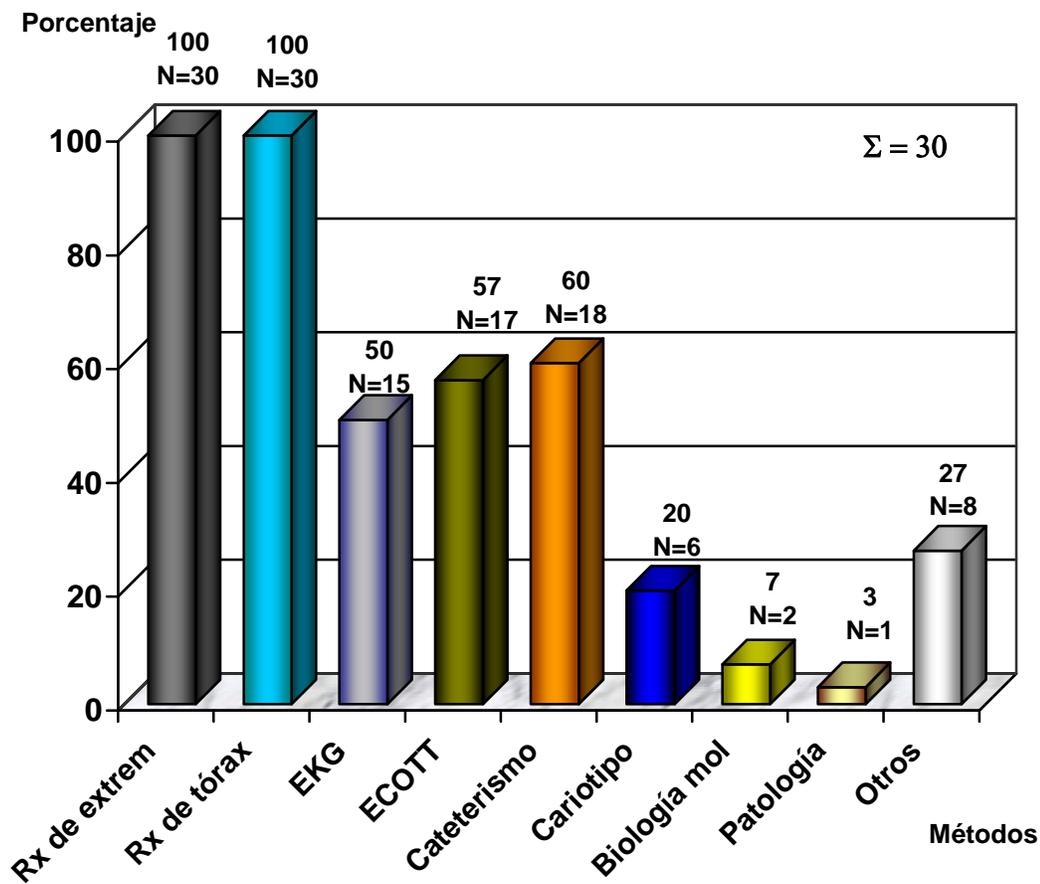
CIA: comunicación interatrial; CIV: comunicación interventricular; PCA: conducto arterioso permeable; DSAV: defecto septal atrioventricular; VIH: ventrículo izquierdo hipoplásico; Co Ao: Coartación aórtica; EVA: estenosis valvular aórtica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; CAVP: conexión anómala de venas pulmonares; AT: atresia tricuspídea; TA: tronco arterioso; CMR: cardiomiopatía restrictiva; SHO: syndrome de Holt – Oram.

GRÁFICA II. ALTERACIONES EN LA CONDUCCIÓN CARDIACA EN SHO



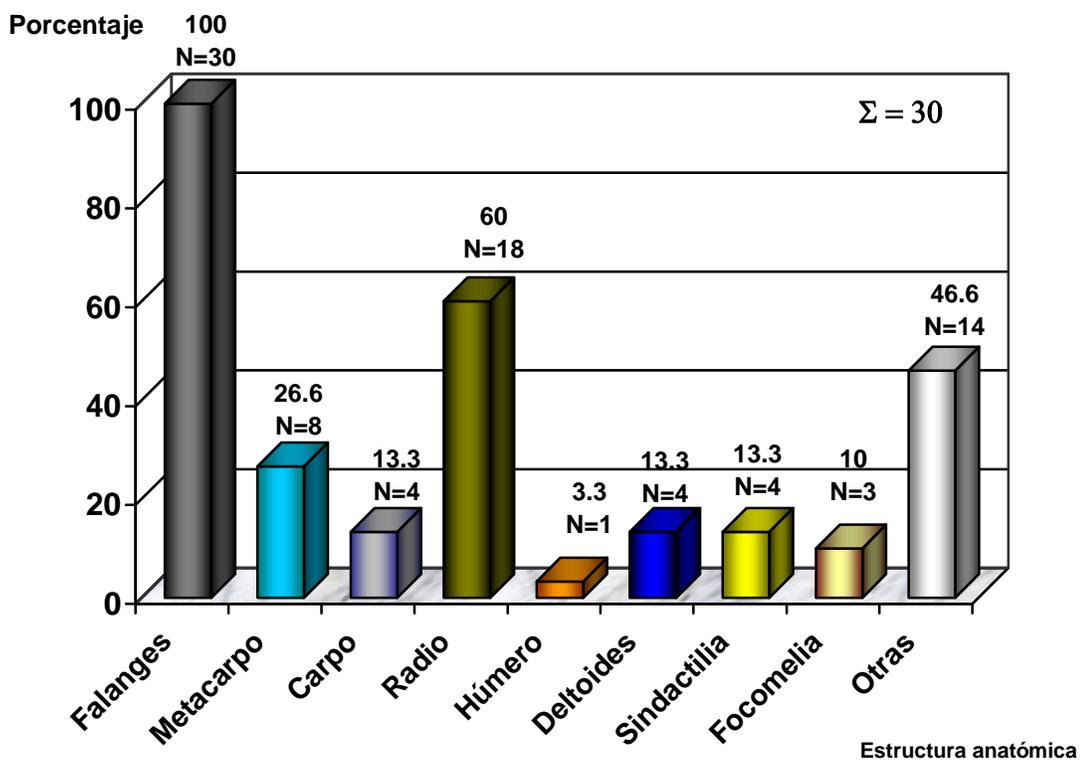
BAV: bloqueo atrioventricular; BRDHH: bloqueo de rama derecha del haz de His; Dif: disfunción; SHO: síndrome de Holt – Oram; Otras: taquicardia supraventricular.

GRÁFICA III. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EMPLEADOS EN SHO



ECOTT: ecocardiograma transtorácico; ECG: electrocardiograma; Mol: molecular; Rx: radiografía; Otros: electromiografía, fonocardiograma, FISH (hibridación in situ por inmunofluorescencia), vectocardiograma

GRÁFICA IV. ALTERACIONES DE EXTREMIDADES SUPERIORES EN SHO



SHO: síndrome de Holt – Oram; Otras: hiperflexión manos; cúbito angulado, corto; doble articulación de codo; pectus carinatum, excavatum; ausencia de músculos pectorales.

XXII. CUADROS

Cuadro 1. Clasificación de la evidencia científica según el rigor científico ⁴²	
1	Ensayo controlado y aleatorizado con una muestra grande.
2	Ensayo controlado y aleatorizado con una muestra pequeña.
3	Ensayo no aleatorizado con controles coincidentes en el tiempo.
4	Ensayo no aleatorizado con controles históricos.
5	Estudio de cohorte.
6	Estudio de casos y controles.
7	Estudios transversales
8	Vigilancia epidemiológica (bases de datos o registros).
9	Serie consecutiva de casos.
10	Notificación de un caso aislado (anécdota)
De rigor máximo (1) a rigor mínimo (10). Tomado de Goodman.	

Cuadro 2. Niveles de calidad de la evidencia científica ⁴²	
I	Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado de forma apropiada.
II-1	Evidencia obtenida a partir de ensayos controlados no aleatorizados y bien diseñados.
II-2	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación.
II-3	Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención.
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
De mayor (I) a menor (III) calidad de diseño y rigor científico. Tomado de U.S. Preventive Task Force.	

Cuadro 3. Idoneidad de las recomendaciones según la calidad de la evidencia científica ⁴²	
Grado de las recomendaciones	Niveles de calidad
A: Existe ADECUADA evidencia científica para recomendar la adopción de la tecnología.	I II-1
B: Existe CIERTA evidencia científica para recomendar la adopción de la tecnología.	II-1 II-2
C: Existe una INSUFICIENTE evidencia científica, por lo que la decisión de adoptar la tecnología debe basarse en otros criterios.	II-3 III
D: Existe una CIERTA evidencia científica para recomendar la no adopción de la tecnología.	II-1 II-2
E: Existe una ADECUADA evidencia científica para recomendar la no adopción de la tecnología.	I II-1
Adaptado de U.S. Preventive Task Force.	

XXIII. DEFINICIONES

Atresia tricuspídea: Anomalía cardíaca congénita caracterizada por la ausencia de la válvula tricúspide, o bien se encuentra esta, pero imperforada.

Bloqueo atrioventricular: Bloqueo de la propagación de la actividad eléctrica del corazón del nodo sinusal al nodo atrioventricular.

Bloqueo de rama del haz de His: Arritmia caracterizada por un retraso en la conducción de los fascículos derechos del haz de His.

Bradicardia: Disminución de la frecuencia cardíaca por debajo de los límites aceptables para la edad.

Cardiomiopatía: Alteración cardíaca con afección al tejido miocárdico.

Clinodactilia: Malformación lateral del dedo del pie o la mano, que implica un componente en flexión o en extensión así como una rotación parcial.

Coartación aórtica: Cardiopatía congénita caracterizada por una estrechez en el trayecto de la aorta.

Comunicación interventricular: Cardiopatía congénita caracterizada por un defecto del septum interventricular.

Conducto arterioso permeable: Persistencia de la porción distal del 6o arco aórtico, que comunica la arteria pulmonar con la aorta.

Contracciones ventriculares prematuras: Latidos ectópicos que se originan en un punto inferior de los ventrículos.

Defecto septal atrioventricular: Malformación caracterizada por un defecto en la unión de los cojines endocárdicos superior e inferior.

Disfunción nodo sinusal: Alteración en la función de marcapaso del nodo sinusal.

Doble salida ventricular: Cardiopatía congénita caracterizada por la emergencia de más del 50% de los orificios valvulares sigmoideos de una cavidad ventricular.

Estenosis aórtica: Cardiopatía congénita caracterizada por una obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo sea valvular, subvalvular o supravalvular.

Estenosis pulmonar: Cardiopatía congénita caracterizada por una obstrucción a la salida del ventrículo derecho sea valvular, subvalvular o supravalvular.

Focomelia: Malformación congénita caracterizada por la ausencia o el acortamiento de la raíz de un miembro y la parte distal está más o menos formada.

Hipertensión arterial pulmonar: Trastorno en el que existe una presión vascular pulmonar anormalmente elevada.

Hipoplasia de la arteria pulmonar: Malformación congénita caracterizada por un desarrollo anormal en cuanto al diámetro de la arteria pulmonar y/o ramas.

Ostium primum: Defecto del septum interatrial caracterizada por un defecto parcial de los cojines endocárdicos superiores.

Ostium secundum: Defecto del septum interatrial caracterizado por un desarrollo insuficiente del ostium secundum.

Prolapso de la válvula mitral: Afección cardíaca caracterizada por un engrosamiento de la válvula mitral, ocasionando un desplazamiento de dicha válvula en la cavidad auricular.

Sindactilia: Malformación congénita caracterizada por la unión de dedos de manos y/o pies que puede ser cutánea u ósea.

Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico: Cardiopatía congénita caracterizada por un desarrollo insuficiente de las 3 porciones del ventrículo izquierdo (entrada, trabecular y de salida) asociada a otros defectos.

Taquicardia: Aumento de la frecuencia cardíaca por arriba de los límites aceptables para la edad.

Tetralogía de Fallot: Malformación congénita caracterizada por desplazamiento anterior e izquierdo del septum infundibular ocasionando estenosis de la pulmonar, comunicación interventricular, cabalgamiento de la aorta e hipertrofia del ventrículo derecho.

Tronco común: Cardiopatía congénita caracterizado por la presencia de un solo tronco arterial que da irrigación a la circulación pulmonar, sistémica y coronaria.

Ventrículo único: Cardiopatía congénita caracterizado por la conexión a través de una válvula atrioventricular común o dos válvulas atrioventriculares hacia una sola cámara ventricular ⁴³⁻⁴⁵.