



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 FACULTAD DE MEDICINA
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**“Factores pronósticos de supervivencia
 en pacientes con heterotaxia”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. ANAYENSI GABRIELA SILVA RAMÍREZ
 DIRECTOR DE TESIS: **DRA. BEGOÑA MAGDALENA SEGURA**
 STANFORD



Ciudad de México; Febrero 2018



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.

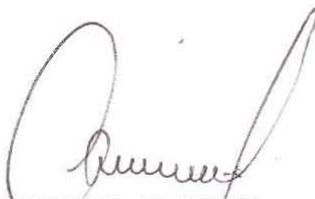
HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

TUTORES



**DRA. BEGOÑA MAGDALENA SEGURA STANFORD
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO CARDIOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR ALFONSO REYES
MAESTRO EN CIENCIAS
INVESTIGADOR DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ**



**DR. JULIO ERDMENGER ORELLANA
JEFE DEL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
“FEDERICO GÓMEZ”

“Factores pronósticos de supervivencia en pacientes con heterotaxia”

Tesis para obtener el diploma de:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta

DRA. ANAYENSI GABRIELA SILVA RAMIREZ

Investigador responsable

Dra. Begoña Magdalena Segura Stanford

Tutor

Autores

Tesista

Anayensi Gabriela Silva Ramírez
Residente de quinto año de Cardiología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Calle Dr. Márquez 162, Cuauhtémoc, Doctores
CP 06720 Ciudad de México, CDMX
rmrz_7@hotmail.com

Investigador responsable:

Dra. Begoña Magdalena Segura Stanford
Médico Adscrito al Servicio de Cardiología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Calle Dr. Márquez 162, Cuauhtémoc, Doctores
CP 06720 Ciudad de México, CDMX
begstanford@yahoo.com.mx

Investigador asociado:

Dr. Julio Erdmenger Orellana
Jefe del Servicio de Cardiología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Calle Dr. Márquez 162, Cuauhtémoc, Doctores
CP 06720 Ciudad de México, CDMX
erdmenger@gmail.com

Asesor metodológico:

Dr. Alfonso Reyes
Maestro en Ciencias
Investigador del Hospital Infantil de México Federico Gómez
alfonso.reyes.lopez@outlook.com

Gracias a mi familia, mis maestros y mi institución por brindarme su apoyo incondicional, y por darme las armas para superarme día a día.

CONTENIDO

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. Resumen..... | 9 |
| 2. Marco Teórico | 9 |
| 3. Introducción..... | 9 |
| 3.1 Epidemiología..... | 10 |
| 3.2 Conceptos | 11 |
| 3.3 Fisiopatogenia | 13 |
| 3.4 Factores de riesgo..... | 14 |
| 3.5 Etiología | 14 |
| 3.6 Manifestaciones clínicas..... | 15 |
| 4. Diagnóstico..... | 16 |
| 5. Tratamiento | 18 |
| 5.1 Manejo quirúrgico..... | 18 |
| 5.2 Pronóstico y supervivencia..... | 20 |
| 6. Planteamiento del problema..... | 23 |
| 7. Justificación..... | 24 |
| 8. Objetivos | 26 |
| 8.1 Objetivo general | 26 |
| 8.2 Objetivos específicos | 26 |
| 9. Material y métodos | 27 |
| 9.1 Diseño del estudio..... | 27 |
| 9.2 Criterios de selección | 28 |
| 9.3 Variables de estudio..... | 28 |

| | |
|--|----|
| 9.4 Categorización de las variables..... | 28 |
| 9.5 Estrategia de trabajo | 29 |
| 9.6 Recursos | 30 |
| 9.7 Material..... | 30 |
| 10. Aspectos éticos | 31 |
| 11. Análisis estadístico..... | 32 |
| 12. Resultados..... | 33 |
| 13. Discusión..... | 52 |
| 14. Conclusiones..... | 55 |
| 15.Limitaciones del estudio | 55 |
| 16.Cronograma | 56 |
| 17. Referencias..... | 57 |

RESUMEN

TÍTULO: Factores pronósticos de supervivencia en pacientes con heterotaxia.

INTRODUCCIÓN: Heterotaxia se define como la alteración en donde las vísceras tóraco-abdominales muestran un acomodo anormal respecto al eje izquierda-derecha del cuerpo. Dentro de las diversas cardiopatías congénitas, los síndromes de heterotaxia son las más complejas. Aparecen en 1 de cada 5,000 a 7,000 nacidos vivos con cardiopatía congénita. Su diagnóstico es un reto para el Cardiólogo Pediatra y las opciones de tratamiento quirúrgico son limitadas, con una alta mortalidad de hasta de 60% antes del primer año de vida.

OBJETIVO: Determinar los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con diagnóstico de heterotaxia variedad asplenia y poliesplenia.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo en el Hospital Infantil de México. Se incluyeron 110 pacientes con diagnóstico de Síndrome de heterotaxia asplenia o poliesplenia de Enero de 2005 a Diciembre de 2016. Para estadística descriptiva se utilizaron frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Para variables cuantitativas se utilizaron medias y desviación estándar en caso de curva simétrica o bien medianas y rangos en caso de curva no simétrica. Se realizó función de supervivencia utilizando curvas de Kaplan-Meier.

RESULTADOS: Se encontró que la edad promedio al diagnóstico fue de 8.4 meses, con una mediana de 1.5 meses; se registró una mortalidad del 20.9% y 32% se perdieron durante el seguimiento. El tipo de Isomerismo más frecuente fue el derecho con 71.8%. La mortalidad en ambos grupos fue similar, 19.3% para isomerismo izquierdo y 21.5% en el isomerismo derecho. El promedio del tiempo de seguimiento fue de 2.3 años, con una mediana de 1.4 años. La supervivencia global fue del 61%. No se encontró un único factor de riesgo predictor de supervivencia de manera independiente, y la evolución clínica y desenlace esta en relación a la interacción de múltiples variables.

CONCLUSIONES: A pesar de los avances en los métodos diagnósticos y reparación quirúrgica en las últimas décadas, los síndromes de heterotaxia continúan siendo un reto tanto para el cardiólogo pediatra clínico, como para el cirujano cardiovascular, con una baja tasa de supervivencia a largo plazo, independientemente de las características clínicas y el manejo quirúrgico otorgado.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Heterotaxia se define como la alteración en donde las vísceras toraco-abdominales muestran un acomodo anormal respecto al eje izquierda-derecha del cuerpo.¹

La palabra heterotaxia se deriva del griego: heteros que significa distinto y taxis que significa arreglo. Heterotaxia, por lo tanto, significa literalmente un patrón de organización anatómica de los órganos torácico y abdominal que no es el esperado habitual o normal, el cuál conocemos como situs solitus. Normalmente, los órganos internos están dispuestos en diferentes patrones en los lados derecho e izquierdo, y no son imágenes en espejo. Por lo tanto, si la asimetría de los órganos abdominales es la situación normal o normal, el síndrome de heterotaxia visceral incluye a los pacientes con algún grado de simetría de algunos de los órganos torácicos y abdominales, y los apéndices auriculares dentro del corazón.²

En el año 2000 se estableció el Comité Internacional para la Nomenclatura de Cardiopatías congénitas, mismo que posteriormente se convertiría en la Sociedad Internacional para la Nomenclatura de Enfermedades pediátricas y Cardiopatías congénitas, del que se desprende el Grupo de Trabajo de Nomenclatura, quienes crean el código internacional de enfermedades cardíacas pediátricas y congénitas. En este manuscrito se define la nomenclatura, definición y clasificación de heterotaxia o síndrome de heterotaxia, con especial interés en el enfoque filosófico adoptado por la escuela de Boston, desarrollada a partir de las enseñanzas de Van Praagh, y la Escuela Europea con su análisis segmentario secuencial.³

Los atrios mantienen su lateralidad durante todo el desarrollo, por lo tanto su posición define el situs cardíaco. En la mayoría de las personas el situs cardíaco es concordante con el situs torácico o traqueobronquial.⁴

Situs ambiguos se define como "una anomalía en la que hay componentes de ambos situs solitus (disposición asimétrica normal) y situs inversus (inversión o imagen en espejo con disposición normal) en la misma persona. Se puede considerar un situs ambiguo cuando las vísceras toraco-abdominales no están claramente lateralizadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Las cardiopatías congénitas afectan aproximadamente del 0.75 al 0.9% de los recién nacidos, y constituye una importante causa de muerte entre este grupo etario. Dentro de las diversas cardiopatías congénitas, los síndromes de heterotaxia son las más complejas. Aparecen en 1 de cada 5,000 a 7,000 nacidos vivos con cardiopatía congénita. Los síndromes de heterotaxia incluyen manifestaciones cardíacas y extra cardíacas, siendo las malformaciones cardíacas las que se evidencian más tempranamente, inclusive desde el período neonatal. Esta es la razón por la cual la mortalidad es tan alta, de hasta 60% antes del primer año de vida. Sólo el 5 al 10% de los pacientes alcanzará la edad adulta.⁵

En otras series, el situs ambiguo "clásico", en donde las malformaciones cardiovasculares características se acompañan de alteraciones viscerales también, se presenta hasta en el 3% de todas las cardiopatías congénitas, con una prevalencia de 1 en cada 10.000 nacidos vivos.⁶

De manera interesante, Asia, en especial Korea, cuenta con estudios que reportan una prevalencia mayor de Síndrome de Heterotaxia respecto a otras regiones del planeta, con hasta 32% del total de las cardiopatías congénitas en algunas series, en comparación con los países occidentales; así mismo de los pacientes que completan cirugía de Fontan en Asia, los pacientes con heterotaxia comprenden una mayor proporción respecto a los pacientes con Fontan en países de occidente.⁷

CONCEPTOS

El grupo de trabajo de Nomenclatura considera como sinónimos los términos heterotaxia, heterotaxia visceral y síndrome de heterotaxia.

Heterotaxia se define como la alteración en donde los órganos internos toraco-abdominales muestran un acomodo anormal respecto al eje izquierda-derecha del cuerpo. A continuación se describen algunos de los términos más importantes utilizados en el contexto de heterotaxia:

- Situs solitus: Posición normal de los órganos toraco-abdominales en el cuerpo.
- Situs inversus: Imagen en espejo de los órganos internos.
- Situs ambiguo: Se define como la alteración en donde encontramos componentes tanto de situs solitus como de situs inversus en una misma persona. Puede considerarse que está presente cuando los órganos toraco-abdominales no están claramente lateralizados.
- Asplenia: Ausencia de bazo.
- Poliesplenia: Formación anormal de tejido esplénico, que incluye a un único bazo con múltiples septos, o la presencia de múltiples bazos de tamaño variable.
- Isomerismo: Deriva del griego *iso* que significa igual, y *meros* que significa parte. Se refiere a aquellas estructuras dispuestas en imagen en espejo. Cuando se utiliza este término en el ámbito de malformaciones cardíacas, el término isomerismo se ha convertido en forma de descripción convencional para las situaciones en donde las estructuras morfológicamente derechas o morfológicamente izquierdas se encuentran a ambos lados del cuerpo. El grupo de trabajo de nomenclatura define isomerismo como: situación en donde estructuras pares en lados opuestos del eje izquierdo o derecho del cuerpo son, en términos morfológicos, imágenes simétricas en “espejo”.
- Isomerismo izquierdo: En el contexto de heterotaxia, se utiliza este término cuando las estructuras pares a ambos lados del eje izquierda-derecha de cuerpo son simétricas y de morfología izquierda. Estos pacientes con atrios

isoméricamente izquierdos frecuentemente tienen pulmones bilobulados bilateralmente, cada uno con un bronquio largo de morfología izquierda y múltiples bazos. En muchos casos de isomerismo izquierdo, los pacientes tienen venas pulmonares conectando a ambos atrios.

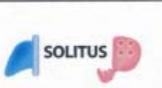
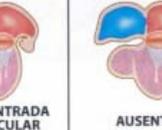
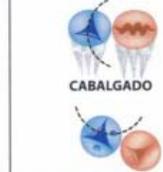
| | | | | | |
|-------------------------------------|---|--|---|---|---|
| SITUS |  SOLITUS |  INVERSUS |  DEXTROISOMERISMO |  LEVOISOMERISMO | |
| TIPO DE CONEXIÓN ATRIOVENTRICULAR |  CONCORDANTE |  DISCORDANTE |  AMBIGUA |  DOBLE ENTRADA VENTRICULAR |  AUSENTE |
| TIPO DE CONEXIÓN VENTRÍCULOARTERIAL |  CONCORDANTE |  DISCORDANTE |  DOBLE SALIDA |  ÚNICA VÍA DE SALIDA | |
| MODO DE CONEXIÓN |  PERFORADO |  IMPERFORADO |  CABALGADO |  COMÚN | |
| PARTICULARIDADES ADICIONALES | POSICIÓN DEL CORAZÓN | | ARTERIAS CORONARIAS | SISTEMA DE CONDUCCIÓN | |
| ANOMALÍAS AGREGADAS | DEFECTOS SEPTALES | ESTENOSIS | DISPLASIAS | HIPOPLASIAS | CONEXIÓN VENOSA ANÓMALA PULMONAR |

Figura 1. Diagnóstico secuencial y segmentario de las cardiopatías congénitas. (ATTIE F, ZABAL C, BUENDÍA A: *Cardiología pediátrica. Diagnóstico y tratamiento*. 1ª edición, México. Editorial Médica Panamericana 1993, pp. 18.)

- Isomerismo derecho: De igual forma, este término se utiliza cuando las estructuras pares a ambos lados del eje izquierda-derecha del cuerpo tienen una morfología derecha. Habitualmente se acompaña de pulmones trilobulados y asplenia.
- Síndrome de Asplenia: Sinónimo de Isomerismo derecho.
- Síndrome de Poliesplenia: Sinónimo de Isomerismo izquierdo.
- Síndrome de Ivermark: Los primeros casos descritos por Ivermark cursaban con asplenia y malformaciones cardiovasculares; posteriormente se adoptaron los términos de asplenia y poliesplenia.

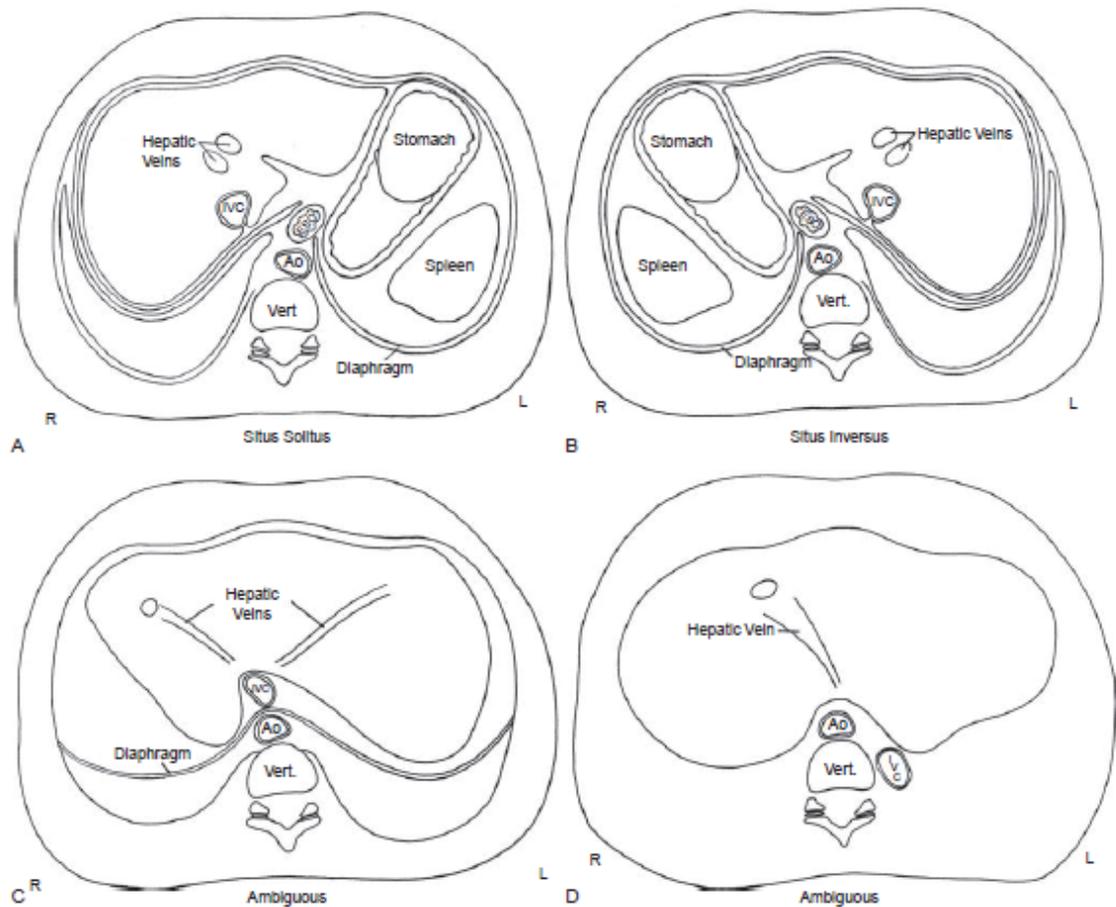


Figura 2. Anatomía visceral de acuerdo a la visualización del abdomen desde el eje subcostal en ecocardiografía. (Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, et al. Moss and Adams' Heart diseases in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and the Young Adult. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:pp 1197)

FISIOPATOLOGÍA

La heterotaxia es un trastorno congénito que resulta del fallo en el establecimiento del eje normal del cuerpo izquierda-derecha, durante el desarrollo embrionario. Estudios realizados en modelos animales han mostrado que se requieren alrededor de 480 genes para establecer una asimetría normal izquierda-derecha. Aunque algunos de estos genes probablemente tienen una función conservada en los seres humanos, se han identificado mutaciones en relativamente pocos genes en pacientes con heterotaxia. Estos genes incluyen ZIC3, LEFTYA, CRYPTIC y ACVR2B.

Casos aislados de mutaciones en los genes CRELD1 y NKX2.5 se han reportado, aunque se requiere mayor investigación respecto al papel de estas mutaciones.⁸

FACTORES DE RIESGO

Los defectos en la lateralidad se han asociado también a algunos factores ambientales. Estudios recientes sugieren que la exposición a ciertos químicos incrementa el riesgo de alteraciones en la formación del eje izquierda-derecha en modelos animales.⁹

ETIOLOGÍA

Se trata de una cardiopatía congénita multifactorial, donde se han reportado diversos patrones de herencia, así como factores ambientales y patológicos maternos, como la diabetes mellitus tipo 2, y su asociación con cromosopatías, como la trisomía 13.⁶

El establecimiento de los ejes corporales, con la consiguiente definición de las porciones craneal caudal, izquierda y derecha, no es un hecho al azar; por el contrario, es un evento que sucede tempranamente, durante el desarrollo del disco germinativo trilaminar y que afecta una gran cantidad de genes y factores de transcripción génica. Durante la formación de la línea y nodo primitivos, la expresión de los genes OTX2, LIM1 y HESX1 en la porción craneal del disco germinativo induce la formación de las estructuras craneales en este extremo “craneal” del disco germinativo.¹⁰

La expresión del gen nodal inicia y mantiene la formación de la línea primitiva a lo largo del disco germinativo. La proteína morfogenética del hueso 4 (BMP-4) induce la ventralización del mesodermo en estructuras del mesodermo intermedio y lateral. La lateralidad (izquierda y derecha) también se orchestra por otro grupo de genes, como el factor de crecimiento fibroblástico tipo 8 (FGF-8). Éste se secreta en el nodo y en la

línea primitiva e induce la expresión del gen nodal, pero solo en el lado izquierdo del disco e induce la sobreexpresión del gen PITX2 que, junto con otros genes implicados, como el Lefty-1 y el Sonic Hedgehog, finalmente establece la inducción de las estructuras del lado izquierdo del cuerpo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas en los síndromes de heterotaxia son muy variadas, y dependerán de las malformaciones cardíacas y extra cardíacas que presente el paciente. Casi sin excepción, los pacientes con isomerismo derecho (heterotaxia asplenia) presentan obstrucción al flujo pulmonar, con atresia pulmonar hasta en el 40% de los casos. Mientras que la cianosis es la manifestación clínica más frecuente, ocasionalmente los pacientes presentan además importante dificultad respiratoria como resultado de una conexión anómala de venas pulmonares obstruida. Esta situación es más frecuente cuando la conexión anómala de venas pulmonares es supracardiaca. En otras ocasiones pueden presentarse con un soplo de estenosis pulmonar y poca cianosis que puede pasar desapercibida. En estas situaciones el examen físico puede aportar claves importantes para sospechar el diagnóstico, como el ápex cardíaco ubicado a la derecha o un hígado central. Los pacientes con isomerismo derecho ocasionalmente presentan serias anomalías extra cardíacas.¹¹

En pacientes con isomerismo izquierdo los hallazgos clínicos no son específicos, y estarán en relación con las lesiones cardíacas asociadas. En contraste con los pacientes con isomerismo derecho, las malformaciones cardíacas suelen ser menos graves, inclusive se han encontrado casos de isomerismo izquierdo sólo con interrupción de vena cava inferior y la presencia de dos apéndices auriculares de morfología izquierda. En estos pacientes el diagnóstico puede pasar desapercibido, a menos que coexista con otras manifestaciones extra cardíacas como atresia de vías biliares o malrotación intestinal.²

En una revisión de pacientes con diagnóstico de isomerismo izquierdo, dos tercios de los pacientes tenían una cardiopatía simple y eran candidatos a corrección biventricular. El resto tenía cardiopatías cianóticas complejas, frecuentemente asociadas a una conexión atrioventricular común. Algunos de estos pacientes con isomerismo izquierdo presentan cianosis debido a la combinación de corto circuitos arterio-venosos y obstrucción al flujo pulmonar. Al igual que pasa en otras cardiopatías complejas, en el isomerismo izquierdo los pacientes pueden presentar falla cardíaca debido a importantes corto circuitos de izquierda a derecha sin obstrucción al flujo pulmonar, y frecuentemente presentan obstrucción al flujo sistémico.¹²

DIAGNÓSTICO

Es incierta la repercusión del diagnóstico prenatal en el resultado perinatal de los recién nacidos con síndrome de heterotaxia y su implicación en la atención médica del neonato. La identificación exacta de las lesiones de alto riesgo, como la conexión anómala de las venas pulmonares o el bloqueo cardíaco congénito, ayuda al personal de neonatología a estar preparados para la atención y tratamiento del recién nacido. Otra ventaja del diagnóstico prenatal es que al identificar de manera exacta las anomalías puede darse información más completa a la pareja acerca de las opciones de tratamiento y pronóstico.

El reconocimiento prenatal de los síndromes de heterotaxia se realiza al encontrar la relación anormal de los órganos y las estructuras tóraco-abdominales asociada con malformaciones cardiovasculares; sin embargo, es más complicada la caracterización exacta del tipo de heterotaxia (dextroisomerismo o levoisomerismo) porque aunque para ambos subtipos se han descrito anomalías características de cada uno de ellos, éstas no son patognomónicas.

El diagnóstico prenatal sigue siendo difícil porque algunos casos resultan en un punto del espectro con características de ambos subtipos. La clave para establecer el diagnóstico es la identificación exacta del situs víscero-atrial y con la caracterización

exacta de las anomalías en el feto por medio del ultrasonido estructural detallado y la ecocardiografía fetal.¹³

Postnatalmente, el diagnóstico se establece en primera estancia a través de los hallazgos ecocardiográficos, a través del análisis secuencial segmentario, el cual constituye un intento racional y ordenado de descripción morfológica de las malformaciones cardíacas congénitas, relativamente prescindente de consideraciones embriológicas complejas.

Este sistema tuvo sus albores en la década de 1970, y debe reconocerse que su desarrollo fue posible gracias al aporte de múltiples investigadores, independientemente de la impronta especial que hayan podido imprimirle autores como Becker y Anderson, y las fructíferas controversias que se generaron en aquellos tiempos entre este último y el eminente embriólogo de Boston, el Dr. Richard Van Praagh.¹²

Para llegar a un diagnóstico ecocardiográfico lo más exacto posible es necesario realizar un análisis segmentario meticuloso que incluya como mínimo una descripción de la posición y de la anatomía del corazón contenida en los principales segmentos cardiovasculares, es decir definir: El situs visceral, retornos venosos, situs auricular, conexiones atrio ventriculares, ventrículos, conexiones ventrículo arteriales y grandes arterias.

Dada la complejidad de las cardiopatías asociadas a los síndromes de heterotaxia, en algunos casos es necesario recurrir a otros métodos diagnósticos de imagen como el cateterismo cardíaco y la tomografía axial computada, con el fin de definir la anatomía y posición espacial de todas las estructuras tanto cardíacas como viscerales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con isomerismo debe estar determinado por la naturaleza y severidad de las lesiones cardiacas y extracardiacas. La mayoría de las cirugías en este tipo de pacientes son de carácter paliativo, ya que rara vez es posible una corrección anatómica. Los factores anatómicos que históricamente se han asociado a un mayor riesgo quirúrgico incluyen alteraciones en los retornos venosos sistémicos, conexión anómala total o parcial de venas pulmonares, válvula AV común incompetente y un ventrículo morfológicamente derecho soportando la circulación sistémica.

MANEJO QUIRÚRGICO

Reparación biventricular

Los pacientes con isomerismo izquierdo, en general presentan cardiopatías menos severas que aquellos con isomerismo derecho, por lo que son mejores candidatos para reparación biventricular. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con heterotaxia visceral varidad poliesplenia tiene anatomía favorable para realizar una reparación biventricular. Comúnmente estos pacientes presentan defectos septales atrioventriculares con anomalías a los retornos venosos tanto sistémicos como pulmonares, pero con concordancia ventrículo arterial. En estos casos es posible la reparación fisiológica utilizando técnicas que redirijan los retornos venosos.¹⁴

Reparación Univentricular

Es la única alternativa quirúrgica para casi todos los casos de isomerismo derecho, y también para un buen porcentaje de isomerismos izquierdos. Se lleva a cabo cuando la corrección biventricular no es posible, y se realiza por estadios hasta la completar la circulación tipo Fontan. Muchos pacientes requieren algún tipo de paliación en el período neonatal. Las cirugías paliativas son diversas, y reflejan la gran

variedad de alteraciones anatómicas vistas en este síndrome: fístula sistémico pulmonar, bandaje de la arteria pulmonar, cirugía tipo Norwood.

Reportes iniciales sobre los resultados de la cirugía de Fontan en pacientes con heterotaxia revelan una mortalidad inicial que va desde el 13% al 80%. Esta mortalidad es significativamente mayor que cualquier otra cardiopatía con fisiología univentricular.¹⁵

Más aún, este tipo de procedimientos se han asociado a complicaciones tardías como la formación de colaterales veno-venosas y el desarrollo de fístulas arterio-venosas, particularmente frecuentes en pacientes con isomerismo izquierdo. Existe importante evidencia acerca del factor hepático en la prevención de esta complicación.⁷

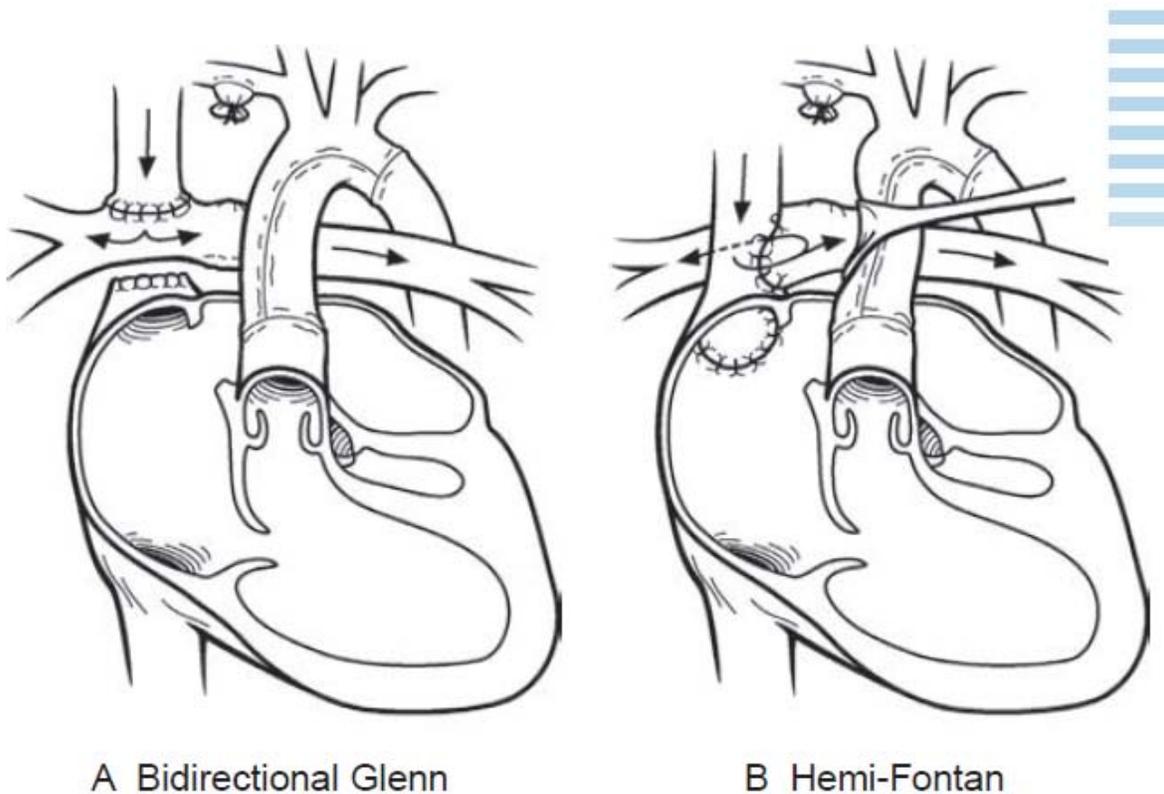


Figura 3. Circulación Univentricular. (Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, et al. Moss and Adams' Heart diseases in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and the Young Adult. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:pp 1082)

PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

Los pacientes con Síndrome de heterotaxia tienen una amplia variedad de anomalías y por lo tanto, también el pronóstico es muy variable. Ya que este síndrome comprende un gran espectro de malformaciones cardíacas y extra cardíacas, que van desde favorables hasta incompatibles con la vida, muchos de los pacientes mueren in útero, otros más en el período neonatal e infancia. Aún en los pacientes que requirieron algún tipo de cirugía paliativa en el período neonatal debido a la complejidad de la cardiopatía, la mayoría de éstos no alcanzará a completar la circulación Fontan.¹⁵

Aunque el diagnóstico prenatal no ha mostrado tener un impacto importante en la supervivencia posnatal, si parece afectar la evolución de la gestación y permite brindar a los padres una adecuada consejería, además de alertar al grupo médico para brindar una atención apropiada al momento del nacimiento.¹⁶

Uno de los factores que pareciera tener más peso sobre la mortalidad de los pacientes con heterotaxia, es la presencia de alteraciones en el drenaje venoso pulmonar, es decir una conexión anómala de venas pulmonares. La supervivencia posterior a la corrección de conexión anómala de venas pulmonares en pacientes con heterotaxia, se reporta en la literatura de manera consistente mucho menor que en aquellos pacientes sin heterotaxia.

Sin embargo, en un estudio realizado en el Texas Children´s Hospital del 1995 al 2005, que incluyó 122 pacientes con conexión anómala de venas pulmonares, donde el 31% de los pacientes presentaba además heterotaxia visceral, demostró que la sobrevida tanto a 30 días como a 5 años en pacientes con heterotaxia y sin heterotaxia no fue significativamente diferente. (93% y 86% vs 84% y 79% respectivamente). Por otro lado, a pesar de que la sobrevida fue similar en ambos grupos, el grupo de pacientes con heterotaxia presentó una mayor tasa de reoperaciones debido a estenosis de venas pulmonares en el 58% de los pacientes.¹⁷

En una publicación del World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery en el 2016, Loomba y colaboradores realizaron una revisión sistematizada de estudios relacionados con supervivencia en pacientes con heterotaxia a través de curvas de Kaplan-Meier. Realizaron un análisis de aquellos pacientes nacidos posterior al año 2000, aquellos con isomerismo izquierdo e isomerismo derecho. Se incluyó un total de 36 estudios, con un total de 2,293 pacientes. Dentro de los resultados del estudio se comenta acerca de la supervivencia global, que la mortalidad es más frecuente en el primer año de edad, con una mortalidad de 73% a los 3 años de edad. La supervivencia a los 10 años de edad fue de 61% y de 35% a los 25 años de edad. Respecto a la supervivencia en pacientes nacidos posterior al año 2000, se encontró que la mortalidad sigue siendo mayor en los primeros 3 años de vida, con una supervivencia de 78% a los 3 años de edad. En cuanto a los pacientes con isomerismo izquierdo, se encontró una supervivencia de 94% a los 5 años de edad, 83% a los 10 años de edad, con un incremento de la mortalidad alrededor de los 14 años de edad, con una meseta a los 23 años, con una tasa de supervivencia del 18% a esta edad. En el caso de isomerismo derecho, la supervivencia fue de 76% y 64% a los 5 y 10 años de edad respectivamente. La tasa de mortalidad disminuyó entre los 14 y 24 años de edad, con un incremento posterior alrededor de los 31 años, donde la supervivencia es del 35%.¹⁸

El discreto incremento en la supervivencia en la última década pareciera ser consecuencia del avance en el ámbito de la cirugía cardíaca y cuidados intensivos. La diferencia entre parece estar fundamentada en la mayor tasa de éxitos en cuanto circulación univentricular se refiere, incluyendo la fenestración en la circulación Fontan.¹⁹

En cuanto a este respecto, un estudio publicado por Song et al. en el Journal of Cardiothoracic Surgery en el 2013, realizó un análisis de la mortalidad en pacientes con fisiología univentricular que se sometieron a una cirugía paliativa. El estudio incluyó 16 pacientes con una mortalidad del 41% posterior a la paliación, mucho mayor al grupo sin heterotaxia (vs 11.3%, $p=0.001$, $OR=5.478$). Este incremento en la mortalidad se

atribuyó a procesos infecciosos y sepsis en un 37.5%, y muerte súbita en 31.2%. Cuando se comparó el grupo de los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron, ambos con heterotaxia, se observó que la fístula sistémico pulmonar (Blalock-Taussig) fue la primera paliación más frecuente en ambos grupos, sin embargo fue más frecuente en grupo de los pacientes que fallecieron (81.2% vs 52.2%), y en el grupo de los pacientes que sobrevivieron, la derivación cavo pulmonar fue la primera paliación más frecuente. El diagnóstico inicial de estenosis de venas pulmonares fue más común en el grupo de pacientes que fallecieron. Se realizó un análisis multivariado de Cox, donde se demostró que la estancia hospitalaria posterior a la paliación, el número de días en terapia intensiva y la existencia de estenosis de venas pulmonares al momento del diagnóstico fueron factores de riesgo de mortalidad.²⁰

Como conclusión, la literatura mundial concuerda con el hecho de que la mortalidad en pacientes con heterotaxia visceral y reparación quirúrgica univentricular es superior a los pacientes que no presentan este síndrome, con especial interés en los pacientes con alteraciones al retorno venoso pulmonar, incluyendo la conexión anómala de venas pulmonares y la estenosis de venas pulmonares, insuficiencia de la válvula AV en pacientes con conexión atrioventricular común y la asplenia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los síndromes de heterotaxia constituyen el subgrupo de cardiopatías congénitas más complejas, que aunque se reportan en la literatura mundial con una baja prevalencia, constituyen una causa importante de mortalidad en neonatos y menores de un año, debido a las múltiples malformaciones cardíacas y extracardíacas que conforman el síndrome, tanto es la variedad asplenia como poliesplenia.

La mayoría de los reportes se han enfocado en la mortalidad inmediata con poca información acerca de la supervivencia a largo plazo.²¹

Algunos reportes sugieren mejoría en la supervivencia en años recientes, sin embargo muchos otros estudios han fallado en demostrar este tipo de resultados. En nuestra institución no existe un estudio que valore la evolución a largo plazo de estos pacientes por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué factores predicen la supervivencia en pacientes con diagnóstico de heterotaxia?

JUSTIFICACIÓN

Las cardiopatías congénitas constituyen la primera causa de muerte en edad pediátrica atribuible a defectos de nacimiento, y se posiciona entre las primeras causas de mortalidad infantil de manera general.

En un estudio realizado por Gómez-Alcalá y colaboradores, se reporta un incremento en la mortalidad por malformaciones cardíacas congénitas, alcanzando en el 2005 una tasa de mortalidad infantil de 0.23 por cada 1,000 nacimientos.²²

Debido a la baja prevalencia de los síndromes de heterotaxia y a la falta registros sistematizados en nuestro país, la verdadera frecuencia de presentación de esta cardiopatía en nuestro país México y en el resto de América Latina es desconocida.

Ya que el Hospital Infantil de México Federico Gómez constituye una unidad de referencia de tercer nivel para cardiopatías congénitas, es importante el número de casos nuevos por año que se diagnostican en esta institución.

En el 2009 se publicó un trabajo de tesis de la UNAM(Universidad Nacional Autónoma de México) asesorado por la Dra. Morán Barroso y el Dr. Vizcaíno Alarcón, en donde se reportan 66 casos de heterotaxia tanto variedad Asplenia como Poliesplenia en un período de 6 años; en este estudio se describen las características clínicas de estos pacientes y sus variantes anatómicas, sin embargo no se hace referencia a las cirugías realizadas ni los resultados quirúrgicos y sus complicaciones.

El HIMFG siendo un centro de referencia para enfermedades de baja incidencia requiere evidencia de los posibles desenlaces en pacientes con esta enfermedad y los factores que los determinan.No disponer de esta información podría limitar el alcance de las intervenciones encaminadas a un seguimiento prolongado de estos pacientes.

No contamos con estudios enfocados en la evolución a largo plazo en este grupo de población en nuestro hospital ni en el país.

Trascendencia y propósito del estudio

Debido a la carencia de estadísticas que revelen qué factores que predicen la supervivencia en pacientes con diagnóstico de Heterotaxia, considero trascendental esta tesis, ya que aportará datos relevantes respecto a la situación actual de nuestro país respecto a esta patología, así como nos permitirá comparar nuestras estadísticas con la literatura mundial.

Factibilidad

El Hospital Infantil de México Federico Gómez constituye una institución de referencia a nivel nacional y en Latinoamérica, que año con año atiende a miles de pacientes pediátricos, muchos con patologías complejas como es el caso de la heterotaxia visceral. El hospital cuenta con un servicio de Cardiología pediátrica, que diariamente atiende alrededor de 40 consultas, además de los servicios de hemodinamia y ecocardiografía, que aportan herramientas útiles para el diagnóstico de cardiopatías complejas. Contamos además con un servicio de Radiología e imagen, en el cual es posible realiza estudios de tomografía, simple y contrastada, resonancia magnética y estudios de medicina nuclear.

En los servicios antes mencionados, se cuenta con personal capacitado que tiene constantemente contacto directo pacientes portadores de cardiopatías complejas, y que tienen la pericia de establecer el diagnóstico de heterotaxia, realizar el abordaje diagnóstico para corroborar el diagnóstico, así como un archivo clínico que permitirá obtener la información necesaria para establecer tasas de supervivencia. Se cuenta además con los recursos humanos y materiales en la institución para la elaboración de este trabajo en el tiempo programado.

Vulnerabilidad

Se realizó un estudio retrospectivo a partir de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de heterotaxia visceral en el período comprendido de Enero de 2005 a Diciembre de 2016. Se elaboró un registro de las variables clínicas y sociodemográficas ya establecidas y descritas posteriormente, así como el tipo de cirugía realizada, y los resultados quirúrgicos incluyendo mortalidad y complicaciones a largo plazo, realizándose un análisis de las mismas. Ya que el estudio es retrospectivo se debe reconocer su vulnerabilidad, ya que dependemos del registro adecuado de las variables en el expediente además no se establecerá causalidad.

OBJETIVOS

- Objetivo Principal:
 - Determinar los factores pronósticos de supervivencia de pacientes con heterotaxia

- Objetivos secundarios:
 - Describir la media de edad al diagnóstico
 - Estimar la tasa de mortalidad
 - Identificar anomalías extra-cardíacas más frecuentes
 - Estimar la función de supervivencia en estos pacientes
 - Determinar factores independientes predictores de supervivencia
 - Describir el número de cirugías realizadas y su complejidad

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

- Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo.

Desarrollo del estudio:

- Se incluirán los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de heterotaxia en el período comprendido de Enero de 2005 a Diciembre de 2016
- La revisión de los expedientes se realizará con base en la definición de variables relevantes, identificadas como posibles factores pronósticos a partir de la revisión de la literatura
- Los datos recabados se incluirán en una hoja de cálculo para su análisis estadístico

Categorización de Variables

| VARIABLE | DEFINICIÓN OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | ESCALA |
|---|---|------------------|------------------------------------|
| Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo a la fecha actual | Cuantitativa | Discreta / Años |
| Género | Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer | Cualitativa | Nominal Femenino/Masculino |
| Variedad de heterotaxia | Variedad de isomerismo derecho o izquierdo | Cualitativa | Nominal Asplenia / Poliesplenia |
| Fecha de diagnóstico | Fecha en la cual se realiza el diagnóstico de Heterotaxia en la institución | Cuantitativa | Discreta / Años |
| Canal AV balanceado | Defecto del tabique interauricular | Cualitativa | Nominal Sí / No |
| Interrupción del segmento hepático de la VCI (vena cava inferior) | Ausencia de la vena cava inferior entre la porción renal y la hepática | Cualitativa | Nominal Sí / No |
| VCSI (vena cava superior izquierda persistente) | Persistencia de la Vena cava superior izquierda | Cualitativa | Nominal Sí / No |
| DVATVP (Drenaje venoso anómalo total de venas pulmonares) | Alteración del drenaje de venas pulmonares a cualquier sitio diferente al atrio izquierdo | Cualitativa | Nominal Sí / No |
| Atrio único | Atrio único con ausencia de tabique interauricular | Cualitativa | Nominal Sí / No |
| Ventrículo único | Ventrículo único con ausencia de tabique | Cualitativa | Nominal Sí / No |

| | | | |
|----------------------------------|--|-------------|---|
| | interventricular | | |
| Discordancia Ventriculo-Arterial | Tipo de conexión ventrículo arterial discordante | Cualitativa | Nominal Sí / No |
| Estenosis/Atresia pulmonar | Obstrucción o ausencia al flujo anterógrado de la arteria pulmonar | Cualitativa | Nominal Sí / No |
| Tipo de cirugía realizada | Tipo de cirugía, tanto correctiva como paliativa realizada: Fístula Blalock Taussig modificada, Glenn, Fontan, Cerclaje de la arteria pulmonar | Cualitativa | Nominal FBTM / Glenn / Fontan / Cerclaje |
| Defunción | Muerte del paciente, ya sea por procedimientos quirúrgicos o no quirúrgicos. | Cualitativa | Nominal Sí / No |

Estrategia de trabajo

Se realizó una base de datos con todos aquellos pacientes con diagnóstico de heterotaxia visceral de Enero del 2005 a Diciembre 2016 en nuestra unidad, con apoyo de archivo clínico. Posteriormente se accedió a cada uno de los expedientes clínicos para corroborar que cumplan con los criterios de elegibilidad. Una vez que se eligieron expedientes clínicos que cuenten con los criterios de inclusión, se obtuvieron las variables de estudio y se vaciaron en la hoja de llenado correspondiente. Una vez completa la etapa de obtención de datos, se procedió a vaciar los mismos en electrónico, en una base de datos de Excel a fin de ordenar la información obtenida para cada una de las variables y posteriormente se realizó el análisis de los resultados en el sistema STATA 13.

RecursosHumanos

- Tesista: Dra. Anayensi Gabriela Silva Ramírez. Residente de quinto año de la Especialidad de Cardiología Pediátrica HIMFG.
- Director de tesis: Dra. Begoña Magdalena Segura Stanford. Médico Adscrito al Servicio de Cardiología Pediátrica del HIMFG.
- Investigador asociado: Dr. Julio Erdmenger Orellana. Jefe del Servicio de Cardiología Pediátrica del HIMFG.
- Asesor metodológico: Dr. Dr. Alfonso Reyes. Maestro en ciencias Investigador del HIMFG.

Materiales

- Hojas, bolígrafos, computadora, impresora
- Software: Microsoft Office de Windows 10 / (Word, Excel, Power Point)
- Software: STATA 13.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud. Al ser un estudio de revisión de expedientes, no requiere consentimiento informado.

En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se clasificó como una investigación sin riesgo. El desarrollo del estudio se llevó a cabo en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declara que se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Para estadística descriptiva se utilizaron frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.
- Para variables cuantitativas se utilizaron medias y desviación estándar en caso de curva simétrica o bien medianas y rangos en caso de curva no simétrica.
- La correlación entre variables cualitativas se realizó a través de tablas de contingencia y prueba exacta de Fisher.
- Se realizó función de supervivencia utilizando curvas de Kaplan-Meier
- Se realizó una base de datos en Excel 2010.
- Para su análisis se utilizó el programa STATA13
- Los resultados se presentaron en cuadros y gráficas.

RESULTADOS:

Se revisaron un total de 110 expedientes con diagnóstico de heterotaxia visceral, en el período comprendido desde Enero de 2005 a Diciembre de 2016. Se encontró que la edad promedio al diagnóstico fue de 8.4 meses, con una mediana de 1.5 meses, siendo el paciente diagnosticado más tardíamente a los 11 años de edad. En 5 pacientes, que corresponde a un 4.5% se tuvo un diagnóstico prenatal. Sólo en el 46.3% de los pacientes se hizo el diagnóstico en la etapa neonatal. El promedio del tiempo de seguimiento fue de 2.3 años, con una mediana de 1.4 años.

En total se registraron 23 defunciones, que corresponde al 20.9%, con 36 pacientes quienes perdieron seguimiento al menos 2 años y que corresponde al 32%. En cuanto a las características anatómicas más frecuentes: 63.6% (70) presentaron atrio único, 49% (54) Doble vena cava superior, 41.8% (46%) Ventrículo único, 40.9% (45) Atresia pulmonar, 39% (43) Canal Atrioventricular, 35.4% (39) Conexión Anómala de Venas Pulmonares, 29% (32) interrupción del segmento hepático de la vena cava inferior, 26.3% (29) Discordancia Ventrículo-arterial; 20% (22) Doble vía de salida del Ventrículo Derecho; los marcadores anatómicos menos frecuentes: Conexión AV discordante 4.5% (5) y la Doble vía de entrada a Ventrículo izquierdo 0.9% (1). El tipo de Isomerismo más frecuente fue el derecho con 71.8% (79). En la mayoría de los pacientes el situs abdominal fue ambiguo con un 82.7% (91), reportándose como solitus en 6.3% (7) e inversus en el 10.9% (12).

Del total de los 79 pacientes con isomerismo derecho se registraron 17 defunciones que corresponde al 21.5%; de los 31 pacientes con isomerismo izquierdo se registraron 6 defunciones, que corresponde al 19.3%. Respecto a las alteraciones del ritmo, se encontró que el 13.6% (15) presentaron algún tipo de arritmia, siendo las más frecuentes las alteraciones del nodo sinusal, en las que se incluye el ritmo atrial bajo, disfunción sinusal, bloqueo sinoatrial y ritmo atrial ectópico, con un 53% (8). Sólo 5 pacientes, que corresponde al 4.5% requirió colocación de marcapasos definitivo. Dentro de las comorbilidades asociadas, se encontró malrotación intestinal en el 8.1% (9) de los pacientes, de los cuales el 78% (7) requirió manejo quirúrgico.

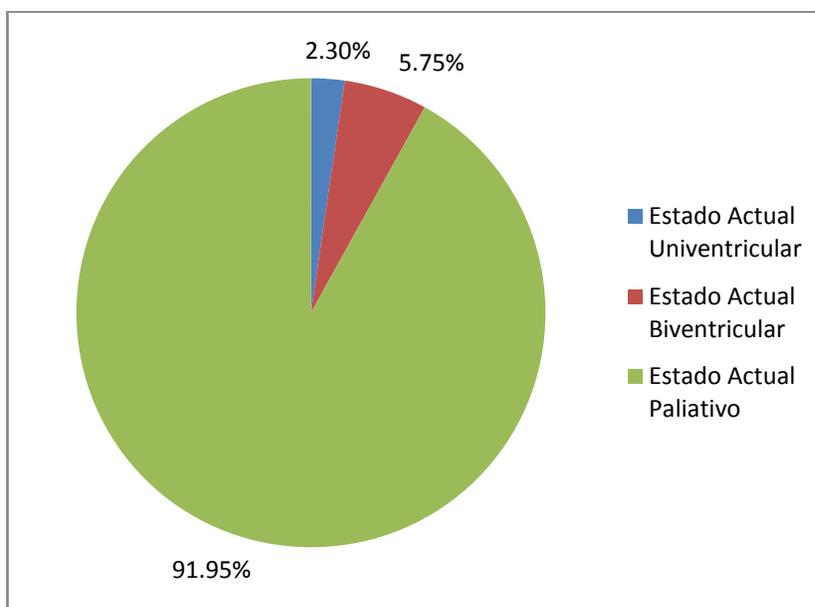
Respecto al manejo quirúrgico de estos pacientes, se encontró que al 25.4% (28) no se les ofreció ningún tipo de paliación inicial, dentro de las causas más comunes están la conexión anómala de venas pulmonares, en especial la infracardíaca, hipoplasia severa de ramas pulmonares, retraso neurológico y otros síndromes genéticos, como en Síndrome de Noonan en un paciente. Del resto de pacientes a quienes sí se ofreció algún tipo de paliación inicial, que corresponde al 74.5% (82), la paliación quirúrgica inicial más frecuente fue la Fistula Blalock Taussig modificada en el 42.7% (47%), siguiéndole en frecuencia la derivación cavo-pulmonar o Glenn en el 13.6% (15) y el cerclaje de la arteria pulmonar en el 10% (11). Respecto a la edad a la que se realizó la primera paliación en estos pacientes, se encontró que el promedio de edad fue de 2 años, con una mediana de 7.5 meses. La media de ventilación posterior a la primera cirugía fue de 5 días, y la mediana de 1 día, con un máximo de días de ventilación de 71 días. La estancia hospitalaria posterior a la primera paliación fue de 20 días de promedio, con una mediana de 12 días, y la estancia hospitalaria más prolongada fue de 131 días.

Respecto a la segunda paliación quirúrgica, sólo a 20 pacientes se les realizó una segunda cirugía, siendo la más común la derivación cavo-pulmonar en el 60% (12); la edad promedio al momento de la cirugía fue de 5.5 años, con una mediana de 5.1 años, siendo el paciente de mayor edad de 14 años. El promedio de días de ventilación posterior a la segunda paliación fue de 4 días, con una mediana de 2 días, y el mayor número de días de ventilación fue de 48. El promedio de estancia fue de 20 días, con una mediana de 18, siendo la estancia más prolongada de 54 días.

Sólo 4 pacientes, que corresponde al 3.6% del total de pacientes, se llevó a una tercera cirugía paliativa; de los cuales 1 paciente se llevó a Fontan, a uno más se le realizó plastía de ramas pulmonares, 1 paciente se le realizó una fístula sistémico pulmonar y 1 se realizó una fístula central. La edad promedio al momento de la tercera cirugía fue de 8.3 años, con una mediana de 7 años; con un rango máximo de edad de 18 años. El promedio de días de ventilación fue de 3 días, con una mediana de <1 día, y la estancia hospitalaria promedio fue de 30 días, con una mediana de 33 días, y una estancia hospitalaria máxima de 46 días.

En la Figura 4 se muestra el estado quirúrgico de los pacientes con heterotaxia; llama la atención que la gran mayoría de los pacientes no pudo completar una circulación univentricular y permanece en manejo paliativo.

Figura 4. Estado quirúrgico actual de los pacientes con heterotaxia



Respecto a la evolución de estos pacientes, se encontró que el 8.2% (9) de los pacientes presentó infecciones respiratorias de vías aéreas superiores frecuentes, el 10% (11) presentó neumonías de repetición, el 8.1% (9) se catalogó con enfermedad pulmonar crónica y solo el 4.5% (5) requirió manejo con oxígeno domiciliario, 2.7% (3) a través de traqueostomía.

Análisis de supervivencia

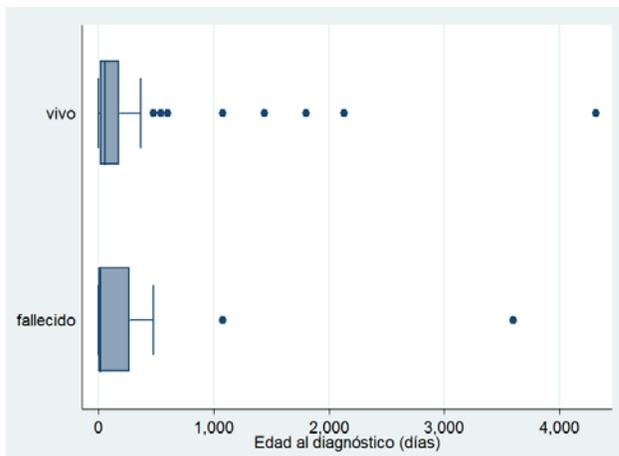
En la Tabla 1 se muestra la relación de los pacientes que sobrevivieron y aquellos fallecidos, respecto a cada una de las variables de estudio, es de resaltar que no existe una significancia estadística en ninguno de los dos grupos, tal como se ha propuesto por diversos autores.

Tabla 1. Relación de supervivientes y fallecidos en relación a variables de estudio.

| Variable | Supervivientes (n=87) | Fallecidos (n=23) | Valor de p |
|--|-----------------------|-------------------|------------|
| Diagnóstico prenatal | 5 (5.75%) | 0 (0%) | 0.582 |
| Isomerismo atrial derecho | 62 (71.26%) | 17 (73.91%) | 1 |
| Isomerismo atrial izquierdo | 25 (26.74%) | 6 (26.09%) | |
| Situs Solitus | 5 (5.75%) | 2 (8.7%) | 0.57 |
| Situs Inversus | 11 (12.64%) | 1 (4.35%) | |
| Situs Ambiguo | 71 (81.6%) | 20 (86.96%) | |
| Atrio Único | 56 (64.37%) | 14 (60.87%) | 0.81 |
| Ventrículo Único | 39 (44.38%) | 7 (30.43%) | 0.24 |
| DVEVI | 1 (1.15%) | 0 (0%) | 1 |
| DVSVD | 19 (21.84%) | 3 (13.04%) | 0.55 |
| VCS Bilateral | 43 (49.43%) | 11 (47.83%) | 1 |
| Conexión AV Discordante | 4 (4.6%) | 1 (4.35%) | 1 |
| Conexión VA Discordante | 22 (25.29%) | 7 (30.43%) | 0.6 |
| Canal AV | 32 (36.7%) | 11 (47.8%) | 0.33 |
| Atresia Pulmonar | 35 (40.23%) | 10 (43.48%) | 0.815 |
| Interrupción de segmento hepático de VCI | 26 (29.89%) | 6 (26.09%) | 0.8 |
| CATVP | 30 (34.48%) | 9 (39.13%) | 0.8 |
| Malrotación intestinal | 6 (6.9%) | 3 (13.04%) | 0.39 |
| Cirugía por Malrotación intestinal | 6 (6.9%) | 1 (4.35%) | 1 |
| Arritmia | 14 (16.09%) | 1 (4.35%) | 0.18 |
| Alteración del NS | 8 (53.33%) | 0 (0%) | 0.5 |
| TSV /TV | 3 (20%) | 1 (100%) | |
| Bloqueo AV Completo | 4 (26.67%) | 0 (0%) | |
| Marcapasos | 5 (5.75%) | 0 (0%) | 0.58 |
| Bacteremia | 14 (16.28%) | 5 (21.74%) | 0.54 |
| FBTM 1° Paliación | 38 (43.68%) | 9 (39.13%) | 0.29 |
| Cerclaje 1° Paliación | 7 (8.05%) | 4 (17.39%) | |
| Glenn 1° Paliación | 13 (14.94%) | 2 (8.7%) | |
| Cierre CIV 1° Paliación | 3 (3.45%) | 0 (0%) | |
| Fontan-Kawashima 1° Paliación | 1 (1.15%) | 1 (4.35%) | |
| Corrección de CATVP 1° Paliación | 1 (1.15%) | 0 (0%) | |
| Coartectomía-Cerclaje 1° Paliación | 1 (1.15%) | 1 (4.35%) | |
| Más de una cirugía inicial 1° Paliación | 0 (0%) | 1 (4.35%) | |
| Glenn 2° Paliación | 11 (64.71%) | 1 (33.33%) | 0.21 |
| FBTM 2° Paliación | 3 (17.65%) | 0 (0%) | |
| Fontan 2° Paliación | 1 (5.88%) | 1 (33.33%) | |
| Fístula central 2° Paliación | 1 (5.88%) | 1 (33.33%) | |
| Ampliación de VP 2° Paliación | 1 (5.88%) | 0 (0%) | |

| | | | |
|-----------------------------|-------------|-----------|------|
| IVRA Frecuentes | 9 (10.47%) | 0(0%) | 0.2 |
| Neumonías recurrentes | 10 (11.49%) | 1 (4.35%) | 0.45 |
| Enfermedad Pulmonar Crónica | 7 (8.05%) | 2 (8.7%) | 1 |
| Hiperreactor bronquial | 1 (1.15%) | 0 (0%) | 1 |
| Oxígeno Domiciliario | 4 (4.6%) | 1 (4.35%) | 1 |
| Traqueotomía | 3 (3.45%) | 0 (0%) | 1 |

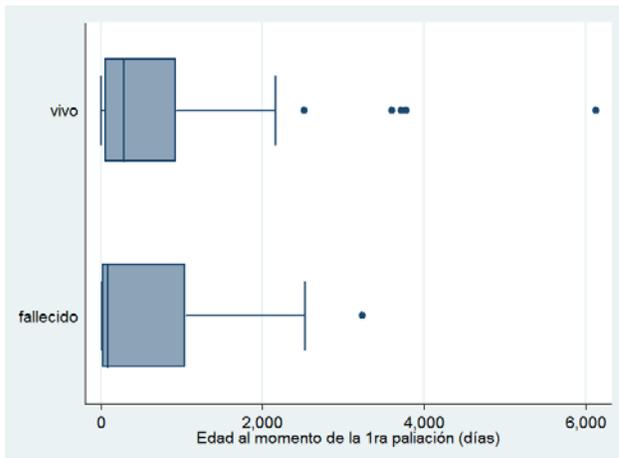
En la Figura 5 se muestra la edad al diagnóstico de los pacientes con heterotaxia, observando como en el grupo de los pacientes vivos existe una gran dispersión de los datos, con un paciente en el que el diagnóstico se hizo más allá de los 10 años, lo cual concuerda con la amplia variabilidad en cuanto al espectro clínico y alteraciones anatómicas.



dispersión de los datos, con un paciente en el que el diagnóstico se hizo más allá de los 10 años, lo cual concuerda con la amplia variabilidad en cuanto al espectro clínico y alteraciones anatómicas.

Figura 5. Edad al diagnóstico de Heterotaxia en pacientes vivos y fallecidos

En la Figura 6 se describe la edad al momento de la primera cirugía paliativa tanto en los pacientes vivos como en aquellos que fallecieron; llama la atención que en aquellos que fallecieron la primera paliación se hizo más tempranamente y que en el grupo de pacientes vivos existe una mayor dispersión de los datos, lo que podría estar en relación con la gran heterogeneidad de la patología, con diversos grados de complejidad.



que en aquellos que fallecieron la primera paliación se hizo más tempranamente y que en el grupo de pacientes vivos existe una mayor dispersión de los datos, lo que podría estar en relación con la gran heterogeneidad de la patología, con diversos grados de complejidad.

Figura 6. Edad al momento de la primera paliación en pacientes vivos y fallecidos

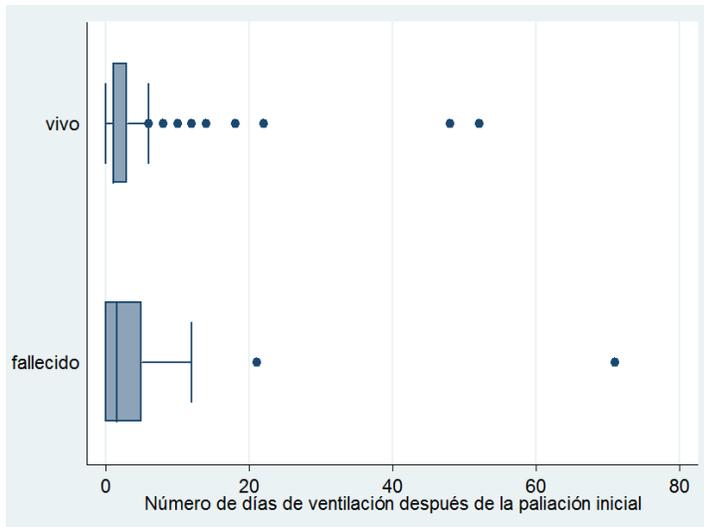


Figura 7. Número de días de ventilación después de la primera paliación

En la Figura 7 se describe el número de ventilación en pacientes vivos y fallecidos, resaltando en el grupo de los pacientes que fallecieron una menor cantidad de días de ventilación, seguramente en relación al número de pacientes que fallecen tempranamente posterior al evento quirúrgico.

La Figura 8 muestra el número de días de estancia hospitalaria después de la primera cirugía paliativa, mostrando una mayor dispersión de los datos en los pacientes vivos, aunque con dos pacientes que fallecieron posterior a una larga estancia hospitalaria.

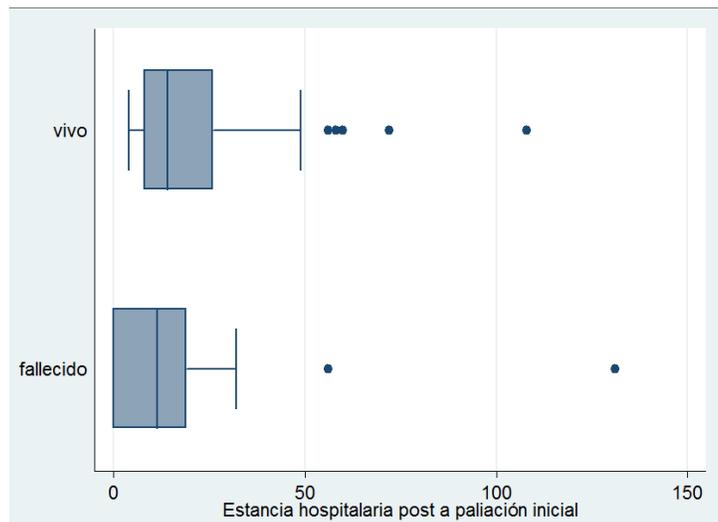


Figura 8. Estancia hospitalaria en pacientes vivos y fallecidos posterior a la primera paliación

La Figura 9 muestra la edad al momento de la segunda cirugía paliativa en el grupo de pacientes vivos y fallecidos, mostrando una diferencia de edad importante en

el grupo de los que fallecieron, con un rango amplio de edad en el grupo de los vivos.

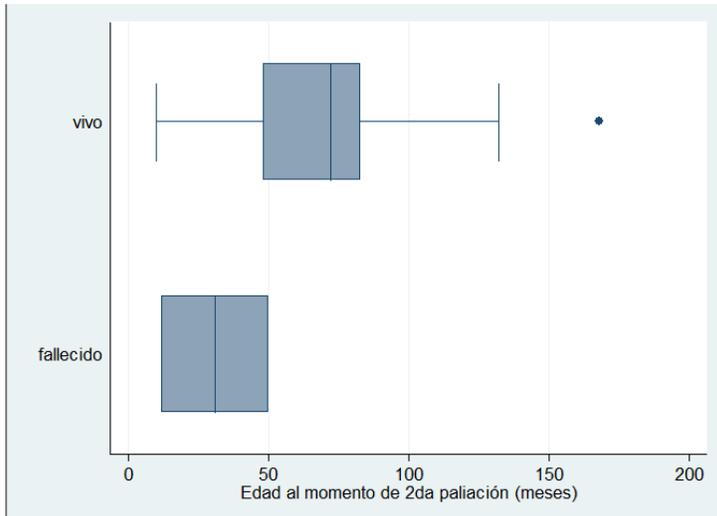
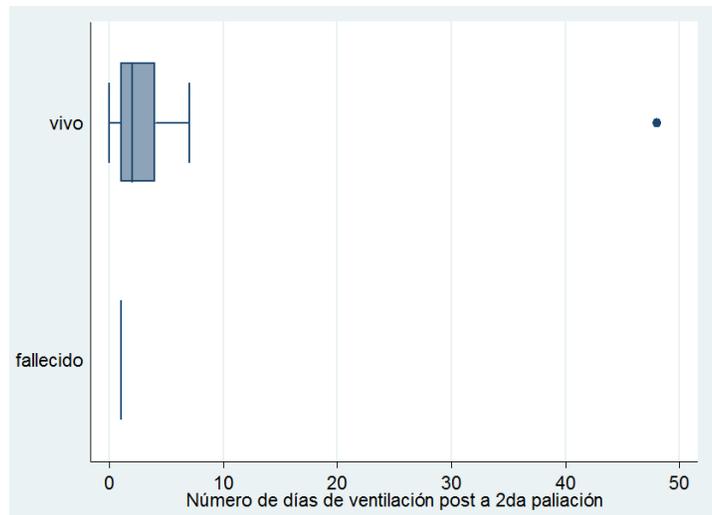


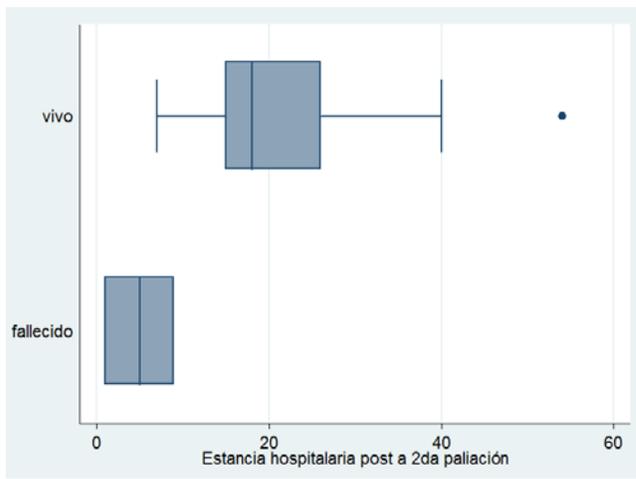
Figura 9. Edad al momento de la segunda paliación en pacientes vivos y fallecidos

El número de días de ventilación posterior a la segunda cirugía paliativa se muestra en la Figura 10; es de resaltar que los pacientes en el grupo de los fallecidos tuvieron menos de 48 hrs de ventilación, lo que traduce que las defunciones fueron en el postquirúrgico inmediato.

Figura 10. Número de días de ventilación después de la segunda paliación en pacientes vivos y fallecidos



La Figura 11 describe el número de días de ventilación en los pacientes vivos y fallecidos posterior a la segunda cirugía paliativa, encontrando una menor estancia en el grupo de pacientes fallecidos, en relación con lo comentado previamente respecto a la mortalidad postquirúrgica.

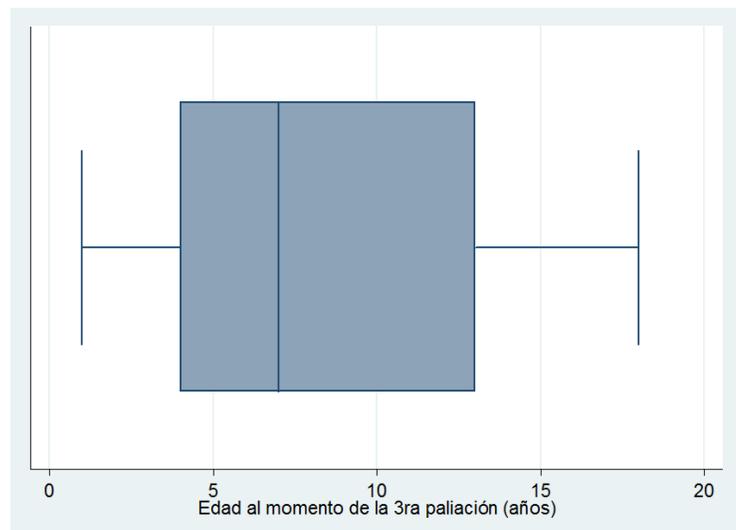


el grupo de pacientes fallecidos, en relación con lo comentado previamente respecto a la mortalidad postquirúrgica.

Figura 11. Número de días de ventilación posterior a la segunda paliación

En la Figura 12 se muestra la edad al momento de la tercera cirugía paliativa en el grupo de los pacientes supervivientes que llegaron hasta esta etapa quirúrgica, con un amplio rango de edades, con el mayor número de pacientes concentrados entre los 4 y 13 años.

Figura 12. Edad al momento de la tercera paliación en el grupo de los supervivientes



En la Figura 13 se muestra los días de ventilación en los pacientes a quienes se les realizó una tercera paliación, con un máximo de 12 días, sin embargo la mayoría de los pacientes se encontraron entre menos de un día y 6 días.



Figura 13. Número de días de ventilación posterior a la tercera paliación en el grupo de pacientes supervivientes.

La Figura 14 describe la función de supervivencia global en los pacientes con diagnóstico de heterotaxia; se observa que muy tempranamente hay un descenso marcado de la curva en los primeros meses de vida para luego mantenerse en una fase de meseta. La supervivencia en el primer mes de vida es del 96%, con un total de 4 defunciones y un paciente con pérdida del seguimiento; al año de edad la supervivencia se reduce al 88%, a los 5 años la supervivencia es de 79%, a los 10 años de 77%; la supervivencia al final del seguimiento en este estudio fue del 61%.

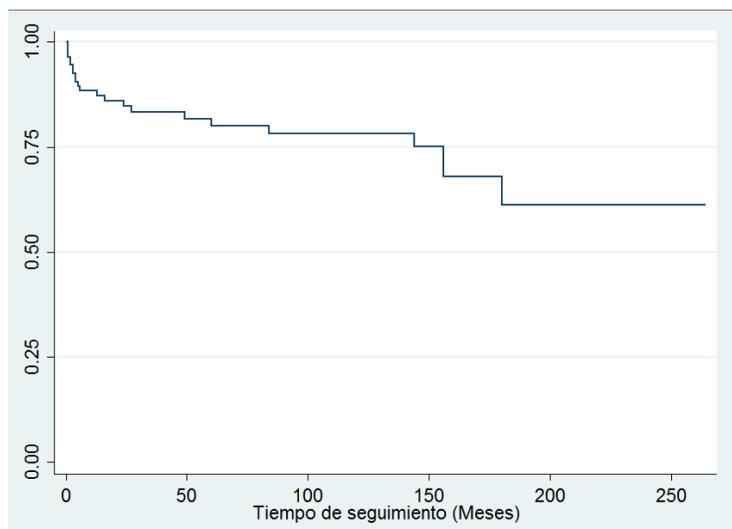
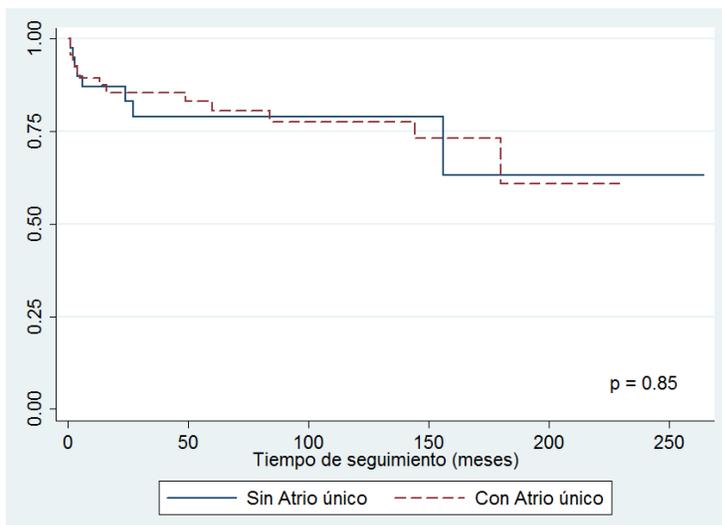


Figura 14. Función de supervivencia global

Se realizó un análisis de supervivencia respecto a cada uno de los marcadores anatómicos en pacientes con heterotaxia. En la Figura 15 se describe la función de supervivencia en pacientes con y sin presencia de atrio único. En los pacientes con atrio único, la supervivencia en el primer mes de vida fue de 95% en comparación con los pacientes que no presentaron esta característica, con una supervivencia de 97%; sin embargo al año de edad la supervivencia en aquellos pacientes con atrio único es mayor, con un 89%, en comparación con un 86% de supervivencia en pacientes sin atrio único; al final del seguimiento la supervivencia en pacientes con dos atrios



diferenciados fue de 62% con una supervivencia en pacientes con atrio único de 60%, con un valor de p de 0.85, no significativo.

Figura 15. Función de supervivencia en pacientes con Heterotaxia y Atrio Único

Respecto a la presencia de ventrículo único, la Figura 16 representa la función de supervivencia en los pacientes que muestran esta característica anatómica, respecto al grupo de pacientes que no la tiene; resalta que los pacientes sin ventrículo único tiene una caída más pronunciada de la curva respecto a los pacientes con ventrículo único en los primeros meses de vida, para después igualarse alrededor de los 15 años de vida. En los pacientes con dos ventrículos diferenciados, la mortalidad en el primer mes de vida fue del 95%, con un descenso hasta 85% en el primer año de vida, 69% alrededor de los 5 años de vida, con una supervivencia final del 62%; en los pacientes con ventrículo único la supervivencia en el primer mes de vida es del 97%, al año de edad se mantiene en 92%, y se mantiene igual hasta alrededor de los 6 años de edad, disminuyendo a 60% al final del seguimiento, a los 19 años de edad.

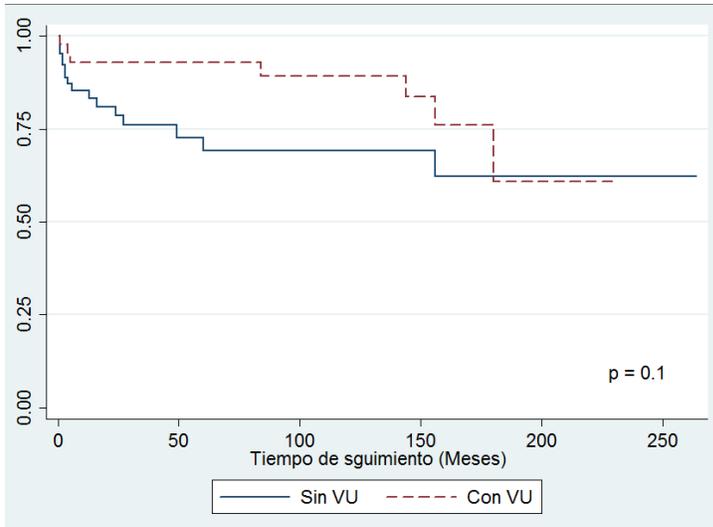


Figura 16. Función de supervivencia en pacientes con Ventrículo Único y Heterotaxia.

La Figura 17 muestra la supervivencia en pacientes con y sin presencia de atresia pulmonar; en el grupo de pacientes con atresia pulmonar la supervivencia es del 93% en el primer mes de vida y disminuye a 85% en el primer año, con una supervivencia global de 54%; en el grupo de pacientes con flujo anterógrado pulmonar, la supervivencia en el primer mes de vida es del 98%, en el primer año de vida se mantiene en 90%, con una supervivencia global del 63%.

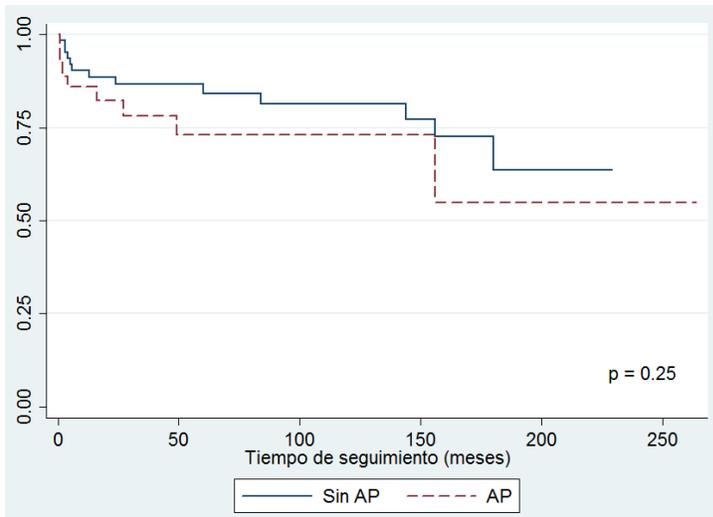


Figura 17. Función de supervivencia en pacientes con Atresia Pulmonar y Heterotaxia.

La Figura 18 muestra la función de supervivencia en pacientes con Conexión Anómala de Venas Pulmonares; en el grupo de pacientes sin alteración en el retorno venoso pulmonar la supervivencia en el primer mes de vida es de 97% y desciende a

89% en el primer año de vida, con una supervivencia a los 5 años de 79%, y una supervivencia global de 72%; en el grupo de pacientes con conexión anómala, la supervivencia en el primer mes de vida es del 94%, disminuye a 85% en el primer año, y alrededor de los 5 años se mantiene en 81%, sin embargo muestran un descenso

marcado de la supervivencia alrededor de los 15 años, con una supervivencia global de 43%, sin embargo el valor de p (0.51) no fue significativo.

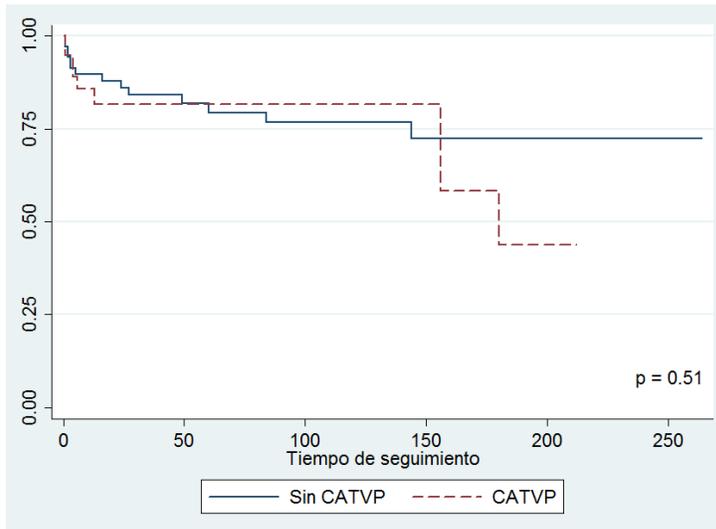
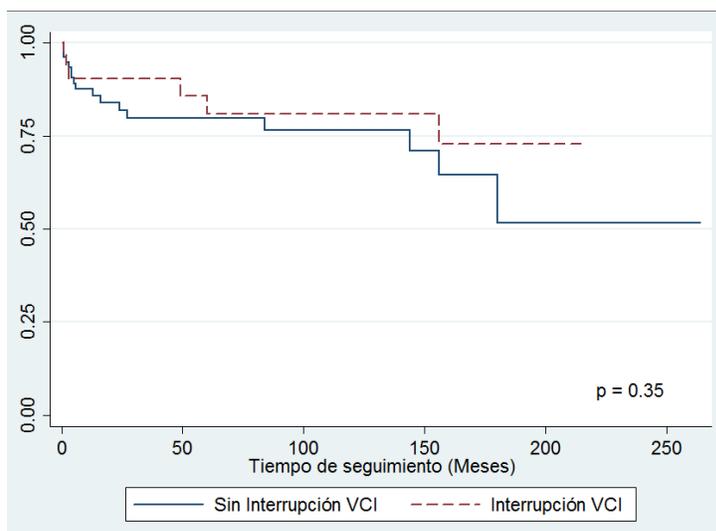


Figura 18. Función de supervivencia en pacientes con Conexión Anómala de Venas Pulmonares y Heterotaxia.

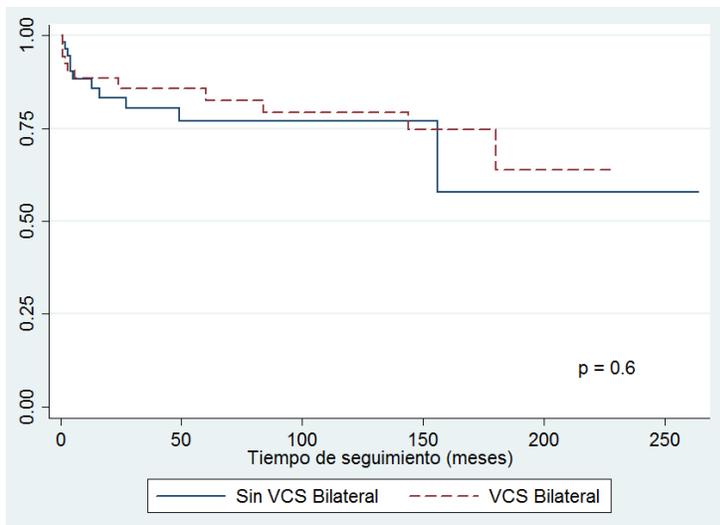
La supervivencia en pacientes con y sin Interrupción del segmento hepático de la vena cava inferior (VCI) se muestra en la Figura 19. En el grupo de pacientes que no cuentan con esta alteración, la supervivencia global es del 51%, en comparación con un supervivencia del 72% en pacientes con interrupción del segmento hepático de la VCI, con un valor de $p = 0.35$.



un supervivencia del 72% en pacientes con interrupción del segmento hepático de la VCI, con un valor de $p = 0.35$.

Figura 19. Función de supervivencia en pacientes con Interrupción del Segmento hepático de la Vena Cava inferior y Heterotaxia.

Los pacientes con vena cava superior izquierda persistente tiene una supervivencia global del 63%, con una supervivencia en el primer mes de vida del 94%, mientras que los pacientes sin esta característica anatómica presentan una mayor supervivencia en el periodo neonatal del 98%, sin embargo con una supervivencia global menor del 57% como se muestra en la Figura 20.



supervivencia en el periodo neonatal del 98%, sin embargo con una supervivencia global menor del 57% como se muestra en la Figura 20.

Figura 20. Función de supervivencia en pacientes con Vena Cava Superior Izquierda persistente y Heterotaxia.

En el caso del tipo de conexión Auriculo-ventricular (AV), los pacientes con concordancia AV tienen una supervivencia del 96% en el primer mes de vida, descende a 87% en el primer año, con una supervivencia global del 60%, en comparación con los pacientes con discordancia AV, en quienes la supervivencia en el primer mes de vida es del 100%, con una supervivencia global del 66%, como se muestra en la Figura 21.

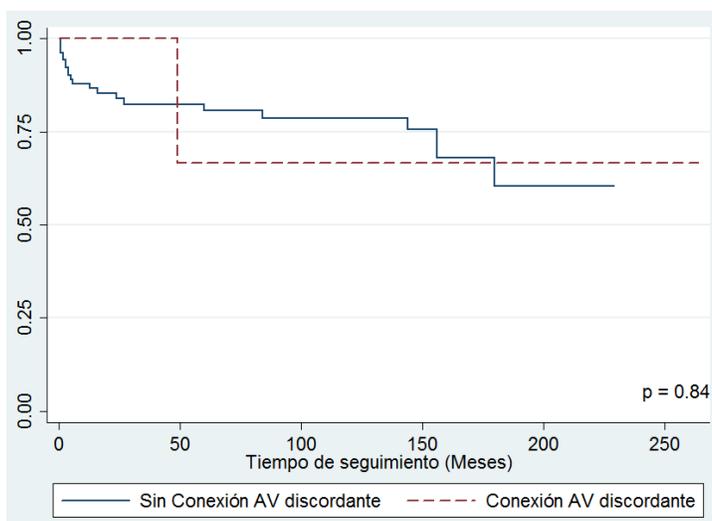


Figura 21. Función de supervivencia en pacientes con Conexión AV discordante y Heterotaxia.

Al respecto de la Conexión Ventrículo-arterial (VA), los pacientes con conexión VA concordante presentan una supervivencia del 95% en el primer mes de vida, desciende a 89% en el primer año de vida y una supervivencia global del 62%, en comparación con los pacientes con discordancia VA, en quienes la supervivencia en el primer mes de vida es del 92%, del 85% en el primer año, con un descenso importante de la supervivencia global del 54%.

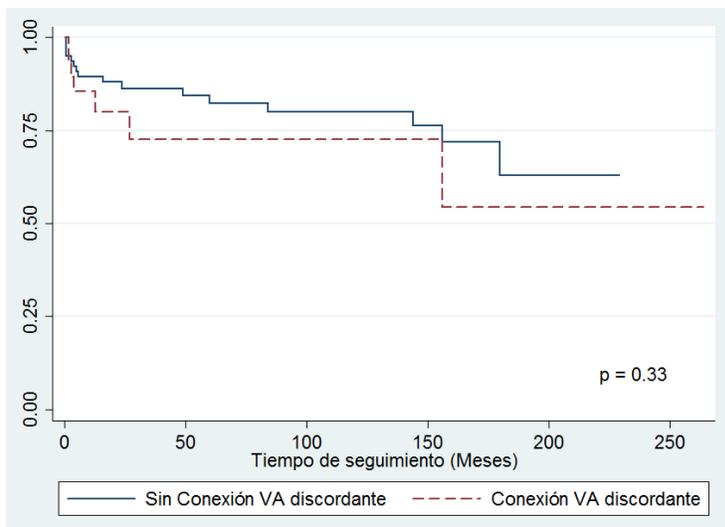
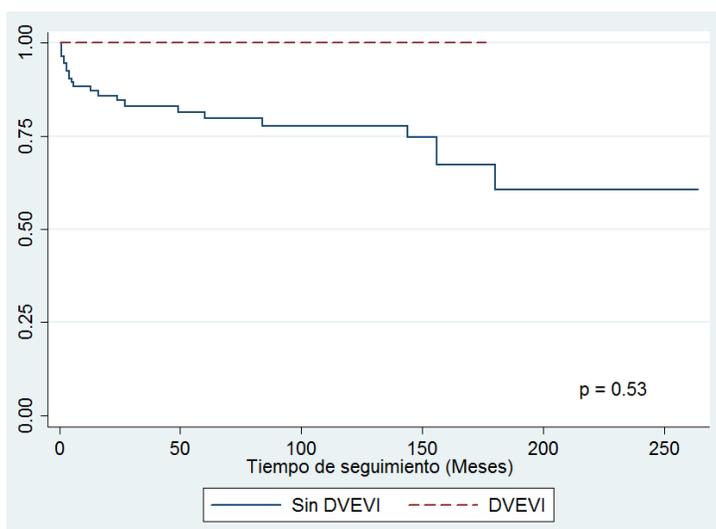


Figura 22. Función de supervivencia en pacientes con Conexión VA discordante y Heterotaxia.

En la Doble vía de entrada al Ventrículo Izquierdo (DVEVI), la supervivencia global en pacientes con esta alteración anatómica fue del 100%, sin embargo sólo un paciente presentaba esta característica, mientras que el resto de los pacientes mostró una supervivencia global del 60% como lo muestra la Figura 23.

Figura 23. Función de supervivencia en pacientes con DVEVI y Heterotaxia.



En los pacientes con Doble vía de salida del Ventrículo Derecho, la supervivencia al mes de vida es del 100%, con un descenso al primer año de vida del 94% y una supervivencia global del 76%, mientras que en los pacientes sin esta característica, la supervivencia en el primer mes de vida es del 95%, al año de edad se encuentra en el 86%, con una supervivencia global del 58%, como se muestra en la Figura 24.

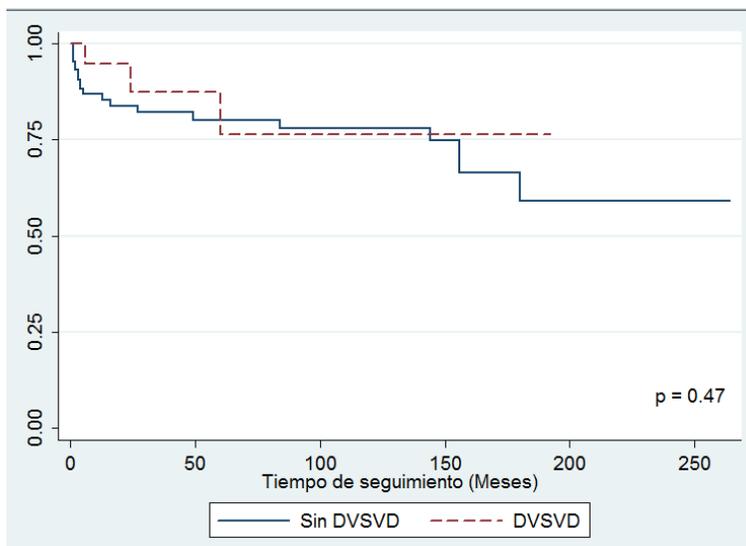
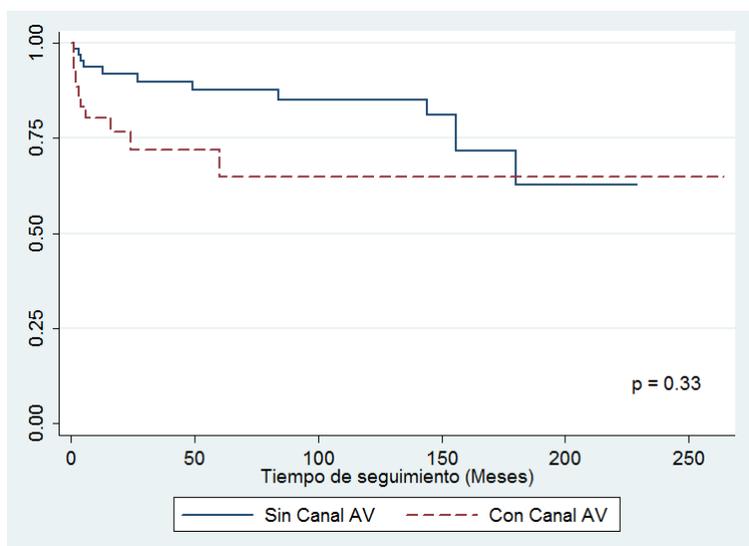


Figura 24. Función de supervivencia en pacientes con Doble Vía de salida al Ventrículo Derecho y Heterotaxia.

La Figura 25 muestra la supervivencia en pacientes con y sin Canal Atrio-ventricular (AV), con una supervivencia del 98% en el primer mes de vida, 93% en el primer año de vida y global del 62% en el caso de los pacientes sin Canal AV, respecto a los pacientes con esta característica anatómica, con una supervivencia en el primer



mes de vida del 93%, al primer año descende a 80%, con una supervivencia global del 64%.

Figura 25. Función de supervivencia en pacientes con Canal Atrio-ventricular y Heterotaxia.

Respecto al tipo de Isomerismo Atrial, los pacientes con isomerismo izquierdo mostraron una supervivencia del 96% en el primer mes de vida, con un descenso al 90% en el primer año de edad, alrededor de los 5 años desciende hasta 80%, con una supervivencia global del 71%; así mismo, los pacientes con isomerismo derecho presentaron una supervivencia del 96% en el primer mes de vida, con una supervivencia al año de edad discretamente menor del 87%, a los 5 años de edad se mantiene en 79%, con una supervivencia global del 52%, mucho menor que en el caso de isomerismo izquierdo.

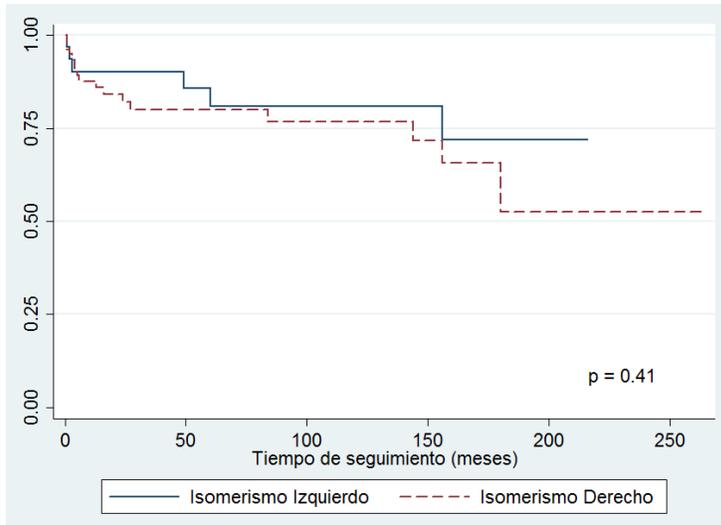
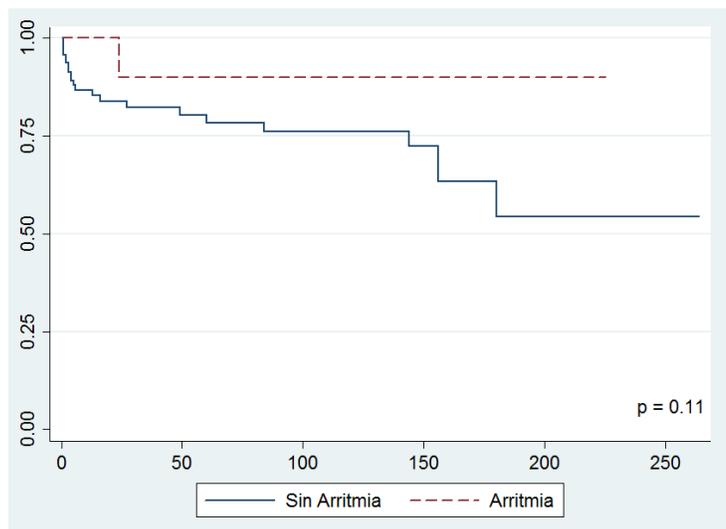


Figura 26. Función de supervivencia en pacientes con Isomerismo Atrial izquierdo y derecho.

La Figura 27 muestra la supervivencia en pacientes con y sin arritmia, mostrando que en aquellos pacientes con alguna alteración del ritmo cardíaco y heterotaxia tienen una supervivencia al mes de vida de 100%, con una supervivencia global del 90%, mientras que los pacientes sin arritmia tienen una supervivencia del 95% en el primer mes de vida, con una supervivencia global del 54%, sin embargo el valor de p (0.11) no fue significativo.

Figura 27. Función de supervivencia en pacientes con Arritmia y Heterotaxia.



Los pacientes con marcapasos presentaron una supervivencia global del 100%, mientras que los pacientes que no requirieron marcapasos presentaron una supervivencia global del 58%, como lo muestra la Figura 28.

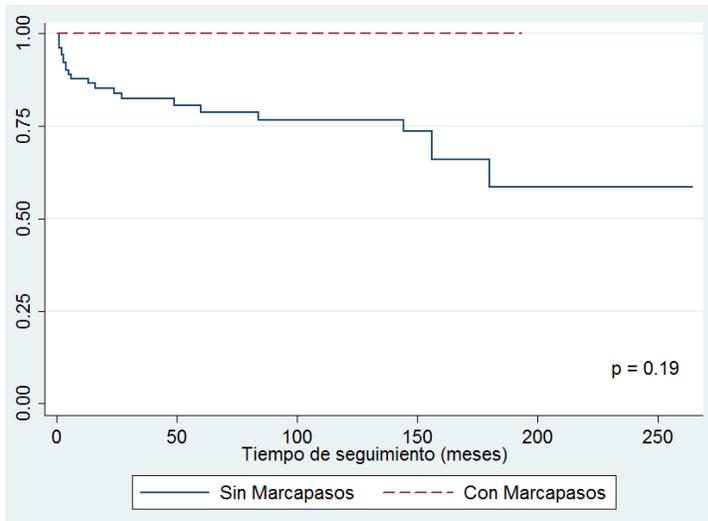


Figura 28. Función de supervivencia en pacientes con Marcapasos y Heterotaxia.

En cuanto al análisis de comorbilidades asociadas y supervivencia en los pacientes con Heterotaxia, se encontró que los pacientes con malrotación intestinal tienen una supervivencia global menor, del 49%, respecto aquellos pacientes sin malrotación, en quienes la supervivencia global es del 62%; a su vez los pacientes en quienes fue necesario intervenir quirúrgicamente la supervivencia global fue del 43%, como se muestra en las Figuras 29 y 30.

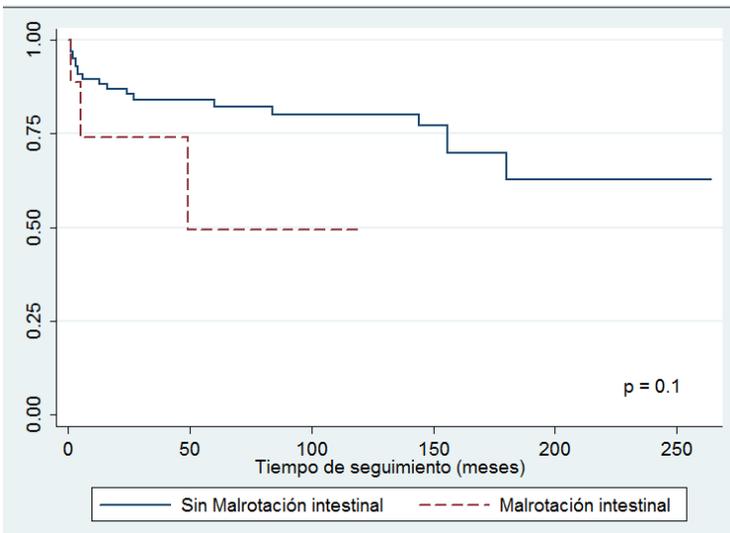


Figura 29. Función de supervivencia en pacientes con Malrotación Intestinal y Heterotaxia.

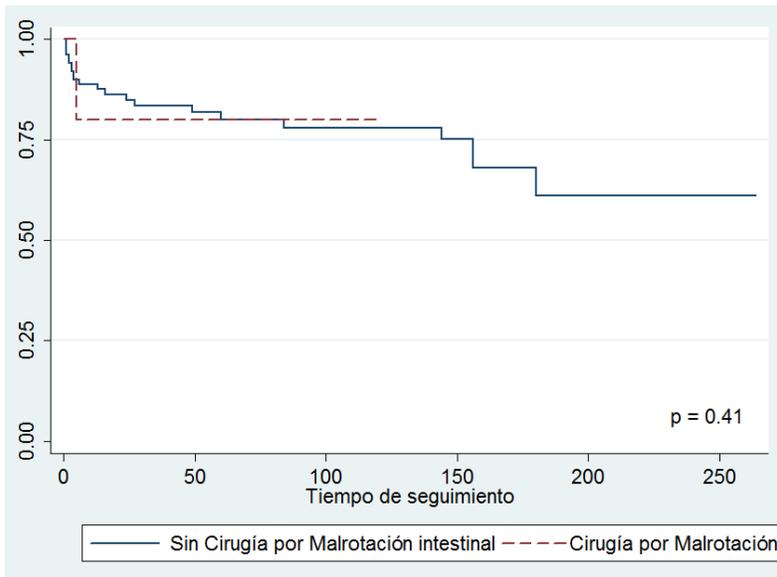


Figura 30. Función de supervivencia en pacientes en quienes se realizó intervención quirúrgica por Malrotación intestinal.

En el caso de infecciones de vías respiratorias altas recurrentes en pacientes con Heterotaxia, encontramos que este grupo de pacientes muestra una supervivencia global del 100%, mientras que el grupo de pacientes en quienes no se documentó infecciones respiratorias recurrentes la supervivencia global fue de 58%.

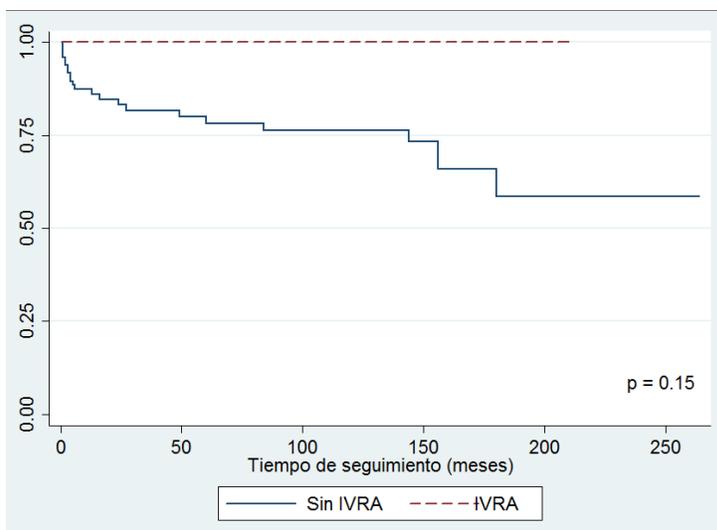


Figura 31. Función de supervivencia en pacientes con Infecciones de vías respiratorias altas de repetición y Heterotaxia.

Se estudió también la supervivencia en aquellos pacientes con neumonías de repetición, encontrando en el grupo de pacientes sin cuadros repetidos de neumonía un 59% de supervivencia, mientras que el grupo con neumonías recurrentes se encontró una supervivencia global del 80%.

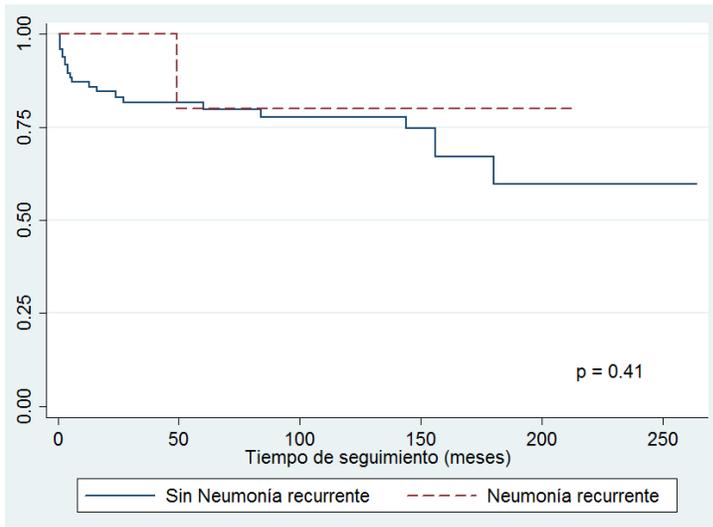


Figura 32. Función de supervivencia en pacientes con Neumonía recurrente y Heterotaxia.

DISCUSIÓN:

Los síndromes de heterotaxia o isomerismo visceral, comprenden un amplio y complejo grupo de malformaciones tanto a nivel cardíaco como en múltiples órganos toraco-abdominales, y aún en la actualidad, pese a los avances en el diagnóstico y manejo quirúrgico de esta patología, sigue considerándose con una alta mortalidad.

En la literatura mundial existen resultados diversos cuando se ha tratado de estudiar la mortalidad en este grupo de pacientes. En un estudio publicado en el 2016, en el Children's Hospital de Wisconsin, se incluyeron 83 pacientes en un período de 16 años, en donde se reporta como factores asociados a mortalidad la necesidad de membrana de oxigenación extracorpórea, así como el número de días de ventilación posterior al evento quirúrgico y la estancia hospitalaria; por el contrario, no se encontró una relación estadísticamente significativa respecto a las características anatómicas, arritmia, tipo de isomerismo, edad al diagnóstico, diagnóstico prenatal o mutación genética, respecto a la mortalidad, la cual se reporta en 20% en este estudio, independientemente del tipo de isomerismo.²³

En nuestro estudio encontramos, respecto a la mortalidad, que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con una mortalidad en el grupo de heterotaxia asplenia de 21.5% contra un 19.3% en el grupo de heterotaxia poliesplenia, que concuerda con lo publicado en el estudio de Wisconsin, aunque es importante comentar que no es despreciable el número de pacientes en quienes se perdió el seguimiento, con un total de 36 pacientes, que corresponde al 32%, en quienes no se pudo documentar el tipo de desenlace médico o si continúan vivos.

Respecto al estudio de la supervivencia, un artículo de revisión, publicado en el 2016, de nueva cuenta por el grupo de estudio de Wisconsin, a cargo del doctor Rohit Loomba y colaboradores, realizó una revisión sistemática de literatura, identificando todas aquellas publicaciones que abordaran la supervivencia en los pacientes con heterotaxia; a partir de la agrupación de las curvas de Kaplan-Meier, se realizó una regresión polinomial y generaron una curva de supervivencia global, y dividieron a los pacientes en los nacidos antes del año 2000, y después de esta fecha, catalogada

como era reciente. Encontraron que los nacidos después del año 2000 tienen una mayor supervivencia cuando se comparó con el total de la cohorte. Aquellos con isomerismo izquierdo, tuvieron una supervivencia de 94% a los 5 años y 83% a los 10 años de edad, con un incremento en la mortalidad a partir de los 14 años de vida, y una meseta a los 23 años de edad, en donde la supervivencia se estimó de 18%, con un seguimiento de hasta 42 años. En el caso del isomerismo derecho, la supervivencia a los 5 años fue de 76%, a los 10 años fue del 64%, sin embargo entre los 14 y 24 años de edad la mortalidad disminuye, para luego volver a incrementarse posterior a los 31 años, con una supervivencia de 35%.¹⁸

En cuanto a nuestros resultados, encontramos que no existe un factor predictor de supervivencia de manera independiente. Sin embargo sí encontramos diferencias en la supervivencia en ambos grupos, con una supervivencia global del 71% en el grupo con heterotaxia poliesplenia contra un 52% en el caso de isomerismo derecho, sin embargo con un valor de p no significativo ($p=0.41$).

Esta descrito en la literatura mundial que la combinación entre las alteraciones en el drenaje venoso pulmonar, la fisiología univentricular, la alta prevalencia de arritmias y la insuficiencia de la válvula AV común, así como la sepsis asociada a disfunción esplénica, empeoran el pronóstico en estos pacientes.²⁴

En cuanto a la conexión anómala de venas pulmonares, en este estudio encontramos una diferencia en la supervivencia entre el grupo que tiene alteración del drenaje pulmonar respecto al grupo de pacientes que no la tiene, con una supervivencia global del 43% y 72% respectivamente, sin embargo con un valor de p estadísticamente no significativo. ($p=0.51$)

Como se comentó previamente, las alteraciones en el ritmo cardíaco también se han considerado en la literatura como un factor de riesgo, sin embargo en nuestro estudio encontramos que el grupo de pacientes con arritmia tuvo una supervivencia del 100% contra un 54% en el grupo de pacientes sin arritmia; probablemente estos resultados, que contrastan con lo reportado en la literatura mundial están en relación con la baja prevalencia de arritmia en este grupo de estudio.

Por la amplia afección de diversos órganos tóraco-abdominales que acompaña a la heterotaxia, es fácil suponer que las comorbilidades asociadas a estas alteraciones, como infecciones recurrentes, malrotación intestinal, enfermedad pulmonar crónica entre otras, incrementan el riesgo de mortalidad y que disminuyen a su vez la supervivencia en este grupo de pacientes. Sin embargo en nuestro estudio, al igual que lo reportado en estudios como en el publicado por Loomba y colaboradores, no existe un único factor de riesgo predictor de supervivencia de manera independiente, y la evolución clínica y desenlace esta en relación a la interacción de múltiples variables, como se demuestra en nuestro estudio.

Ya que no existen estudios similares al nuestro, es imposible comparar los resultados con población de nuestro país, sin embargo los hallazgos de esta investigación concuerdan con lo publicado en la literatura mundial.

CONCLUSIONES:

A pesar de los avances en los métodos diagnósticos y reparación quirúrgica en las últimas décadas, los síndromes de heterotaxia continúan siendo un reto tanto para el cardiólogo pediatra clínico, como para el cirujano cardiovascular, con una baja tasa de supervivencia a largo plazo, independientemente de las características clínicas y el manejo quirúrgico otorgado.

No existe una malformación asociada o característica clínica, que de manera individual se asocie a la supervivencia en estos pacientes; la evolución clínica y desenlace está en relación a la interacción de múltiples variables.

Existe la necesidad de contar con estudios multicéntricos que incluyan una mayor cantidad de pacientes para identificar los posibles factores predictores de mortalidad en los pacientes con heterotaxia.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación es que se trata de un estudio retrospectivo y dependemos de los datos del expediente clínico para la recolección de las variables.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Procedimiento | Nov/16 | Dic/16 | Ene/ 17 | Feb/ 17 | Mar/17 | Abr/17 | May/17 | Jun/17 |
|--------------------------------|--------|--------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|
| Investigación bibliográfica | x | | | | | | | |
| Redacción del protocolo | | x | x | | | | | |
| Recolección de datos | | | | x | | | | |
| Análisis de las bases de datos | | | | | x | | | |
| Correlación estadística | | | | | | X | | |
| Conclusiones | | | | | | X | | |
| Redacción del manuscrito final | | | | | | X | | x |

REFERENCIAS

-
- ¹ Chittapuram SR, Kanchan KG, Muhammad Q, Om PG. Heterotaxy Polysplenia Syndrome In An Adult With Unique Vascular Anomalies: Case Report With Review Of Literature. *Radiology Case*. 2015 Jul; 9(7):22-37
- ² Soo-Jin Kim. Heterotaxy syndrome Korea. *Korean Circ J* 2011;41:227-232.
- ³ Jacobs JP, Anderson RH, Weinberg PM, Walters HL 3rd, Tchervenkov CI, Del Duca D. The nomenclature, definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy. *Cardiology in the young*. September 2007, pp. 1-28.
- ⁴ Subha G, Gail Y, Alla G, Haramati L, Spindola-Franco H. Anomalies of Visceroatrial Situs. *AJR* 2009; 193:1107–1117
- ⁵ Hrusca A, Rachisan AL, Lucian B, Simona O, Simona M, Simona C. Ivemark síndrome: a rare entity with specific anatomical features. *Rev. méd. Chile*; 143(3): 383-386.
- ⁶ Lin AE, Ticho BS, Houde K, Westgate MN, Holmes LB: Heterotaxy: associated conditions and hospital-based prevalence in newborns. *Genet Med* 2000; 2: 157–172.
- ⁷ Kim SJ, Kim WH, Lim HG, Lee JY. Outcome of 200 patients after an extracardiac Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136; 108-16.
- ⁸ Watanabe Y, Benson DW, Yano S, Akagi T, Yoshino M, Murray JC: Two novel frameshift mutations in NKX2.5 result in novel features including visceral inversus and sinus venosus type ASD. *J Med Genet* 2002; 39: 807–811.
- ⁹ Levin M. Left–right asymmetry in embryonic development: a comprehensive review. *Mech Dev* 2005; 122: 3–25.
- ¹⁰ Sadler TW. *Third Week of development: Trilaminar germ Disc En*: Sadler TW. Ed. Langman's medical embryology. 11th ed. Philadelphia: Lipincot Williams & Wilkins, 2010;65-86.
- ¹¹ De Tommasi M, Daliento L, Yen Ho S, Macartney FJ; Analysis of atrioventricular junction, ventricular mass, and ventriculoarterial junction in 43 specimens with atrial isomerism. *Br Heart* 1981; 45:236-47.
- ¹² Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G. *Paediatric Cardiology*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier;2010.
- ¹³ Martínez-Ceccopieri DA, Barrios-Prieto E, González-Gallo SL, Panduro-Barón LM, Fajardo-Dueñas S; Diagnóstico prenatal de los síndromes de heterotaxia fetal; *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:769-777.

-
- ¹⁴ Uemura H, Yagihara T, Kawahira Y, Yoshikawa Y. Anatomic biventricular repair by intraatrial and intraventricular re-routing in patients with left isomerism. *Cardiol Young* 2001;11:12-6.
- ¹⁵ Bartz PJ, Driscoll DJ, Dearani JA, et al. Early and late results of the modified fontan operation for heterotaxy syndrome 30 years of experience in 142 patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2301-5
- ¹⁶ Taketazu M, Lougheed J, Yoo SJ, Lim JS, Hornberger LK. Spectrum of cardiovascular disease, accuracy of diagnosis, and outcome in fetal heterotaxy syndrome. *Am J Cardiol.* 2006; 97:720– 724.
- ¹⁷ D.L. Morales, B.E. Braud, J.H. Booth, D.E. Graves, J.S. Heinle, E.D. McKenzie, et al. Heterotaxy patients with total anomalous pulmonary venous return: improving surgical results; *Ann Thorac Surg*, 82 (2006), pp. 1621–1627
- ¹⁸ Loomba R., Nijhawan K., Anderson R. (2016) Impact of era, type of isomerism, and ventricular morphology on survival in heterotaxy: implications for therapeutic management. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 7: 54–62
- ¹⁹ Ohye RG, Bove EL. Advances in congenital heart surgery. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13(5): 473-481
- ²⁰ Song J, Kang IS, Huh J, Lee OJ, Kim G, Jun TG, et al. Interstage mortality for functional single ventricle with heterotaxy syndrome: A retrospective study of the clinical experience of a single tertiary center. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:93
- ²¹ Banka P, Schaetzle B, Adarn A, Sleeper L, Geva T. Has Survival of Patients With Heterotaxy Syndrome Improved in the Current Era?. *Circulation.* 2016;134:A17363
- ²² Gómez-Alcalá AV, Rascón-Pacheco RA. La mortalidad infantil por malformaciones congénitas en México: un problema de oportunidad y acceso al tratamiento. *Rev Panam Salud Publica.* 2008;24(5): 297–303).
- ²³ Loomba RS, Frommelt PC, Anderson RH. Predictors of Mortality in Patients With Isomerism. *J Pediatr Care.* 2016, 2:15.
- ²⁴ Ota N¹, Fujimoto Y, Murata M, Tosaka Y, Ide Y, Tachi M, Ito H, Sugimoto A, Sakamoto K. Improving outcomes of the surgical management of right atrial isomerism. *Ann Thorac Surg.* 2012 Mar;93(3):832-8