



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".
I.S.S.S.T.E**

**INCIDENCIA DE CARDIOPATIAS CONGENITAS ASOCIADAS A ALTERACIONES
FENOTIPICAS (MICROGNATIA, PALADAR OJIVAL, IMPLANTACION BAJA DE PABELLONES
AURICULARES Y DEPRESION DE PUENTE NASAL) EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PEDIATRICA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA MEDICA.**

**PRESENTA:
DR. JOSE ROBERTO TAGLE HERNANDEZ.**

MEXICO, D.F.

FEBRERO, 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dr. Mauricio Di Silvio López.
Subdirector de Enseñanza e investigación.

Dr. Miguel Ángel Pezzotti y Rentarúa.
Profesor Titular de Pediatría.

Dr. Eduardo Augusto Ordóñez Gutiérrez.
Asesor de tesis.

Dr. Tagle Hernández José Roberto
Tesisista.

Dedicatorias

A mis padres
Por ser un ejemplo a seguir en la vida.

A mi esposa
Por ser la mujer que ha estado a mi lado, aun en los momentos mas difíciles de mi vida, dándome comprensión, orientación y apoyo en todo mis proyectos de mi vida.

A mi hija
Por ser una de las cosas mas importantes de mi vida, que me han impulsado a ser cada vez mejor.

A Dios
Por darme todo lo que he pedido en mis oraciones, que son salud y amor.

Índice.

Introducción.....	7
Material y métodos.....	10
Resultados	10
Discusión.....	11
Gráficas.....	12
Bibliografía.....	14

RESUMEN

Introducción.

Las malformaciones congénitas, pueden ser simples o múltiples.

Las cardiopatías congénitas se presentan en el 0.5-0.8% de los recién nacidos vivos.

El objetivo principal es evaluar la incidencia de defectos cardiacos en pacientes pediátricos con un fenotipo anormal.

Material y métodos.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional. Los criterios de inclusión fueron niños ingresados en el Servicio de Medicina Interna Pediátrica sin importar edad o sexo, con diagnóstico de cardiopatía congénita. Los criterios de exclusión pacientes que tuvieran cardiopatía congénita asociada a un síndrome.

A cada paciente se le realizó un examen físico donde se buscaron intencionadamente las alteraciones fenotípicas ya mencionadas.

Resultados.

Se estudiaron un total de 57 pacientes de los cuales 29 fueron hombres (50.8%) y 28 mujeres (49.1%). El promedio de edad fue de 3.1 años, con la siguiente relación de malformaciones, (grafica 1).

Se demostró la alta incidencia de cardiopatía congénita asociada a alteraciones fenotípicas, ya que el 98.2% tuvieron alguna malformación fenotípica y el 1.7% no, (grafica 2).

Discusión.

En el presente trabajo observamos la incidencia de malformaciones menores tales como micrognatia, paladar ojival, implantación baja de pabellón auricular y depresión de puente nasal en pacientes con cardiopatías y valorar en un futuro si estas malformaciones pueden servir como un marcador de cardiopatías ocultas, además observamos en nuestro universo, de una mayor presentación de cardiopatías en el paciente del sexo masculino, diferente a lo revisado en la literatura y que la comunicación interauricular, fue la cardiopatía mas frecuente en ambos sexos, (grafica 3).

Palabras clave: cardiopatías congénitas

Abstract.

Introduction.

Congenital malformations, may be simple or multiple.

Congenital cardiopathies are present in 0.5-0.8 of all newborn.

Our main objective is to evaluate the incidence of cardiac defects in pediatric patients with an abnormal phenotype.

Material and methods:

We made a prospective, longitudinal and observational study. Inclusion criteria were: Internal Medicine pediatric inpatients, any age or sex, with a diagnosis of congenital cardiopathy.

Exclusion criteria was congenital cardiopathy associated to any syndrome.

Every patient was examined for phenotypical abnormalities.

Results.

A total of 57 patients were studied, 29 (50.8%) out of this patients were males and 28 (49.1%) were females (49.1%). Average age was 3.1 years, malformations rates are shown on chart number 1.

We demonstrated the high incidence of congenital cardiopathy associated to phenotypical alterations, since 98.2% had some phenotypical malformation and 1,7 % did not present any of these,(chart number 2).

Discussion

In this study we evaluated the incidence and relation of minor malformations such as micrognathia, high palate, low ear implantation and low nasal bridge to the presence of cardiopathies.

We found a higher incidence of cardiopathies in males than in females and we found atrial communication as the most common congenital cardiopathy in both males and females (chart number 3).

Key words: congenital cardiopathies.

Introducción.

El interés médico, fundamentalmente anatómico y embriológico en forma aislada se remota al siglo XIX, y empieza a cobrar auge desde el primer cuarto de siglo XX. Sin embargo mientras no hubo cirugía cardíaca, no pasaba de ser un tema atractivo. Desde 1939 cuando Gross hizo corrección quirúrgica del conducto arterial y desde 1945 cuando Blalock hizo la primera fístula sistémico-pulmonar para el tratamiento paliativo de la tetralogía de Fallot,¹ se inició la era quirúrgica de la cardiología pediátrica. La cual desde entonces ha tenido avances en las diferentes técnicas quirúrgicas de tratamiento paliativo o correctivo, mediante procedimientos como la atrioseptostomía con catéter-balón realizadas por Raskind y Miller en 1966. En 1976 Jatene implementa la técnica en el intercambio de los grandes vasos con reimplantación coronaria concomitante en la aorta. En 1989 Raskind y Mullens diseñan una técnica de doble paraguas para cerrar el conducto arterioso.

Las malformaciones congénitas son anomalías anatómicas o estructurales presentes al nacimiento; sin embargo pueden ser macroscópicas o microscópicas, superficiales o dentro del cuerpo. Son resultado de una embriogénesis defectuosa. En la actualidad, se estima que 7% de las anomalías del desarrollo en seres humanos son consecuencia de la acción de fármacos, virus y otros factores ambientales.² Las malformaciones pueden ser simples o múltiples y con un mayor o menor significado clínico. Las malformaciones menores simples se presentan en cerca de 14% de los recién nacidos. Tales malformaciones no poseen significado funcional, pero debe alertar al médico ante la posible presencia de malformaciones mayores concomitantes. La importancia y trascendencia de este estudio está basada en que las cardiopatías congénitas son una causa importante de muerte entre 1 y 12 meses de edad. Y en términos globales entre el 20 y 50% de los pacientes con cardiopatías mueren en los primeros días de vida. En los últimos tiempos los conceptos de las causas de cardiopatías congénitas han cambiado mucho basados en investigaciones de genética molecular. Se decía habitualmente que se deben a causas multifactoriales como resultado de interacciones genéticas y ambientales. Sin embargo se ha visto que la influencia familiar (gen aparentemente mendeliano) está presente en virtualmente todas las formas de cardiopatías congénitas, particularmente en aquellos defectos aislados intracardiacos que no están asociados a otras malformaciones extracardiacas o síndromes diagnósticos. Más del 25% de individuos con un defecto congénito cardíaco tiene una malformación extracardíaca asociada a menudo como parte de un síndrome polimalformativo.³

Las cardiopatías congénitas se presentan en el 0.5-0.8% de los recién nacidos vivos, aumentando de 2-6% en el segundo embarazo. La incidencia es mayor en los mortinatos (3.4%), los abortos (10-25%) y los lactantes prematuros (alrededor del 2%, excepto la persistencia del conducto arterioso (PCA)). La gravedad varía en gran medida entre los niños con alteraciones cardíacas congénitas: aproximadamente 2 o 3 lactantes de cada 1000 recién nacidos presentan una cardiopatía congénita sintomática en los primeros años de vida. El diagnóstico se alcanza durante la primera semana de vida en el 40-50% de los pacientes, y durante el primer mes en el 50-60%. Las cardiopatías congénitas siguen siendo la principal causa de mortalidad en los niños con malformaciones congénitas. Los defectos cromosómicos en las cardiopatías congénitas se presentan de 5 a 8%, por lo común la trisomía 21; pero también las trisomías 13, 18, 45 y XO (síndrome de Turner). Defectos Monogénicos Mendelianos Clásicos. Afectan al 3% de los pacientes y su riesgo

de transmisión es de 25%. La herencia ligada a X rara vez causa defectos estructurales del corazón, pero guarda relación con cardiomiopatía de la distrofia de Duchenne.

La cifra exacta de cardiopatías congénitas varía un poco de un país a otro, pero en términos generales, el factor determinante es el lapso en el que se obtuvieron los datos. En algunas series de neonatos, se ha señalado frecuencia menor de un caso por cada 1000 neonatos vivos. Sin embargo, con la vigilancia a largo plazo la frecuencia de cardiopatía congénita parece ser independiente del sitio geográfico y de otras diferencias. La persistencia del conducto arterioso es la cardiopatía congénita más frecuente en nuestro medio debido a la altitud sobre el nivel del mar y por la concentración de oxígeno pero en la primera infancia no es frecuente por el cierre medicamentoso con indometacina que se utiliza por los neonatólogos. En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se observó que causaba el 24.8% de las cardiopatías congénitas estudiadas hasta 1981. La literatura reporta a la comunicación interventricular como la más frecuente, en nuestro país ocupa el segundo lugar. Las malformaciones en nuestro medio se presentan en el 2% de los nacidos vivos y las cardiopatías congénitas ocupan el segundo lugar en frecuencia después de la luxación congénita de cadera. Las cifras de defectos cardiacos coexistentes con un síndrome poliformativo varía del 25-45% y con frecuencia la cardiopatía afecta negativamente la morbimortalidad de estos pacientes.^{4,5}

En los niños con Síndrome de Down, cuya incidencia es de 1:600 nacidos vivos hace que sea la enfermedad genética más común; desde el punto de vista del cardiólogo se presenta en uno de cada 25 niños con cardiopatía congénita. Se considera que hasta la mitad de los casos con síndrome de Down cursan con alguna cardiopatía. Incluso se conoce que puede haber retardo en la adaptación cardiocirculatoria en las primeras dos semanas del nacimiento. Las cardiopatías congénitas que predominan son los defectos del cojinete endocardico asociados a comunicación interventricular o a la persistencia del conducto arterioso. Es trascendente el diagnóstico de cardiopatía congénita en estos niños ya que es la principal causa de mortalidad temprana con 44% de fallecimientos en los primeros seis meses, existen múltiples síndromes genéticos asociados a cardiopatías.

El mensaje principal es que al revisar a un neonato con cardiopatía congénita se deben descartar intencionadamente la presencia de defectos extracardiacos, a nivel del sistema nervioso central, músculo-esqueléticos, vías urinarias y de tubo digestivo, pudiendo coincidir en el mismo paciente más de una anomalía. Esta misma actitud se debe tener cuando se atiende a un paciente con fenotipo anormal, que se sabe esta asociado a cardiopatía congénita, aún en ausencia de manifestaciones en ese momento. El riesgo de recurrencia de cardiopatía congénitas aumenta si algún familiar de primer grado esta afectado.⁶ Los defectos troncocónicos constituyen el mejor ejemplo de cardiopatía con base genética. Estas anomalías comprenden la tetralogía de Fallot, el ventrículo derecho con doble salida, el tronco arterioso, la atresia pulmonar y la interrupción del arco aórtico. Muchos de estos pacientes también presentan síntomas del síndrome de DiGeorge (hipocalcemia, hipoplasia tímida, anomalías faciales leves) o del síndrome velocardiofacial de Sprintzen (facies anómala, hendidura palatina).

Las cardiopatías congénitas se asocian frecuentemente a problemas genéticos, aberraciones cromosómicas, teratógenos, enfermedades metabólicas, defectos esqueléticos, lesiones cutáneas y trastornos del tejido conectivo. El síndrome de Shprintzen o velocardiofacial es una entidad relativamente común, causada por una delección en la región p11 del cromosoma 22. La aparición de cardiopatías específicas varía en ambos sexos. La transposición de las grandes arterias y las lesiones obstructivas de cavidades izquierdas son algo más frecuentes en los niñas al igual que la comunicación interauricular, la comunicación interventricular, el conducto arterioso persistente y la estenosis pulmonar.⁷

En la tercera semana de gestación, se forma el mesodermo a partir del ectodermo; del primero se desarrollara el aparato cardiovascular. Aparece la semiluna cardiogénica, precursora del corazón. Se presenta el celoma del cual se formará el pericardio. Nace el tubo recto que inicia su latido alrededor del día 20 de edad. Este tubo inicia su rotación a la derecha por lo que se conoce como asa D o al izquierda como asa I, en la cuarta semana. Se completa el asa D, se inician el desarrollo ventricular y la circulación. Después principia la tabicación cardiaca y el desarrollo de arcos aórticos, en la quinta semana se produce la separación de la aorta y la pulmonar, se disocian válvula mitral y tricúspide, se perforan las válvulas. El tejido auricular, parte del septum primum (tabique interauricular inferior) y se forman a partir del tejido endocardico. La válvula pulmonar gira a la izquierda y adelante. Los arcos aórticos 3,4 y 6 persisten y en la sexta y séptima semana se completa la tabicación interventricular. La organogénesis se realiza entre la cuarta y octava semanas de vida intrauterina, por lo que constituye el periodo de mayor susceptibilidad de ocurrir malformación congénita. El sistema cardiovascular incluye corazón y vasos sanguíneos, los cuales se originan del mesodermo. Debido a que en este estudio el objetivo es correlacionar las alteraciones fenotípicas (implantación baja de pabellones auriculares, micrognatia, depresión de puente nasal, paladar ojival), es necesario recordar a partir de que estructura embriológica se derivan cada una de ellas.

El mesodermo es la capa que va a dar origen a cartílago, hueso y tejido conectivo, músculo liso y estriado, corazón, vasos y células tanto de la sangre como de la linfa, riñones y gónadas. Para el día 24 de la gestación, se distinguen el primer arco branquial o arco mandibular y el segundo o arco branquial hioideo. Las estructuras que se derivan del primer arco branquial son mandíbula, prominencia maxilar que contribuirá a la formación del maxilar superior. Los surcos branquiales se desarrollan durante la cuarta y quinta semana, en esta semana se inicia el desarrollo de los pabellones auriculares del oído externo.⁸

Lo mencionado anteriormente nos ayuda a correlacionar las alteraciones fenotípicas ya mencionadas con las cardiopatías congénitas; ya que ambas inician su desarrollo dentro de la cuarta semana y derivan de las misma capa embrionaria.

Desde el punto de vista clínico, las cardiopatías congénitas se pueden dividir en tres grandes grupos.

- 1) Cardiopatías congénitas acianógenas
- 2) Cardiopatías congénitas cianóticas
- 3) Miocardiopatías⁹

El cuadro clínico más usual de las diversas anormalidades específicas de pacientes en quienes se sospecha cardiopatía congénita; presentan insuficiencia cardiaca en mayor o menor grado y en los lactantes tiene características especiales desde el punto de vista sintomatológico ya que se suelen revelar problemas de alimentación, taquipnea, diaforesis, irritabilidad, palidez y aumento deficiente de peso. Los lactantes con insuficiencia cardiaca tienden a ingerir menores volúmenes de fórmula o requerir amamantamiento más frecuente, y son característicos los tiempos largos de alimentación, con la fatiga subsecuente. Puede haber antecedente de cambios en la fórmula alimenticia, a causa de la aparente intolerancia. Hay diaforesis, con piel fría y levemente pálida, en vez de caliente e hiperémica, lo que es signo de estimulación simpática. Frecuentemente presentan infecciones de vías respiratorias, e incluso en el invierno pueden presentar miliria rubra secundaria a la diaforesis.¹⁰

La exploración física revela taquipnea, palidez y diaforesis. Los estertores son infrecuentes, a menos que exista un trastorno pulmonar. Los soplos cardiacos tienden a ser evidentes e incluyen retumbo diastólico en el vértice cuando hay

corto circuito de izquierda a derecha importante. También puede haber ritmo de galope. El hígado por lo general es palpable en el plano subcostal. La evaluación de los pulsos es imperativa en todos los lactantes. La circulación periférica, la temperatura de los dedos del pie y el tiempo de llenado capilar son signos importantes de gasto cardiaco. La presión sistólica en los brazos y en las piernas y los pulsos periféricos tienen gran valor en el diagnóstico de coartación aórtica y la persistencia del conducto arterioso. Las cardiopatías cianógenas generalmente se descubren al nacer o durante la lactancia. La cianosis tiende hacerse cada día más notable a medida que crece el niño el cual suele tener por otra parte un retardo en el crecimiento en pacientes con cardiopatía congénita. Siempre hay algo de disnea de esfuerzo, y a menudo, cuando existe, se coloca el paciente en cuclillas de una manera instintiva.¹¹

Material y métodos.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y observacional. Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina Interna Pediátrica, del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo comprendido del 01 de junio al 31 de Octubre del 2007.

Los criterios de inclusión fueron niños ingresados en el Servicio de Medicina Interna Pediátrica sin importar edad o sexo, con diagnóstico de cardiopatía congénita, que contaran con ecocardiograma. Los criterios de exclusión fueron pacientes que se ingresaron al servicio de medicina interna pediátrica que no tuvieran cardiopatía congénita, así como pacientes que tuvieran cardiopatía congénita y un síndrome asociado, confirmado por cariotipo.

A cada paciente se le realizó historia clínica completa, examen físico donde se buscaron intencionadamente alteraciones tales como micrognatia, paladar ojival, depresión del puente nasal e implantación baja de pabellón auricular, además de revisión de estudios de laboratorio y gabinete que se tuvieran en el expediente del paciente al ingreso al servicio.

Resultados.

En el periodo del 01 de junio al 31 de Octubre del 2007, ingresaron al Servicio de Medicina Interna Pediátrica un total de 66 pacientes con diagnóstico de cardiopatía congénita de los cuales se excluyeron 9 pacientes por presentar un síndrome genético confirmado por cariotipo.

Se estudiaron un total de 57 pacientes de los cuales 29 fueron hombres (50.8%) y 28 mujeres (49.1%).

El promedio de edad fue de 3.1 años, desviación estándar mas, menos 3.6 años, error estándar 0.45 años, mediana 1.34 años, mínima 0.08 años, máxima 14 años . Las patologías que se presentaron fueron comunicación interauricular 13 pacientes (22.8%), comunicación interventricular 7 pacientes (12.2%), tetralogía de Fallot 2 pacientes (3.5%), ventrículo único 1 paciente (1.7%), conexión anómala de venas pulmonares 2 pacientes (3.5%), transposición de grandes vasos 3 pacientes (5.2%), estenosis de la pulmonar 3 pacientes (5.26%), persistencia del conducto arterioso 9 pacientes (15.78%), coartación aórtica 7 pacientes (12.28%), estenosis aórtica 2 pacientes (3.5%), atresia tricuspídea 1 paciente (1.75%), doble salida de ventrículo derecho 4 pacientes (7.01%), canal auriculoventricular 3 pacientes (5.26%), atresia pulmonar 2 pacientes (3.5%); de las cuales 40 fueron acianógenas (70.1%) y 17 cianógenas (29.9%).

De los pacientes incluidos 1 no presento alteraciones fenotípicas (1.7%), 17 pacientes presentaron una alteración única (29.8%), 26 pacientes dos alteraciones (45.6%), 8 pacientes tres alteraciones (14.8%) y 2 pacientes cuatro alteraciones (3.5%).

La malformación fenotípica encontrada con mayor frecuencia fue el paladar ojival que se presentó en 56 pacientes de los 57 con malformaciones, seguida de depresión del puente nasal la cual se encontró en 30 pacientes, en 13 pacientes con micrognatia y 13 pacientes con baja implantación de pabellón auricular.

En el presente estudio se observó la alta incidencia de cardiopatía congénita asociada a alteraciones fenotípicas, ya que de los pacientes estudiados el 98.2% (56 pacientes) presentaron al menos una malformación fenotípica y el 1.7% (1 pacientes) no presentaba ninguna alteración acompañante.

Discusión.

Las cardiopatías congénitas son una causa importante de muerte entre el primero y los 12 meses de edad, y en general, el 20-50% de los pacientes con cardiopatía mueren en los primeros meses de vida, siendo también la principal causa de muerte en los niños con malformaciones.

Los defectos cromosómicos en las cardiopatías congénitas se presentan de 5 a 8%, por lo común la trisomía 21; pero también las trisomías 13, 18, 45 y XO (síndrome de Turner).

Defectos Monogénicos Mendelianos Clásicos: afectan al 3% de los pacientes y su riesgo de transmisión es de 25%. La herencia ligada a X rara vez causa defectos estructurales del corazón, pero guarda relación con cardiomiopatía de la distrofia de Duchenne.

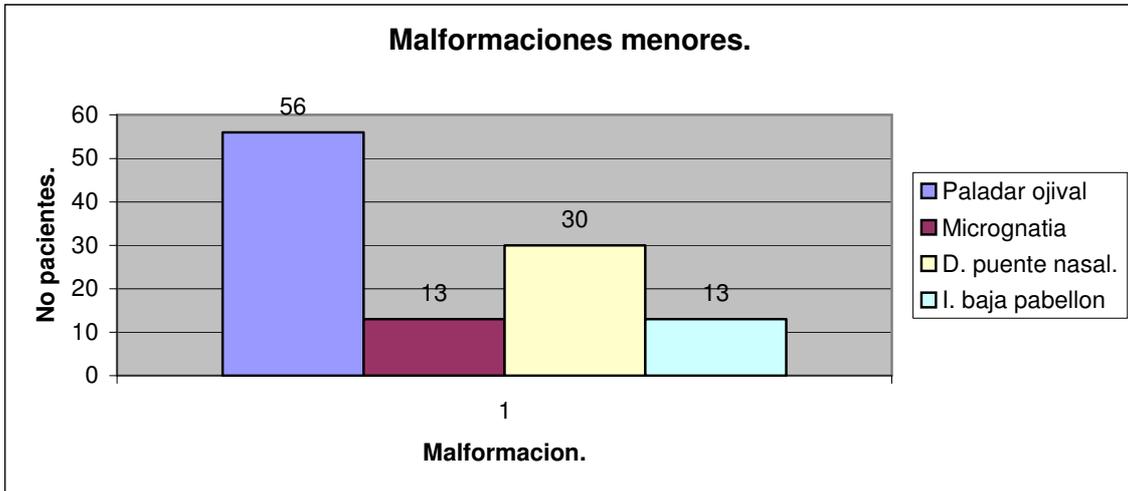
Las malformaciones congénitas son anomalías anatómicas o estructurales presentes al nacimiento; pueden ser macroscópicas o microscópicas y son resultado de una embriogénesis defectuosa. En la actualidad, se estima que 7% de las anomalías del desarrollo en seres humanos, son consecuencia de la acción de fármacos, virus y otros factores ambientales. Las malformaciones pueden ser simples o múltiples y con un mayor o menor significado clínico. Las malformaciones menores simples se presentan en cerca de 14% de los recién nacidos. Tales malformaciones no poseen significado funcional, pero deben alertar al médico ante la posible presencia de malformaciones mayores concomitantes.

Las malformaciones en nuestro medio, se presentan en el 2% de los nacidos vivos y las cardiopatías congénitas ocupan el segundo lugar en frecuencia después de la luxación congénita de cadera. Las cifras de defectos cardíacos coexistentes con un síndrome polimalformativo varía del 25-45% y con frecuencia la cardiopatía aumenta la morbimortalidad de estos pacientes.

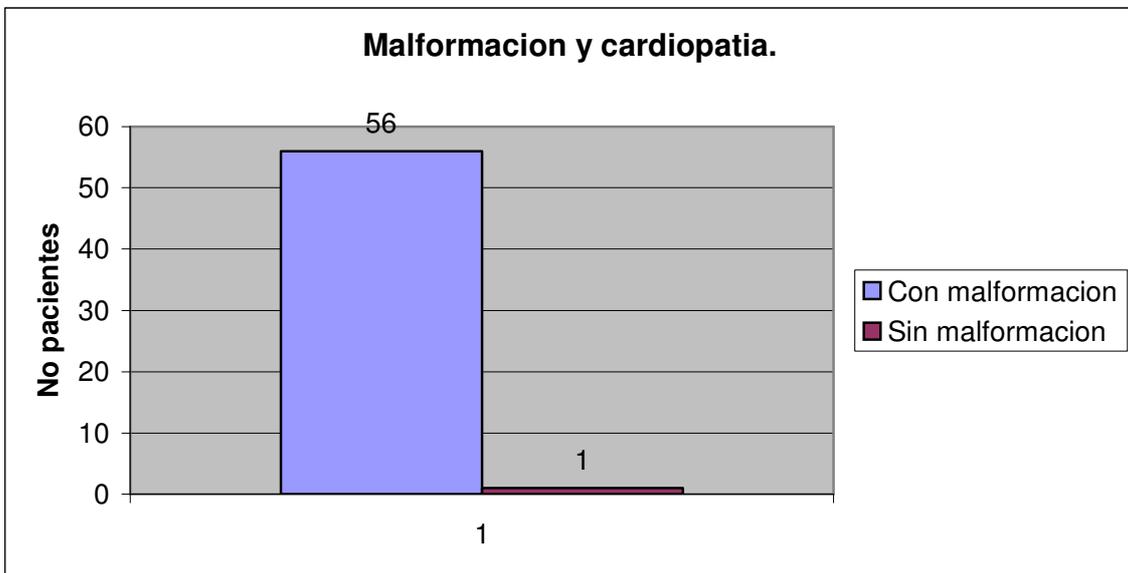
En el presente trabajo valoramos la incidencia y las relaciones de malformaciones menores tales como micrognatia, paladar ojival, implantación baja de pabellón auricular y depresión de puente nasal con la presencia de cardiopatías en el grupo estudiado, y encontramos que esta relación fue alta, observamos que la principal malformación encontrada fue el paladar ojival, seguido de depresión de puente nasal y micrognatia, además observamos una mayor presentación de cardiopatías en el paciente del sexo masculino, contrario a lo revisado en la literatura y encontramos que la comunicación interauricular, fue la cardiopatía más frecuente en ambos sexos en nuestro grupo de estudio.

Consideramos de importancia realizar un trabajo posterior, en el que, se descarte la presencia de cardiopatías en pacientes con las características fenotípicas antes mencionadas y poder establecer el grado de validez de las mismas como marcadores de cardiopatías.

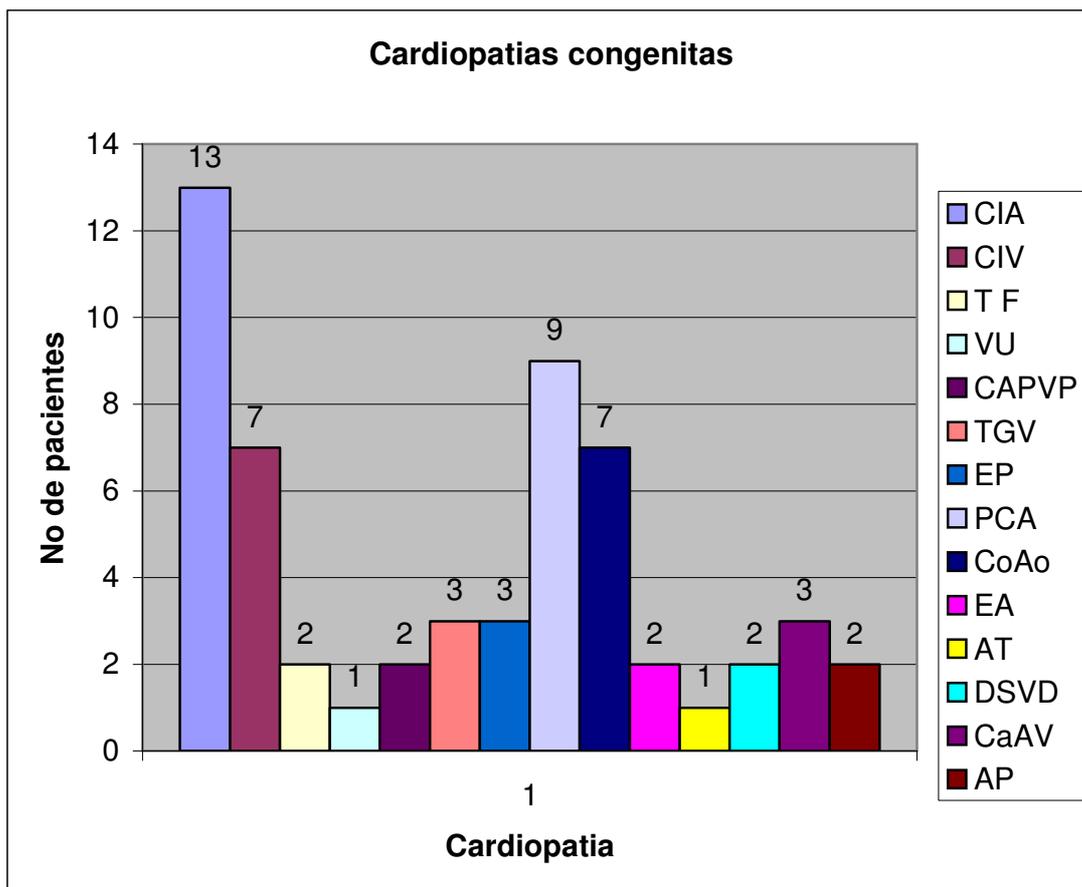
Grafica 1. Relación de malformaciones menores estudiadas.



Grafica 2. Relación de pacientes con malformación congénita y cardiopatía.



Grafica 3. Relación de cardiopatías presentadas.



CIA- comunicación interauricular, CIV- comunicación interventricular, T F tetralogía de Fallot, VU- ventrículo único, CAPVP- conexión anómala de venas pulmonares, TGV- transposición de grandes vasos, EP- estenosis pulmonar, PCA- persistencia conducto arterioso, CoAo coartación aórtica, EA estenosis aórtica, AT atresia tricuspídea, DSVD doble salida de ventrículo derecho, CaAV canal auriculoventricular, AP atresia pulmonar.

Bibliografía.

- 1- Néstor Sandoval; Tetralogía de Fallot .En: Díaz Góngora Gabriel; Sandoval Reyes Néstor; Vélez Moreno Juan Fernando; Carrillo Ángel Gustavo. *Cardiología Pediátrica*. Mc Graw Hill Barcelona 2003;521.
- 2- T.W. Sadler; Sistema Cardiovascular .En: Langman; Embriología Médica. Editorial Médica Panamericana 8a edición. España 2002;217.
- 3- Castillo, A; González, G; Torres, D; et.al. Incidencia de las cardiopatías congénitas en el menor de un año. Villa Clara 1998-2002. *Rev Costar* 2003 ;5 (1) :19-24.
- 4- Cunniff C et al. Contribution of heritable disorders to mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 1995;95(5):678-681.
- 5- Johnston J, Kelly RI, Feigenbaum A, Cox GF, Iyer GS, Funanage VL. Mutation characterization and genotype-phenotype correlation in Barth syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;61:1053-1058
- 6- Daniel Bernstein; Cardiopatías Congénitas. Epidemiología y bases genéticas. En: Berhman; *Tratado de Pediatría Medica* 17 edición. Elsevier 2004; 1500.
- 7- Transposición completa de grandes arterias En: Attie F, Zabal C, Buendía A . *Cardiología Pediátrica*. México DF, 1985; 648.
- 8- Towbin, J A . Molecular genetic aspects of cardiomyopathy. *Biochem Med Metab Biol* 1993; 49(3): 285-320.
- 9- Fonseca, M, Pina B, Acevedo R, et al. Cardiopatías congénitas asociadas a cromosomopatías. *Rev Cubana Pediatr* 1997;69(2): 102-107.
- 10- Vinals F, Giuliano B. Cardiopatías Congénitas Incidencia antenatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67(3): 203-206
- 11- García H, Ramos A, Vera M, et.al. Sobrevida al egreso hospitalario de recién nacidos con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía cardíaca o cateterismo intervencionista. *Rev Invest Clin* 2002;54 (4): 311-319.