



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**SINDROME DE HOLT - ORAM  
REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

**PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DR. JOSUÉ NEHEMÍAS CAUICH SEGOVIA**

TUTORES:

**DRA. ROSALÍA GARZA ELIZONDO  
M. EN C. IGNACIO MORA MAGAÑA**





**MÉXICO, D.F.**

**MMVIII**

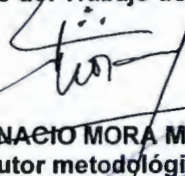
## SÍNDROME DE HOLT - ORAM. REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA

  
**DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ**  
Profesor Titular del Curso De Pediatría

  
**DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR**  
Director de Enseñanza

  
**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA**  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado

  
**DRA. ROSALÍA GARZA ELIZONDO**  
Tutor Clínico del Trabajo de Fin de curso

  
**DR. IGNACIO MORA MAGAÑA**  
Tutor metodológico



## DEDICATORIAS

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

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

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

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

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

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

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

A mis asesores: Dra. Rosalía Garza y Dr. Ignacio Mora, que me apoyaron en la realización de esta empresa, me tuvieron paciencia y me motivaron para la su finalización.

A mis maestros: Dras. Mirella Vázquez y Rosaura Rosas; Dr. Pedro Sánchez, que me apoyaron en mi formación pediátrica así como sus consejos para mi desarrollo profesional posterior.

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

## ÍNDICE DE MATERIAS

I.	ABREVIATURAS.....	5
II.	RESUMEN ESTRUCTURADO.....	6
III.	ANTECEDENTES.....	8
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
V.	JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS.....	17
VI.	OBJETIVOS.....	18
VII.	CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	18
VIII.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	20
IX.	MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	22
X.	DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	23
XI.	CALIDAD METODOLÓGICA.....	25
XII.	RESULTADOS.....	26
XIII.	ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA.....	30
XIV.	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES	
	01. Implicaciones para la práctica clínica.....	34
	02. Implicaciones para la investigación.....	35
XV.	AGRADECIMIENTOS.....	35
XVI.	POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	35
XVII.	FUENTES DE FINANCIAMIENTO.....	36
XVIII.	REFERENCIAS	
	01. Literatura citada.....	37
	02. Artículos incluidos en esta revisión.....	40
	03. Artículos excluidos en esta revisión.....	42
XIX.	TABLAS	
	01. Características de los estudios incluidos: Nivel 9.....	45
	02. Características de los estudios incluidos: Nivel 10.....	48
	03. Características de los estudios excluidos.....	50

XX.	OTRAS TABLAS	
	01. Alteraciones de las extremidades superiores.....	51
	02. Alteraciones estructurales cardiacas.....	53
	03. Alteraciones de la conducción cardiaca.....	55
	04. Métodos diagnósticos empleados.....	56
XXI.	GRÁFICAS	
	01. Alteraciones de las extremidades superiores.....	57
	02. Alteraciones estructurales cardiacas.....	58
	03. Alteraciones de la conducción cardiaca.....	59
	04. Métodos diagnósticos empleados.....	60
XXII.	CUADROS	
	01. Clasificación de la evidencia científica.....	61
	02. Niveles de calidad de la evidencia científica.....	61
	03. Idoneidad de las recomendaciones.....	61
XXIII.	DEFINICIONES.....	62

## SÍNDROME DE HOLT - ORAM. REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA

### I. ABREVIATURAS

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

## **SÍNDROME DE HOLT - ORAM. REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA**

### **II. RESUMEN ESTRUCTURADO**

#### **ANTECEDENTES**

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

#### **OBJETIVOS**

Conocer las diferentes presentaciones clínicas y métodos diagnósticos de SHO, reportadas en la literatura mundial.

#### **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

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

#### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

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

## **RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS**

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

## **RESULTADOS PRINCIPALES**

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

## **CONCLUSIONES DE LOS AUTORES**

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



### III. ANTECEDENTES.

#### CARACTERÍSTICAS GENERALES

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

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

#### Prevalencia

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

#### Etiología

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

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

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

#### Criterios clínicos diagnósticos

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

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

antero-posterior (AP) de la mano afectada. Estas anomalías son más marcadas en las extremidades superiores izquierdas que en las derechas<sup>5, 15-17</sup>.

**Una historia personal y/o familiar de cardiopatías congénitas.** Basson et al, reportan hasta un 75% de cardiopatías congénitas en individuos con SHO<sup>15</sup>. Las malformaciones más comunes son: defectos septales interatriales del tipo del ostium secundum y defectos septales interventriculares especialmente de la porción trabecular. Son variables en número, tamaño y localización. Los defectos interatriales pueden ser partes de un atrio único y estar asociados a isomerismo, así como presentarse como defectos aislados o como parte de defectos cardiacos complejos<sup>5, 7, 9, 10, 18, 19</sup>. Las malformaciones tronco-conales no son comunes y pueden ser causados por otros defectos congénitos<sup>20</sup>.

**Arritmias cardiacas.** Los pacientes con SHO con o sin cardiopatías congénitas, tienen riesgo de arritmias. Aunque los individuos pueden presentar al nacimiento bradicardia sinusal o bloqueo atrioventricular (BAV) de primer grado, el BAV puede progresar a ser de alto grado incluyendo bloqueo cardiaco completo con o sin fibrilación auricular<sup>20</sup>.

El SHO puede ser excluido en pacientes con malformaciones congénitas en las siguientes estructuras u órganos: afeción cubital aislada, renales, vertebrales, craneofaciales, auditivas (sordera o malformaciones del pabellón auricular), extremidades inferiores, anales u oculares<sup>20</sup>.

#### Historia Natural

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

auricular. Las alteraciones de la conducción cardíaca pueden ser progresivas. Algunos individuos con malformaciones cardíacas congénitas pueden requerir cirugía temprana para reparar los defectos septales o un procedimiento paliativo<sup>10, 20, 21</sup>.

#### Diagnóstico Diferencial:

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

#### Enfermedades Autosómicas Dominantes

**Trastornos relacionados con el gen SALL4.** Incluye al síndrome de Okihiro (Duane-radial ray syndrome) y al AROS (Acro/Renal/Ocular Syndrome). El síndrome de Okihiro puede en algunos casos, ser diferenciado del SHO por las alteraciones oculares, auditivas y renales. El AROS está caracterizado por malformaciones radiales, renales (ectopia, riñón en herradura, reflujo vesico ureteral, divertículo vesical), coloboma ocular y anomalía de Duane. Otras características clínicas: hipoacusia sensorio neural y de la conducción<sup>24-27</sup>.

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

**Síndrome de Townes-Brocks (STB).** Referido como síndrome con afección renal, auditiva, anal y radial. Es causado por una mutación en el gen SALL1, localizado en 16q12.1. Puede ser diagnosticado empleando pruebas de biología

molecular. Este síndrome presenta algunas características de la asociación VACTERL<sup>20,30</sup>.

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

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

**Síndrome de braquidactilia de huesos largos.** Caracterizado por una elongación simétrica de los huesos distales, frecuentemente asociado con braquidactilia, clinodactilia, clavículas cortas y pectum excavatum. Ocasionalmente puede ocurrir acortamiento rizomélico. Las arritmias cardíacas también son frecuentes. No hay alteración genética identificada<sup>20,33</sup>.

Existe otro trastorno, posiblemente sea un nuevo síndrome corazón mano, aun sin nombre específico, con afección sobre todo de los pies. Es una enfermedad de la conducción cardíaca familiar, progresiva con afección del nodo sinusal y del atrioventricular, con presentación en el adulto que debuta con muerte súbita, cardiomiopatía dilatada y braquidactilia<sup>20</sup>.

#### Alteraciones Autosómicas Recesivas

**Anemia de Fanconi (AF).** Causado por una mutación en 1 de los 11 genes responsables. El 60 al 75% de los pacientes afectados pueden presentar un amplio espectro de anomalías físicas. Esta caracterizada por una falla

temprana de la médula ósea, y/o leucemia mieloide, microcefalia y talla baja, alteraciones de las extremidades como ausencia del pulgar y brazos. La AF es diagnosticada usando métodos de detección de aberraciones cromosómicas celulares (rupturas, rearreglos, inversiones) <sup>34</sup>.

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

#### Etiología Cromosómica

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

#### Trastornos de Causa Desconocida

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

#### Exposición a Teratógenos.

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

**Valproato.** La exposición particularmente durante el primer trimestre, lleva al feto a un riesgo mayor de defectos cardíacos congénitos que pueden también ser vistos en SHO; sin embargo, existen otras anomalías como polidactilia, espina bífida entre otras, las cuales no son características de éste síndrome <sup>14, 38</sup>.

#### Métodos Diagnósticos Paraclínicos

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

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

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

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

De forma prenatal con un equipo de alta resolución se pueden detectar las malformaciones de extremidades hasta en un 50%<sup>39, 40</sup>. Sin embargo, un ultrasonido obstétrico (USG) normal no descarta la posibilidad de SHO en los fetos<sup>20</sup>. Se pueden realizar pruebas prenatales de biología molecular, las cuales están indicadas en familias con diagnóstico de mutaciones en SHO para confirmar los hallazgos del USG. Se realizan a las 15-18 semanas de gestación, por fecha de última menstruación tomando en cuenta el 1er día del último periodo menstrual o por determinación ecográfica, mediante análisis de ADN de células tomadas por amniocentesis, o a las 10-12 semanas tomando una muestra de las vellosidades coriónicas<sup>20</sup>.

## MANEJO

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

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

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



#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

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

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

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

#### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

- P: ¿En Niños, con SHO.
- I: cuál es el cuadro clínico (alteraciones de extremidades superiores, estructurales y de la conducción cardiaca).
- C: y las estrategias y procedimientos diagnósticos.
- O: con mayor utilidad diagnóstica?

## V. JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS

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

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de atención médica para la referencia de padecimientos poco frecuentes de la infancia y en su misión se busca realizar investigación con rigor metodológico y ofrecer atención médica del más alto nivel.

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

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

## VI. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

Conocer las diferentes presentaciones clínicas y métodos diagnósticos de SHO, reportadas en la literatura mundial.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

#### Primarios:

Conocer las presentaciones clínicas del SHO:

Alteraciones de extremidades superiores.

Alteraciones estructurales cardíacas.

Alteraciones de la conducción cardíaca.

#### Secundarios:

Conocer los métodos diagnósticos empleados para el diagnóstico de SHO.

Documentar la afección familiar sindrómica.

Documentar el estudio molecular.

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

### Tipo de Estudios:

Todos los estudios, excepto artículos de revisión simple.

### Tipos de Participantes:

#### Criterios de Selección

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

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

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

### 3. Trastornos de la conducción cardíaca.

#### Criterios de Inclusión:

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

#### Criterios de Exclusión:

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

#### **Tipo de Medidas de Resultados**

##### Medidas de Resultados Primarias:

- (1) Alteraciones de extremidades superiores. Alteraciones clínicas y/o paraclínicas que demuestran afección ósea compatible con el SHO.
- (2) Alteraciones estructurales cardíacas. Cardiopatías congénitas demostrables por clínica o estudios de gabinete.
- (3) Alteraciones de la conducción cardíaca. Trastornos de la conducción demostrables mediante el EKG.

##### Medidas de Resultados Secundarias:

- (1) Métodos diagnósticos empleados. Pruebas diagnósticas que permiten llegar al diagnóstico del SHO.
- (2) Antecedente familiar.
- (3) Biología molecular. Realización de pruebas moleculares para el diagnóstico mutacional del gen TBX-5.

## VIII. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

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

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

<i>Holt Oram syndrome (HOS):</i>	284 artículos
<i>HOS limits: All Child: 0 – 18 years, humans:</i>	125 artículos
<i>HOS, AND cardiac, limits: All Child: 0 – 18 years, humans:</i>	38 artículos
<i>HOS AND cardiac, malformation, limits: All Child: 0-18 years, humans:</i>	21 artículos
<i>HOS AND cardiac, malformation, limbs, limits: All Child: 0 – 18 years, humans:</i>	21 artículos
<i>HOS AND cardiac, malformation, limbs, arrhythmias, limits: All Child: 0–18 years, humans:</i>	5 artículos

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

<i>Holt Oram syndrome:</i>	9 artículos
<i>Holt Oram syndrome, limits: All Child: 0 – 18 years, humans:</i>	8 artículos

Science

([http://www.sciencemag.org/cgi/search?src=fw&site\\_area=sci&fulltext=&search\\_submit.x=7&search\\_submit.y=7](http://www.sciencemag.org/cgi/search?src=fw&site_area=sci&fulltext=&search_submit.x=7&search_submit.y=7)):

<i>Holt Oram syndrome (all of these words):</i>	8 artículos
<i>Holt Oram syndrome, limits: All Child: 0 – 18 years, humans:</i>	0 artículos

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

*Holt Oram syndrome:* 0 artículos

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

*Holt Oram syndrome:* 108 artículos

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

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

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

SciELO, Scientific Electronic Library Online

(<http://www.scielo.cl/cgi-bin/wxis.exe/fiah>), 0 artículos

CENIDSP, Centro de Información para Decisiones en Salud Pública

(<http://www.insp.mx/portal/centros/cenids/cenids-index.html>) 0 artículos

## IX. MÉTODOS DE REVISIÓN.

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

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

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

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

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

## X. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

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

### **Estudios Incluidos**

Solo 19 artículos cumplieron los criterios de selección.

Todos los artículos incluidos fueron reportes de casos.

Smets K 2005, Lee ML 2005, Bennhagen RG 1998, Sletten LJ 1996, Glausser TA 1989, Cheng TO 1987, Bartolomei B 1987, Marcus RH 1985, Bhandari B 1978, Letts RM 1976, Ito M 1975, Silver W 1972, Rainer WG 1972, Ashby DW 1969, Arcia O 2004, Gondres RA 2000, Gruenauer-Kloevekom C 2003, Fernández García LM 2006, Araujo FR 1983. Ver tabla 01 y 02.

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

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

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



### **Estudios Excluidos**

Ching YH 2005, Reamon-Buettner SM 2004, Allanson JE 2003, Sonel B 2002, Cachat F 1999, Basson CT 1999, Benson DW 1996, Newburry-Ecob RA 1996, Basson CT 1994, Muller LM 1985, Frota Filho José Dario 1999, Gruenauer-Kloevekorn C 2005, Weber M 1997, Penne D 1997, Centa A 1965, Koishizawa T 1995, Wu JM 1991, Balestrazzi P 1979, Gudinchet F 1992, He J 2006. Ver tabla 03.

### **ESTUDIOS NO ENCONTRADOS**

Coronel J 1999, Pérez AS 1992, Rassi S 1988, González Espinosa C 1982, Ferriols Gil EJ 1981, Ogur G 1998, Ruzić B 1981, Smith AT 1979. Ver tabla 03.

### **Fecha de publicaciones.**

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

### **Países de las publicaciones.**

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

### **Participantes.**

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

### **Número de pacientes.**

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

### **Medidas de resultados.**

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

## **XI. CALIDAD METODOLÓGICA**

Se evaluó cada artículo de acuerdo con el diseño del mismo según la escala de clasificación o gradación de la evidencia científica formulada inicialmente en 1979 por la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination y adaptada con posterioridad por el mismo grupo, y por la U.S. Preventive Services Task Force; y según la clasificación propuesta por The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) en función del rigor científico de los diferentes diseños para los estudios descriptivos, observacionales. Ver tabla 01, 02, cuadro 01 y 02.

Todos los estudios incluidos eran reportes o series de casos y por lo tanto sin importante nivel de evidencia. Todos los estudios poseían un riesgo potencial de sesgo de detección por la naturaleza del diseño de la investigación. Los detalles de estos posibles problemas de sesgo de detección se presentan en las secciones de características de los estudios incluidos. Ver limitaciones de los estudios de las tablas 01 y 02.

## XII. RESULTADOS

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

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

### **Medidas de resultados primarias.**

(1) ALTERACIONES DE EXTREMIIDADES SUPERIORES. Ver tabla 04 y gráfica 01:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2) ALTERACIONES ESTRUCTURALES CARDIACAS. Ver tabla 05 y gráfica 02:

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

Comunicación interatrial (CIA): afección aislada en el 58% (N=14/24) y la mitad de los casos era del tipo ostium secundum, de tamaño y extensión variables.

Comunicación interventricular (CIV): afección aislada en el 50% (N=12/24), de tamaño y número de defectos variables.

CIA + CIV: afección en el 21% (N= 5/24).

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

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

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

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

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

(3) ALTERACIONES EN LA CONDUCCIÓN CARDÍACA. Ver tabla 06 y gráfica 03: En el 37% (N= 11/30) de los pacientes no se documentó esta variable. 8 pacientes presentaron alguna alteración y en 11 mediante el abordaje se descartó esta variable.

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

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

Disfunción del nodo sinusal en el 37% (N=3/8) con ritmo nodal, bigeminismo, Otras disritmias: bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH) y taquicardia supraventricular en el 12.5% (N=1/8) cada uno.

#### **Medidas de resultado secundarias.**

(1) MÉTODOS DIAGNÓSTICOS. Ver tabla 07 y gráfica 04.

Radiografías de extremidades superiores en el 100% (N=30/30) de los casos; tórax (no se documentó en todos los casos, sin embargo, se infiere por los hallazgos), EKG en el 50% (N=15/30) de los casos (en el restante no se documenta) ECOTT en el 57% (N=17/30), cateterismo cardíaco en el 67% (N=20/30) de los casos.

En un paciente se realizó estudio histopatológico post-mortem.

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

(2) ANTECEDENTE FAMILIAR.

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

(3) BIOLOGÍA MOLECULAR.

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

### **XIII. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA.**

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

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

#### **Para las Medidas de Resultados Primarias.**

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

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

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

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

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

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

Alteraciones de la conducción cardíaca. Solo un paciente presentó BRDHH incompleto al nacimiento (Gondres RA 2000). Algunos pacientes presentaron otros tipos de alteraciones: como disfunción del nodo sinusal (Cheng TO 1987, Araujo FR 1983), llegando al bigeminismo (Ashby DW 1969) y 2 con BAV de 1er grado (Cheng TO 1987, Araujo 1983). A 3 pacientes se les colocó MCP por presentar BAV completo (Bennhagen RG 1998, Glausser TA 1989, Cheng TO 1987), de ellos solo un caso lo requirió de forma no quirúrgica (Cheng TO 1987). Cabe mencionar que los pacientes con SHO con o sin cardiopatías congénitas, tienen riesgo de arritmias y tienden a ser progresivas a través de los años, de allí que los pacientes adultos presentan mayor incidencia de arritmias solo por grupo de edad, aunque estas alteraciones también están relacionadas con el tipo de cardiopatía estructural.



### **Para las Medidas de Resultados Secundarias.**

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

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

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

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

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

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

#### **XIV. CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.**

##### **IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA**

1. El síndrome de Holt – Oram es una entidad poco frecuente, de referencia a centros de atención médica de tercer o cuarto nivel.
2. Se encuentra una adecuada descripción de las manifestaciones clínicas de las extremidades superiores; sin embargo, se necesita de infraestructura hospitalaria para la detección y manejo de las alteraciones estructurales y de la conducción cardíaca.
3. Las alteraciones de extremidades superiores más frecuentes son: afección bilateral, asimétrica, con ausencia o hipoplasia de radio, ausencia de pulgar y de metacarpo correspondiente.
4. Las alteraciones estructurales cardíacas más frecuentes son: cardiopatías congénitas acianógenas de tipo de defectos septales interatriales, interventriculares, conducto arterioso permeable.
5. Las alteraciones de la conducción cardíaca son: complicaciones quirúrgicas del tipo de bloqueo atrioventricular completo y disfunción del nodo sinusal.
6. El diagnóstico es clínico y paraclínico, de abordaje multi e interdisciplinario.
7. Se sugiere como método de evaluación para el diagnóstico la utilización de radiografía de extremidades superiores, tele radiografía de tórax, Electrocardiograma, ecocardiograma, cateterismo cardíaco según el caso.
8. El tratamiento depende de la gravedad y complejidad de las alteraciones encontradas.
9. Etiología: mutación del gen TBX-5 detectado mediante biología molecular. El cariotipo no aporta información diagnóstica.
10. Se requiere de consejería genética y estudios generacionales.

## **IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN**

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

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

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

## **XV. AGRADECIMIENTOS**

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

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

## **XVI. POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS**

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

El desarrollo de esta revisión no conllevó algún beneficio económico.

El tesista esta actualmente realizando una subespecialidad en cardiología pediátrica y no está recibiendo ninguna de ayuda económica por esta revisión.

Los tutores de igual forma no están recibiendo alguna ayuda económica por esta revisión de la literatura.

## **XVII. FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

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

## XVIII. REFERENCIAS

### REFERENCIAS CITADAS

1. Csaba E, Marta V, Endre C. Holt-Oram syndrome. *Orv Hetil* 1991; 132:73-8.
2. Boehme DH and Shotar AO. A complex deformity of appendicular skeleton and shoulder with congenital heart disease in three generations of a Jordanian family. *Clin Genet* 1989; 36:442-50.
3. Yang J, Hu D, Xia J, Yang Y, Ying B, Hu J, Zhou X. Three novel TBX-5 mutations in Chinese patients with Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 92:237-40.
4. Fernández García LM, P Lapunzina Badía, A Delicado Navarro, A Sharif, G Cross, MA Mori Álvarez, ML de Torres Perezhidalgo, M Palomares Bralo, P García Sánchez, L García-Guereta Silva, I López Pajares. Síndrome de Holt – Oram: caracterización de una nueva mutación. *Anales de Pediatría (Barc)* 2006, jun; 64 (6): 578 – 582.
5. Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, Weissman B, Poznanski AK, Traill TA, Seidman JG, Seidman CE. The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome) *N Engl J Med* 1994; 330:885-91.
6. Sahn DJ, Goldberg SJ, Allen HD, Canale JM. Cross-sectional echocardiographic imaging of supracardiac total anomalous pulmonary venous drainage to a vertical vein in a patient with Holt-Oram syndrome. *Chest* 1981; 79:113-5.
7. Glauser TA, Zackai E, Weinberg P, Clancy R. Holt-Oram syndrome associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Clin Genet* 1989; 36:69-72.
8. Wu JM, Young ML, Wang TR, Lin SJ, Chang JK, Wei J. Unusual cardiac malformations in Holt-Oram syndrome: report of two cases. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1991; 32:100-4.
9. Koishizawa T, Hayashi N, Tadokoro M, Nonaka T, Fujiki T, Fujikura T, Tonari K, Sasagawa N, Honda K, Ikeda K, et al. [A case report of the radical correction of a truncus arteriosus and peripheral pulmonary stenosis in association with Holt-Oram syndrome] *Kyobu Geka* 1995; 48:133-6.
10. Sletten LJ and Pierpont ME. Variation in severity of cardiac disease in Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 65:128-32.
11. Reamon-Buettner SM, Borlak J. TBX-5 mutations in non-Holt Oram syndrome malformed hearts. *Hum Mutat.* 2004 Jul; 24 (1): 104.
12. Bressan MC, McDermott DA, Spencer RH, Basson CT. TBX-5 genetic testing validates strict clinical criteria for Holt-Oram syndrome. *Circulation* 2003; 108(Suppl 4):358, A1675.
13. Brassington AM, Sung SS, Toydemir RM, Le T, Roeder AD, Rutherford AE, Whitby FG, Jorde LB, Bamshad MJ. Expressivity of Holt-Oram syndrome is not predicted by TBX-5 genotype. *Am J Hum Genet.* 2003. 73:74-85.
14. McDermott DA, Bressan MC, He J, Lee JS, Aftimos S, Brueckner M, Gilbert F, Graham GE, Hannibal MC, Innis JW, et al. TBX-5 genetic testing validates strict clinical criteria for Holt-Oram syndrome. *Pediatr Res.* 2005. 58:981-6.
15. Holt M and Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J* 1960; 22:236-42.
16. Basson CT, Huang T, Lin RC, Bachinsky DR, Weremowicz S, Vaglio A, Bruzzone R, Quadrelli R, Lerone M, Romeo G, Silengo M, Pereira A, Krieger J, Mesquita SF, Kamisago M, Morton

- CC, Pierpont ME, Muller CW, Seidman JG, Seidman CE. Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:2919-24.
17. Poznanski AK, Gall JC Jr, Stern AM. Skeletal manifestations of the Holt-Oram syndrome. *Radiology* 1970; 94:45-53.
  18. Sahn DJ, Goldberg SJ, Allen HD, Canale JM. Cross-sectional echocardiographic imaging of supracardiac total anomalous pulmonary venous drainage to a vertical vein in a patient with Holt-Oram syndrome. *Chest*. 1981. 79:113-5.
  19. Wu JM, Young ML, Wang TR, Lin SJ, Chang JK, Wei J. Unusual cardiac malformations in Holt-Oram syndrome: report of two cases. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1991. 32:100-4
  20. Mc Dermott, DA, Basson CT, Holt – Oram Syndrome. In: *Gene Reviews*. 2004. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?indexed=google&rid=gene.chapter.hos>.
  21. Smith AT, Sack GH Jr, Taylor GJ. Holt-Oram syndrome. *J Pediatr* 1979; 95:538-43.
  22. Newbury-Ecob RA, Leanage R, Raeburn JA, Young ID. Holt-Oram syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet* 1996; 33:300-7.
  23. Allanson JE and Newbury-Ecob RA. Holt-Oram syndrome: is there a "face"? *Am J Med Genet* 2003; 118A:314-8.
  24. Okihira MM, Tasaki T, Nakano KK, Bennett BK. Duane syndrome and congenital upper-limb anomalies. A familial occurrence. *Arch Neurol* 1977; 34:174-9.
  25. Al-Baradie R, Yamada K, St Hilaire C, Chan WM, Andrews C, McIntosh N, Nakano M, Martonyi EJ, Raymond WR, Okumura S, Okihira MM, Engle EC. Duane radial ray syndrome (Okihira syndrome) maps to 20q13 and results from mutations in SALL4, a new member of the SAL family. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1195-9.
  26. Kohlhase J, Heinrich M, Schubert L, Liebers M, Kispert A, Laccone F, Tumpenny P, Winter RM, Reardon W. Okihira syndrome is caused by SALL4 mutations. *Hum Mol Genet* 2002; 11:2979-87.
  27. Kohlhase J, Schubert L, Liebers M, Rauch A, Becker K, Mohammed SN, Newbury-Ecob R, Reardon W. Mutations at the SALL4 locus on chromosome 20 result in a range of clinically overlapping phenotypes, including Okihira syndrome, Holt-Oram syndrome, acro-renal-ocular syndrome, and patients previously reported to represent thalidomide embryopathy. *J Med Genet* 2003; 40:473-8.
  28. Bamshad M, Lin RC, Law DJ, Watkins WC, Krakowiak PA, Moore ME, Franceschini P, Lala R, Holmes LB, Gebuhr TC, Bruneau BG, Schinzel A, Seidman JG, Seidman CE, Jorde LB. Mutations in human TBX3 alter limb, apocrine and genital development in ulnar-mammary syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 311-5.
  29. Bamshad M, Le T, Watkins WS, Dixon ME, Kramer BE, Roeder AD, Carey JC, Root S, Schinzel A, Van Maldergem L, Gardner RJ, Lin RC, Seidman CE, Seidman JG, Wallerstein R, Moran E, Sutphen R, Campbell CE, Jorde LB. The spectrum of mutations in TBX3: Genotype/Phenotype relationship in ulnar-mammary syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1550-62.
  30. Kohlhase J. SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome and related disorders. *Hum Mutat* 2000; 16:460-6.
  31. Silengo MC, Biagioli M, Guala A, Lopez-Bell G, Lala R. Heart-hand syndrome II. A report of Tabatznik syndrome with new findings. *Clin Genet* 1990; 38:105-13.
  32. Ruiz de la Fuente S and Prieto F. Heart-hand syndrome. III. A new syndrome in three generations. *Hum Genet* 1980; 55:43-7.
  33. Hollister DW and Hollister WG. The "long-thumb" brachydactyly syndrome. *Am J Med Genet*

- 1981; 8:5-16.
34. Tischkowitz MD and Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet* 2003; 40:1-10.
  35. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A, Ancliff PJ, Brunner HG, Verschuuren-Bemelmans CC, Vernon E, Brown KW, Newbury-Ecob RA. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet* 2002; 39:876-81.
  36. Mc Donald DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. In: Gene Reviews. 2005. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?indexed=google&rid=gene.chapter>.
  37. Matthews SJ and McCoy C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clin Ther*. 2003. 25:342-95.
  38. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*. 2005. 64:961-5.
  39. Tongsong T and Chanprapaph P. Prenatal sonographic diagnosis of Holt-Oram syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2000. 28:98-100.
  40. Sepulveda W, Enriquez G, Martinez JL, Mejia R. Holt-Oram syndrome: contribution of prenatal 3-dimensional sonography in an index case. *J Ultrasound Med*. 2004. 23:983-7.
  41. Feigenbaum H. Historia de la ecocardiografía en: Feigenbaum H Argstrong W, Ryan T, editores. *Ecocardiografía de Feigenbaum*. 6ª edic. Madrid, España: Panamericana; 2007. P. 1– 5.
  42. Jovell AJ, Navarro Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 740-743.
  43. IQB. Diccionario ilustrado de términos médicos. [señal online] 2006 [Citado 2 oct 2007]. Disponible en: URL: [www.iqb.es/diccio/a/as.htm](http://www.iqb.es/diccio/a/as.htm).
  44. Attie F. Zabal CC, Buendia HA. *Cardiología Pediátrica. Diagnóstico y tratamiento*. Méx (D.F): Panamericana; 1993.
  45. Muñoz CL, Anderson R, Attie F, Díaz GG. La secuencia diagnóstica de las cardiopatías congénitas. *Arch Inst Cardiol Méx* 1982; 52: 69 – 78.



## REFERENCIAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

### **Smets K 2005**

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

### **Lee ML 2005**

Lee ML, Tsao LY, Wang YM. Interventional cardiac catheterization for the coartation of aortic arch and patent ductus arteriois in 3 - days- old neonate with the Holt- Oram syndrome. *Int J Cardiol.* 2005 Jun 8; 101 (3): 503-5.

### **Bennhangen RG 1998**

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

### **Sletten LJ 1996**

Sletten LJ, Pierpont Me. Variation in severity of cardiac disease in Holt Oram syndrome. *Am J. Med Genet.* 1996. Oct 16; 65 (2): 128-32.

### **Glausser TA 1989**

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

### **Cheng TO 1987**

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

### **Bartolomei B 1987**

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

### **Marcus RH 1985**

Marcus RH, Marcus BD, Levin SE. The upper limb-cardiovascular syndrome (Holt Oram Syndrome) in a South African family. *S Afr Med J.* 1985, Jun 22; 67 (25): 1013-4.

### **Bhandari B 1978**

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

### **Letts RM 1976**

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

### **Ito M 1975**

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

### **Silver W 1972**

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

### **Rainer WG 1972**

Rainer WG, Sadler TR Jr, Dirks DW, Swan H 2nd. Holt-Oram syndrome. Surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972 Mar;63(3):478-81.

**Ashby DW 1969**

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

**Arcia O 2004**

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

**Gondres RA 2000**

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

**Gruenauer-Kloevekorn C 2003**

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

**Fernández García LM 2006**

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

**Araujo FR 1983**

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

## REFERENCIA DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

### **Ching YH 2005**

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

### **Reamon-Buettner SM 2004**

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

### **Allanson JE 2003**

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

### **Sonel B 2002**

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

### **Cachat F 1999**

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

### **Basson CT 1999**

Basson CT, Huang T, Lin RC, et al. Different TBX5 interactions in heart and limbs defined by Holt Oram syndrome mutations. *Proc Natl Acad Sci, USA.* 1999. Mar 16; 96 (6) 2919-24.

### **Benson DW 1996**

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

### **Newbury-Ecob RA 1996**

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

### **Basson CT 1994**

Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, Weissman B, et al. The clinical and genetic spectrum of the Holt Oram syndrome (heart-hand syndrome). *N Engl J Med.* 1994 Mar 31; 330 (13): 885-91

### **Muller LM 1985**

Muller LM, De Jong G, Van Heerden KM. The antenatal ultrasonographic detection of the Holt-Oram syndrome. *S Afr Med J.* 1985 Aug 31;68(5):313-5.

### **Frota Filho José Dario 1999**

Frota Filho José Dario, Pereira Wagner, Leiria Tiago Luiz Luz, Vallenias Mario, Leães Paulo E., Blacher Celso et al . Holt-Oram syndrome revisited. Two patients in the same family. *Arq. Bras. Cardiol.* 1999 nov; 73(5): 432-434.

### **Gruenauer-Kloevekom C 2005**

Gruenauer-Kloevekom C, Reichel MB, Duncker GI, Froster UG. Molecular genetic and ocular findings in patients with holt-oram syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2005 Mar; 26(1):1-8.

### **Weber M 1997**

Weber M, Wenz W, van Riel A, Kaufmann A, Graf J. The Holt-Oram syndrome. Review of the literature and current orthopedic treatment concepts. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1997 Jul-Aug;

135(4):368-75

**Penne D 1997**

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

**Centa A 1965**

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

**Koishizawa T 1995**

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

**Wu JM 1991**

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

**Balestrazzi P 1979**

Balestrazzi P, Alù C, Gambelli G, Fasanelli S, Naccarato A, Straniscia MG. Phenotype variability of the Holt-Oram/syndrome. Identification of unusual skeletal and cardiac malformations. *Minerva Pediatr.* 1979 Feb 28;31(4):275-82.

**Gudinchet F 1992**

Gudinchet F, Naggar L, Ginalskim JM, Dutoit M, Schnyder P. Magnetic resonance imaging of nontraumatic shoulder instability in children. *Skeletal Radiol.* 21(1):19-21, 1992.

**He J 2006**

He J; McDermott DA; Song Y; Gilbert F; Kligman I; Basson CT. Preimplantation genetic diagnosis of human congenital heart malformation and Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet A.* 126(1):93-8, 2004 Apr 1.

**REFERENCIAS NO ENCONTRADAS**

**Coronel J 1999**

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

**Pérez AS 1992**

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

**Rassi S 1988**

Rassi S, Damasceno F. Holt Oram syndrome: a case reporte. *Rev goiana med.*1988, Jan-Jun; 34 (1/2): 47-9.

**Gonzalez Espinosa C 1982**

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

**Ferriols Gil EJ 1981**

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

**Ogur G 1998**

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

**Ruzić B 1981**

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

**Smith AT 1979**

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

XIX. TABLAS

TABLA 01. RESUMEN DE LA LITERATURA SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS: NIVEL 9									
Estudio/ País	Diseño de estudio	Participantes	Características clínicas	Alteraciones clínicas asociadas	Métodos diagnósticos	Resultados	Evolución/ Tratamiento	Limitaciones del Estudio	Nivel de EVI
Bennhagen RG, 1998 Australia	Serie de casos	N = 3	2 pacientes de 4 y 7 años, mujeres. 1 Masculino de 4 años. C 1 y 2: son hermanos	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, EKG, ECOTT, cateterismo	Se reporta: hipoplasia del deltoides, focomelia, dedos trifalanges, alteración del pulgar, hiperflexión de manos. Alteraciones cardíacas: CIV, PCA; BAV que requirió MCP.	C1: Ant de ICC, BAV que requirió MCP. Cierre de defectos interventriculares con dispositivos, Bandaje de la pulmonar. C2: Cierre de PCA con ligadura. Bandaje de la pulmonar. Incremento de cianosis posterior por CIV. C3: ant ICC. Bandaje de la pulmonar. Cierre post de la CIV Qx.	No se realiza correlación con biología molecular. En 2 pacientes no se documenta estudio EKG.	9
Sletten LJ, 1996 U. S. A.	Serie de casos	N = 1. Se excluyó 4 pacientes por > 18 años	19 meses Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT,	Se reporta: Hipoplasia de pulgar izquierdo. Alteraciones cardíacas: DSAV, CIA OS, VIH, hipoplasia de válvula mitral. Co Ao postductal sin gradiente, VCS izq a seno coronario. No se documentan arritmias.	Antecedente de ICC. Se le realizó Bandaje de la pulm. FSP central, derivación cavo pulmonar bidireccional.	No se realiza correlación con biología molecular. No se documenta estudio EKG.	9
Glausser TA, 1989 U. S. A	Serie de casos	N = 1. Se excluyó 1 paciente por > 18 años	13 m Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT, EKG, cateterismo, patología	Se reporta: afección bil, asimétrica, hipoplasia radial, ausencia de pulgar der. Mano izq: trifalangia. Alteraciones cardíacas: CIA OS, PCA, VIH (Co Ao, est valvular pulmonar), BAV.	Ant de ICC. Se realizó coartectomía y ligadura de PCA. Falleció en el seguimiento pediátrico.	No se realiza correlación con biología molecular.	9
Cheng TO, 1987 U. S. A	Serie de casos	N = 2. Se excluyó 1 paciente por > 18 años.	15 y 18 años Femeninos	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT, EKG, cateterismo	Se reporta C1: afección bil extremidades: clavicular, radial, carpo, metacarpo, trifalangia, clinodactilia. Alteraciones cardíacas: CIA OS, VCSI, BAV completo con ritmo union. C2: (focomelia) Ausencia bil radio, ausencia de pulgar bil, clinodactilia izq, fusión del carpo BAV 1er grado, no se realizó cateterismo.	C1: Cierre de la CIA Qx.	No se realiza correlación con biología molecular.	9

TABLA 01. RESUMEN DE LA LITERATURA SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS: NIVEL 9									
Estudio/ País	Diseño de estudio	Participantes	Características clínicas	Alteraciones clínicas asociadas	Métodos diagnósticos	Resultados	Evolución/ Tratamiento	Limitaciones del Estudio	Nivel de EVI
Marcus RH, 1985 Sudáfrica	Serie de casos	N= 2. Se excluyó 1 paciente por > 18 años	C 1: 7 años; Femenino, C 2: infancia Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT. Cateterismo	C1: ausencia de radio izq, hipoplasia de 1er met e hipoplasia del pulgar der. Alteración cardiaca: CIV. Sin arritmias. C2: ausencia bil de radio, falange distal bifida de dedo indica. Sin arritmias. CAVP infradiafragmática.	No se documenta	No se realiza correlación con biología molecular. No se doc estudio EKG.	9
Letts RM, 1976 Canadá	Serie de casos	N = 3	C 1: 2 años Femenino; C 2: 5 años Femenino; C 3: 3 años Femenino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, cateterismo	C1: CIA. No se documentan arritmias. Ext: afección bil, hipoplasia humeral. ausencia radial y de pulgar bil. C2: CIV, no se documentaron arritmias, ext: hipoplasia pulgar y 1er met izq. C3: CIA, VCSIP, clinodactilia bil. Sin arritmias documentadas.	No se documenta	No se realiza correlación con biología molecular. No se doc estudio EKG. ECOTT	9
Ito M, 1975 Japón	Serie de casos	N= 2. Se excluyó a 14 pacientes por no incluir las edades.	9 y 8 años Masculinos	No se documenta	Rx de extremidades, tórax. ECOTT. EKG, VCG, FCG, cateterismo, cariotipo	C1 y 2 con braquidactilia bil y asimetría de extremidades. Familia con 13/41 miembros con afección variada de extremidades. Sin alteraciones cardiacas.	Seguimiento pediátrico	No se realiza correlación con biología molecular.	9
Silver W, 1972 U. S. A	Serie de casos	N= 3	RN Femeninos	C1: art umb única, riñón izq único con doble uréter. C2: atresia duodenal. C1 y 2: ano imperforado, fistula rectovaginal. C3: Divertículo meckel, quiste ovárico derecho, inserción baja auricular, pabellón auricular derecho rudimentario.	Rx de extremidades, tórax. ECOTT, cateterismo, cariotipo	C1, 2 y 3 con ausencia de pulgar der. C1: pulgar izq anormal. C2: Ausencia radio der, angulación cúbito dr, hemivertebbras y agenesia de sacro. Cardiopatías: C1, 2 y 3: CIV. C1 y 3: PCA. C3: AT. Otras alt: Se reportaron C1 y 2: ano imperforado c fistula rectovaginal. C1: art umbilical única. Riñón izq único c doble uréter. C2: atresia duodenal. C3: diverticulo Meckel, quiste ovárico der, inserción baja auricular. C2: se descartó arritmia.	C1: art umb única, ano imperforado, fistula rectovaginal, riñón izq único con doble uréter; C2: atresia duodenal, ano imperforado, fistula rectovaginal; C3: Diverticulo meckel, quiste ovárico der, inserción baja auricular, pabellón auricular derecho rudimentario.	No se realiza correlación con biología molecular. C1 y 3. no se documenta estudio EKG.	9

TABLA 01. RESUMEN DE LA LITERATURA SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS: NIVEL 9									
Estudio/ País	Diseño de estudio	Participantes	Características clínicas	Alteraciones clínicas asociadas	Métodos diagnósticos	Resultados	Evolución/ Tratamiento	Limitaciones del Estudio	Nivel de EVI
Rainer WG, 1972 U. S. A	Serie de casos	N = 2. Se excluyó a 3 pacientes por > 18 años	14 y 18 años, masculino y femenino respectivamente.	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, EKG, ECOTT, cateterismo	C1 y 2: CIA OS; sin arritmias; alteración en el pulgar. C2: pectus excavatum.	Se realiza cierre de CIA mediante Qx a los 2 pacientes.	No se realiza correlación con biología molecular.	9
Ashby DW, 1969 U. S. A	Serie de casos	N = 2. Se excluyó a 2 pacientes por > 18 años	17 y 10 años, femenino y masculino respectivamente	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, EKG, cateterismo	C1: Sin cardiopatía, Ext afección bil: hipopl bil radio, carpo. Ausencia bil de pulgar. Alt metacarpiano, cubital. C2: CMR, arritmias (alterante ritmo sinusal con nodal y bigeminismo). Ext afección bil: hipoplasia de radio, carpo, pulgares ausentes. C1 y C2: hiperflexión muñecas.	No se documenta	No se realiza correlación con biología molecular. No se documenta ECOTT.	9
Arcla O, 2004 Venezuela	Serie de casos	N = 1. Se excluyó a 4 pacientes por > 18 años	RN Masculino	Hidronefrosis bilateral	Rx de extremidades, tórax, EKG, ECOTT, cariotipo	DSAV, PCA, TA, sin arritmias. Afección bil extr; ausencia pulgares, hipoplasia radial der, cúbito angulado, sinostosis radiocubital bil sup, ausencia 1er met.	Presentaba hidronefrosis bilateral. Fallece 4o día.	No se realiza correlación con biología molecular.	9
Gruenauer- Kloevekorn C, 2003 Alemania	Serie de casos	N = 1. Se excluyó 5 pacientes por > 16 años	RN Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, ECOTT, biología molecular	Se reporta: ausencia bil de pulgar, hipoplasia de deltoides. Alteración cardíaca: CIA. No se documentan arritmias.	Nueva mutación en el gen TBX-5 (Y136X) no se había reportado antes. Confirma la relación de genotipo fenotipo, sobre todo la posición de la mutación. Estudio genético en 2 familias no relacionadas	No se documenta estudio EKG, ni seguimiento pediátrico.	9

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



TABLA 02. RESUMEN DE LA LITERATURA SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS: NIVEL 10									
Estudio/ País	Diseño de estudio	Participantes	Características clínicas	Alteraciones clínicas asociadas	Métodos diagnósticos	Resultados	Evolución/ Tratamiento	Limitaciones del Estudio	Nivel de EVI
Smets K, 2005 Bélgica	Reporte de caso	N = 1	RN Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT.	Se reporta: hipoplasia de radio, ausencia de metacarpo y falanges de extremidades superiores. Alteraciones cardíacas: CIA amplia, CIV apical. Sin arritmias documentadas.	El paciente presentó insuficiencia respiratoria secundaria a hipoplasia pulmonar (x clínica y Rx). Se perdió seguimiento al paciente. Según el autor la dismorfogénesis pulmonar podría considerarse una característica de SHO.	No se realiza correlación con biología molecular. No se documenta estudio EKG.	10
Lee ML, 2005 Taiwán	Reporte de caso	N = 1	RN Femenino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT.	Se reporta: ausencia de radio y pulgar izq. Alteraciones cardíacas: CIA OS, CIV trabecular, PCA, Co Ao. Sin arritmias documentadas.	Se realiza cateterismo cardíaco para cierre de PCA con dispositivo Coil. Dilatación aórtica c balón. Sin alteración de vasos periféricos.	No se realiza correlación con biología molecular. No se doc estudio EKG.	10
Bartolomei B, 1987 U. S. A.	Reporte de caso	N = 1	2 años Femenino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT, EKG, EMG	Se reporta: afección bil de ext: clavicular, radial, metacarpiana, ausencia de pulgar. Hipotonía agregada. Sin cardiopatía, ni arritmias.	No se documenta	No se realiza correlación con biología molecular.	10
Bhandari B, 1978 India	Reporte de caso	N = 1	2 meses Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, EKG.	Se reporta: ausencia pulgar der, 1er metacarp der, hipoplasia pulgar izq. Sin arritmias.	No se documenta	No se realiza correlación con biología molecular. No se doc ECOTT o cateterismo	10
Gondres RA, 2000 Cuba	Reporte de caso	N = 1	RN Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, EKG, ECOTT	Se reporta: Ausencia bil de pulgares, 1er metacarp; sindactilia izq. Alteración cardíaca: FO, BRDHH incompleto	No se documenta	No se realiza correlación con biología molecular.	10
Fernández García LM, 2006 España	Reporte de caso	N = 1	RN Masculino	No se documenta	Rx de extremidades, tórax, ECOTT, EKG, cariotipo, biología molecular.	Se reporta: afección bil con emplazamiento e hipoplasia de pulgares. Alteraciones cardíacas: CIA OS, CIV, VCSI a seno coronario, ASDAB.	Se determina mutación del gen TBX-5: G756A	No se reportan otros datos clínicos. No se doc seguimiento	10

TABLA 02. RESUMEN DE LA LITERATURA SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS: NIVEL 10									
Estudio/ País	Diseño de estudio	Participantes	Características clínicas	Alteraciones clínicas asociadas	Métodos diagnósticos	Resultados	Evolución/ Tratamiento	Limitaciones del Estudio	Nivel de EVI
Araujo 1983 Brasil	FR, Reporte de caso	N = 1	6 años Femenino	Ninguna	Rx de extremidades, tórax, EKG, cateterismo	Se reporta: pectus carinatum, hombros acortados, sindactilia Alteraciones cardíacas: DSAV completo, PCA, HAP. BAV 1er grado, alternaba con disociación AV con escape nodal.	El abordaje cardiovascular se realizó con cateterismo. La HAP contraindicó la Qx correctiva.	No se realiza correlación con biología molecular. No se doc ECOTT.	10

ASDAB: arteria subclavia derecha aberrante; BAV: bloqueo atrioventricular; Bil: bilateral; BRDHH: bloqueo de rama derecha del haz de His; CIA: comunicación interatrial; CIV: comunicación interventricular; Co Ao: Coartación aórtica; Der: derecha; Doc: documenta; DSAV: defecto septal atrioventricular; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; EKG: electrocardiograma; EMG: electromiografía; EVI: evidencia; FO: foramen oval permeable; HAP: hipertensión arterial pulmonar; Izq: izquierda; OS: ostium secundum; PCA: Conducto arterioso permeable; Qx: cirugía, RN, recién nacido; Rx: radiografía; SHO: síndrome de Holt – Oram; U.S.A.: Estados Unidos de Norte América; VCSI?: vena cava superior izquierda persistente.

TABLA 03. RESUMEN DE LA LITERATURA SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS	
Estudio	Razón para su exclusión
Ching YH, 2005	Se comenta la relación de la mutación de la cadena pesada de miosina 6 en la CIA aislada, motivo de su exclusión.
Reamon-Buettner, 2004	Se comenta la relación de la mutación en el gen TBX-5 en cardiopatías congénitas que no son SHO, motivo de su exclusión.
Allanson JE, 2003	No hay un perfil facial que facilite la diferenciación del SHO con otros síndromes corazón mano. No se documentan tipos de cardiopatías y/o alteraciones de la conducción.
Sonel B, 2002	Es otro síndrome.
Cachat F, 1999	Es una patología distinta
Basson CT, 1999	Se documenta 10 tipos de mutaciones de TBX-5. No hay lesiones específicas ni edades de los integrantes de las familias, se reporta: 100% alteraciones de miembros, cardiopatías 76%, sin especificar si presentaban alteraciones de la conducción cardíaca.
Benson DW, 1996	La información es muy general.
Newbury- Ecob RA, 1996	No hay rangos de edades. Aunque 12 familias tenían 3 o más miembros afectados. 33 hombres y 33 mujeres. Edades de 4 m a 70 años. La afección de extremidades fue bilateral y asimétrica. Defectos cardíacos 95% (CIA 34%, CIV 25%), disritmias (39%).
Basson CT, 1994	No hay rangos de edades. Aunque se estudiaron 2 familias. Se realizó estudio citogenético. Las mutaciones en el gen del cromosoma 12q2 pueden producir un amplio espectro fenotípico en el SHO.
Muller LM, 1985	2 casos prenatales con seguimiento USG de la misma madre, con SHO. 1 producto con ausencia de radio, pulgar, y 4 dígitos en la mano izquierda, CIA, CIV, PCA. El otro con ausencia bilateral de radio, afección art codo, 2 dedos ausentes en ambas manos, CIV.
Frota FJ, 1999	Los 2 pacientes son mayores de 18 años.
Gruenauer-Kloevekorn C, 2005	Se comenta únicamente los hallazgos oculares en una casuística de SHO
Weber M, 1997	Se comenta únicamente los hallazgos ortopédicos en una casuística de SHO
Penne D, 1997	Se comenta únicamente los hallazgos radiológicos una casuística de SHO
Centa A, 1985	Se comenta la asociación de fármacos antiépilépticos con SHO
Koishizawa T, 1995	Se comenta únicamente los hallazgos cardiovasculares.
Wu JM, 1991	Se comenta únicamente los hallazgos cardiovasculares.
Balestrazzi P, 1979	Se comenta únicamente alteraciones esqueléticas infrecuentes
Gudinchet F, 1992	Se comenta únicamente los hallazgos ortopédicos por medio de RMN de extremidades en 2 pacientes con SHO
He J, 2006	Se comenta aspectos genéticos del SHO.
Coronel J, 1999	No se pudo localizar el artículo
Pérez AS, 1992	No se pudo localizar el artículo
Rassi S, 1988	No se pudo localizar el artículo
Gonzalez Espinosa C, 1982	No se pudo localizar el artículo
Ferriols Gil EJ, 1981	No se pudo localizar el artículo
Ogur G, 1998	No se pudo localizar el artículo
Ruzić B, 1981	No se pudo localizar el artículo
Smith AT, 1979	No se pudo localizar el artículo

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

XX. OTRAS TABLAS

TABLA 04. ALTERACIONES DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES EN PACIENTES CON SHO															
No	Autor/año	País	Edad	Sexo	Afección	Radio	Humeral	Deltoidea	Región tenar	Carpó	Metacarpo	Falanges	Focomelia	Sínda	Otras
1	Smets K, 2005	Bélgica	RN	M	Bil	Hipoplasia	---	---	---	---	Ausencia	Ausencia pulgar bilateral	---	---	---
2	Lee ML, 2005	Taiwán	RN	F	Unil izq	Ausencia	---	---	---	---	---	Ausencia pulgar izq	---	---	Hiperflexión muñeca
3	Bennhagen RG, 1998	Australia	7 a	F	Bil	Acartamiento	---	---	---	---	---	Trifalange	Si	---	Hiperflexión manos, doble art del codo.
4		Australia	2.4a	F	Bil	Acartamiento	---	---	---	---	---	Mano crecimiento anormal	Si	---	Caso 2: hiperflexión manos, doble art del codo.
5		Australia	4a	M	Bil	Acartamiento	---	Hipoplasia bilateral	---	---	---	Pulgar anormal	---	---	---
6	Sletten LJ, 1996	U. S. A.	19 m	M	Unil izq	---	---	---	---	---	---	Hipoplasia pulgar izq	---	---	---
7	Glausser TA, 1989	U. S. A.	13 m	M	Bil	Hipoplasia bil	---	---	---	---	---	Trifalange izq y ausencia pulgar derecho	---	1 y 2 dedos izq	Hipoplasia mano izq region proximal
8	Cheng TO, 1987	U. S. A.	15a	F	Bil	Hipoplasia prox y aplasia distal der. Izq hipoplasia distal.	---	Asimetría clavicular	Hipoplasia bilateral	Fusionados	Ausencia 1 metacarpo izq	Ausencia pulgar derecho. Izq: trifalange. Clinodactilia bilateral.	---	Izq	Cúbito angulado
9		U. S. A.	18 a	F	Bil	Ausencia bil	---	---	---	Fusionados	---	Ausencia bil pulgar. Trifalange izq. Clinodactilia izq	Si	---	---
10	Bartolomei B, 1987	U. S. A.	2a	F	Bil	Ausencia bil	---	Asimetría clavicular	---	---	Ausencia 1 metacarpo bil	Ausencia pulgar bil y dinodactilia bil	---	---	Hipotonía muscular. Pectus excavatum
11	Marcus RH, 1985	Sudáfrica	7 a	F	Bil	Ausencia izq.	---	---	---	---	Hipoplasia 1er met	Hipoplasia pulgar izq	---	---	Cúbito angulado y corto
12		Sudáfrica	Infan	M	Bil	Ausencia bil	---	---	---	---	---	Falange distal bigida de ambos dedos índices.	---	---	---
13	Bhandari B, 1975	India	2 m	M	Bil	Ausencia bil	---	---	---	---	ausencia 1 met der	Ausencia pulgar der. hipoplasia pulgar izq	---	---	---
14	Letts RM, 1976	Canadá	2a	F	Bil	Ausencia bil	Hipoplasia bil	---	---	---	---	Ausencia de pulgar bil	---	---	---
15		Canadá	5 a	F	Unil izq	---	---	---	---	---	Hipoplasia 1er met izq	Hipoplasia pulgar izq	---	---	---
16		Canadá	3a	F	Bil	---	---	---	---	---	---	Clinodactilia bilateral	---	---	---
17	Ito M, 1975	Japón	9a	M	Bil	---	---	---	---	---	---	Acartamiento de falanges bil, asimetría.	---	---	---
18		Japón	8a	M	Bil	---	---	---	---	---	---	Acartamiento de falanges bil, asimetría.	---	---	---

TABLA 04. ALTERACIONES DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES EN PACIENTES CON SHO

No	Autor/ año	País	Edad	Sexo	Afección	Radio	Humeral	Deltoides	Región tenar	Carpo	Metacarpo	Falanges	Focomelia	Sinda	Otras
19	Silver W, 1972	U. S. A.	RN	F	Bil	---	---	---	---	---	---	Ausencia pulgar der. izq anormal.	---	---	---
20		U. S. A.	RN	F	Unil der	Ausencia radio der.	---	---	---	---	---	Ausencia pulgar der	---	---	Hemivértebras, agenesia sacro, angulación cúbito der.
21		U. S. A.	RN	F	Unil der	---	---	---	---	---	---	Ausencia pulgar der	---	---	---
22	Rainer 1972	WG, U. S. A.	14 a	M	Bil	---	---	---	---	---	---	Alteración bil	---	---	---
23		U. S. A.	18 a	F	Bil	---	---	---	---	---	---	Alteración bil	---	---	Pectus excavatum
24	Ashby 1969	DW, U. S. A.	17	M	Bil	Hipoplasia bil.	---	---	---	Fusionados der, izq separados	Anormal izq	Pulgar bil ausente.	---	---	Cúbito corto der y angulado. Hiperflexión muñeca bil.
25		U. S. A.	10	F	Bil	Hipoplasia bil	---	---	---	Incompleto bil	---	Ausencia bil de pulgar	---	---	Hiperflexión bil de muñeca
26	Arcia O, 2004	Venezuela	RN		Bil	Hipoplasia der, sinostosis radiocubital bil	---	---	---	---	Ausencia 1er met bil	Ausencia pulgar bil	---	---	Cúbito angulado, pie equino varo izq, ortonali positivo
27	Gondres 2000	RA, Cuba	RN	M	Bil	Acourtamiento antebrazo izq	---	---	---	---	Ausencia 1er met bil	Ausencia pulgar bil	---	2 y 3 dedos	Ausencia musc pectorals
28	Gruenauer-Kloevekorn 2003	C, Alemania	RN	F	Bil	---	---	Hipoplasia	---	---	---	Ausencia pulgar bil	---	---	---
29	Fernández García 2006	LM, España	RN	M	Bil	---	---	---	---	---	---	Emplazamiento e hipoplasia pulgares	---	---	---
30	Araujo 1983	FR, Brasil	6	F	Bil	Hipoplasia izq	---	---	---	---	---	Ausencia pulgar izq Clinodactilia izq	---	1er y 2o dedos der	Pectus carinatum
				M=13 F=17	Bil=25 Un=5	Si=18 No=12	Si=1 No=29	Si=4 No=26	Si=1 No=29	Si=4 No=26	Si=8 No=22	Si=30 No=0	Si=3 No=27	Si=4 No=26	Si=14/30 No=16/30
Bil: bilateral; Der: derecha; F: femenino; Izq: izquierda; M: masculino; Met: metacarpo; RN: recién nacido; SHO: síndrome de Holt – Oram; Sinda: sindactilia; Uni: unilateral; U.S.A: Estados Unidos de Norte América.															

TABLA 05. ALTERACIONES ESTRUCTURALES CARDIACAS EN PACIENTES CON SHO																						
Nº	Autor / año	País	Edad	Sexo	SI / No	PCA	CIA OS	CIA + CIV	CIA no esp	CIV	DSAV	Pat mitral	VIH	Co Ao	EVA	HAP	CAVP	AT	TA	VCSI	CMR	Otras
1	Smetts K, 2005	Bélgica	RN	M	Si	---	---	Si	Si	Trab: apical	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
2	Lee ML, 2005	Taiwán	RN	F	Si	Tipo C: 3 mm	2.9 mm	Si	---	Trab: 1.4 mm	---	---	---	Si: 2.3 mm	---	---	---	---	---	---	---	---
3	Benninghan RG, 1995	Australia	7 a	F	Si	---	---	---	---	Trab y perim	---	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---
4		Australia	2-4a	F	Si	Si	---	---	---	Perim y trab (2)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
5		Australia	4a	M	Si	---	---	Si	Si	Trab (2)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
6	Sletten 1996	LJ, U. S. A.	19 m	M	Si	---	Si	---	---	---	Si	Hipopl	Si	Si	---	---	---	---	---	Si. Drena a seno coronario	---	---
7	Glausser 1989	TA, U. S. A.	13 m	M	Si	Si	Si	---	---	---	---	---	Si	Si	Si: bicuspide	Si	---	---	---	Si. Drena a seno coronario	---	---
8	Cheng 1987	TO, U. S. A.	15a	F	Si	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Si. Drena a seno coronario	---	---
9		U. S. A.	18 a	F	No se doc	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
10	Bartolomei 1987	B, U. S. A.	2a	F	No	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
11	Marcus 1985	RH, Sudáfrica	7 a	F	Si	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
12		Sudáfrica	Infan	M	Si	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	Infrad	---	---	---	---	---
13	Bhandari 1978	B, India	2 m	M	No se doc	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
14	Letts RM, 1976	Canadá	2 a	F	Si	---	---	Si	Si	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
15		Canadá	5 a	F	Si	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
16		Canadá	3a	F	Si	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Si	---	---
17	Ito M, 1975	Japón	9a	M	No	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
18		Japón	8a	M	No	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
19	Silver W, 1972	U. S. A.	RN	F	Si	Si	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
20		U. S. A.	RN	F	Si	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
21		U. S. A.	RN	F	Si	Si	---	Si	Si	Si	---	---	---	---	---	---	---	Si	---	---	---	---
22	Rainer 1972	WG, U. S. A.	14 a	M	Si	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
23		U. S. A.	18 a	F	Si	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
24	Ashby 1969	DW, U. S. A.	17	M	No	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
25		U. S. A.	10	F	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Si
26	Arcla O, 2004	Venezuela	RN	M	Si	Si	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	Si	---	---
27	Gondrea 2000	RA, Cuba	RN	M	Si	---	---	---	FO	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
28	Gruenauer-Kloevekorn 2003	C, Alemania	RN	F	Si	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

TABLA 05. ALTERACIONES ESTRUCTURALES CARDIACAS EN PACIENTES CON SHO																						
Nº	Autor/año	País	Edad	Sexo	Si / No	PCA	CIA OS	CIA + CIV	CIA no esp	CIV	DSAV	Pat mitral	VIH	Co Ao	EVA	HAP	CAVP	AT	TA	VCSI	CMR	Otras
29	Fernández García 2006	LM, España	RN	M	Si	---	Si	---	---	Si	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Si, Drena a seno coronario	---	ASDAB
30	Araujo 1983	FR, Brasil	8	F	Si	Si	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	Si	---	---	---	---	---	---
					Si = 24 No = 4	Si = 7/24	Si = 7/24	Si = 5/24	Si = 7/24	Si = 12/24	Si = 3/24	Si = 3/24	Si = 2/24	Si = 3/24	Si = 1/24	Si = 3/24	Si = 1/24	Si = 1/24	Si = 1/24	Si = 5/24	Si = 1/24	Si = 1/24
					M=13 F=17 No doc= 2																	

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

TABLA 06. ALTERACIONES DE LA CONDUCCIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON SHO

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

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



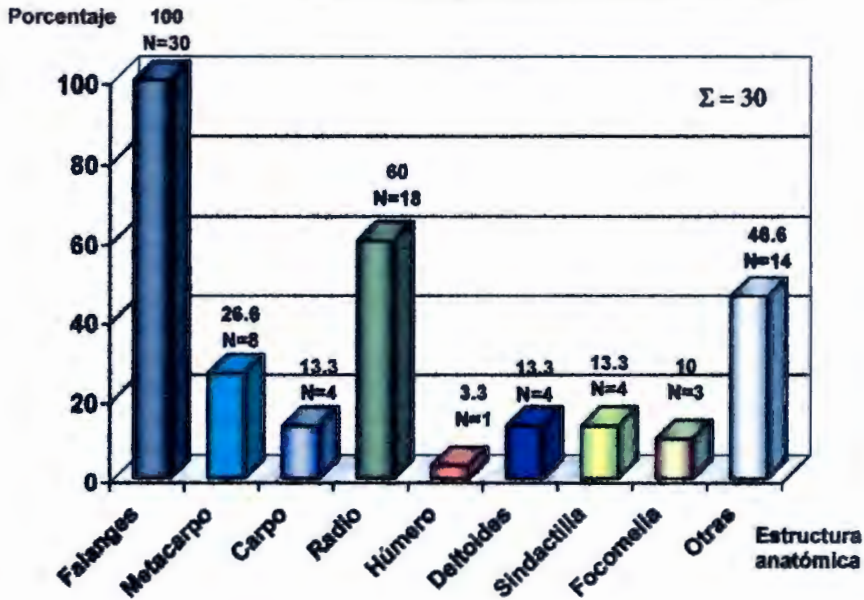
TABLA 07. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EMPLEADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SHO

No	Autor / año	País	Edad	Sexo	Rx de extremidades superiores	Rx de tórax	EKG	ECOTT	Cateterismo	Cariotipo	Biología molecular	Patología	Otros métodos
1	Smets K, 2005	Bélgica	RN	M	SI	SI	---	SI	---	---	---	---	---
2	Lee ML, 2005	Taiwán	RN	F	SI	SI	---	SI	---	---	---	---	---
3	Bennhagen RG, 1998	Australia	7 a	F	SI	SI	SI	SI	SI	---	---	---	---
4		Australia	4a	F	SI	SI	---	SI	SI	---	---	---	---
5		Australia	4a	M	SI	SI	---	SI	SI	---	---	---	---
6	Sletten LJ, 1996	U. S. A.	19 m	M	SI	SI	---	SI	---	---	---	---	---
7	Glausser TA, 1989	U. S. A.	13 m	M	SI	SI	SI	SI	SI	---	---	SI	---
8	Cheng TO, 1987	U. S. A.	15a	F	SI	SI	SI	---	SI	---	---	---	---
9		U. S. A.	18 a	F	SI	SI	SI	---	---	---	---	---	---
10	Bartolomé B, 1987	U. S. A.	2a	F	SI	SI	SI	SI	---	---	---	---	EMG
11	Marcus RH, 1985	Sudáfrica	7 a.	F	SI	SI	---	SI	SI	---	---	---	---
12		Sudáfrica	Infanc	M	SI	SI	---	SI	SI	---	---	---	---
13	Bhandari B, 1978	India	2 m	M	SI	SI	SI	---	---	---	---	---	---
14	Letta RM, 1976	Canadá	2a	F	SI	SI	---	---	SI	---	---	---	---
15		Canadá	5 a.	F	SI	SI	---	---	SI	---	---	---	---
16		Canadá	3a	F	SI	SI	---	---	SI	---	---	---	---
17	Ito M, 1975	Japón	9a	M	SI	SI	SI	SI	SI	SI	---	---	VCG, FCG
18		Japón	8a	M	SI	SI	SI	SI	SI	SI	---	---	VCG, FCG
19	Silver W, 1972	U. S. A.	RN	F	SI	SI	---	SI	SI	SI	---	---	---
20		U. S. A.	RN	F	SI	SI	SI	---	SI	SI	---	---	---
21		U. S. A.	RN	F	SI	SI	---	---	SI	SI	---	---	---
22	Rainer WG, 1972	U. S. A.	14 a	M	SI	SI	---	---	SI	---	---	---	---
23		U. S. A.	18 a	F	SI	SI	---	---	SI	---	---	---	---
24	Ashby DW, 1969	U. S. A.	17	M	SI	SI	SI	---	SI	---	---	---	EMG
25		U. S. A.	10	F	SI	SI	SI	---	SI	---	---	---	EMG
26	Arcia O, 2004	Venezuela	RN	M	SI	SI	SI	SI	---	SI	---	---	---
27	Gondres RA, 2000	Cuba	RN	M	SI	SI	SI	SI	---	---	---	---	---
28	Gruenauer-Klovekorn C, 2003	Alemania	RN	F	SI	SI	---	SI	---	---	SI	---	---
29	Fernández García LM, 2006	España	RN	M	SI	SI	SI	---	---	SI	SI	---	FISH
30	Araujo FR, 1983	Brasil	6	F	SI	SI	SI	---	---	SI	---	---	---
				M=13 F=17	SI=30 No=0	SI=30 No=0	SI=15 No=15	SI=17 No=13	SI=20 No=10	SI=7 No=23	SI=2 No=28	SI=1 No=29	SI=8 No=22

ECOTT: ecocardiograma transtorácico; EMG: electromiografía; F: femenino; FISH: hibridación in situ por inmunofluorescencia; M: masculino; MCP: marcapaso; FCG: fonocardiograma; RN: recién nacido; Rx: radiografía; SHO: síndrome de Holt – Oram; U. S. A: Estados Unidos de Norteamérica; VCG: vectocardiograma

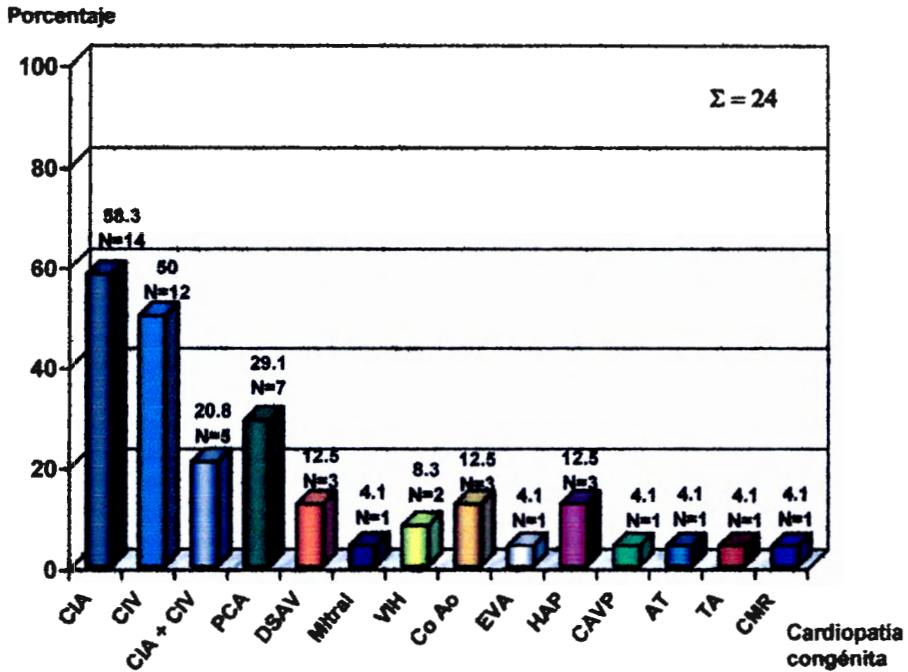
## XXI. GRÁFICAS

GRÁFICA 01. ALTERACIONES DE EXTREMIDADES SUPERIORES EN SHO



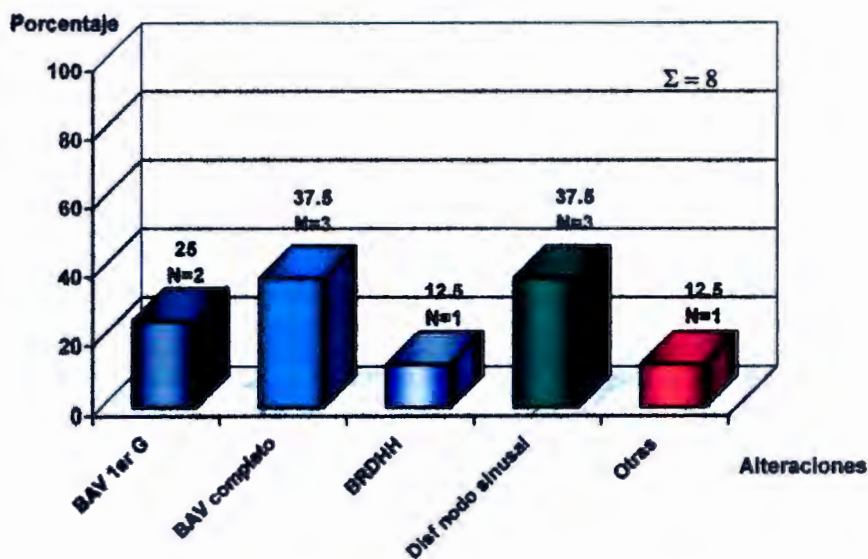
SHO: síndrome de Holt – Oram; Otras: hiperflexión mano; codo angulado, corto; doble articulación de codo; pectus carinatum, excavatum; ausencia de músculos pectorales

**GRÁFICA 02. ALTERACIONES ESTRUCTURALES CARDIACAS EN SHO**



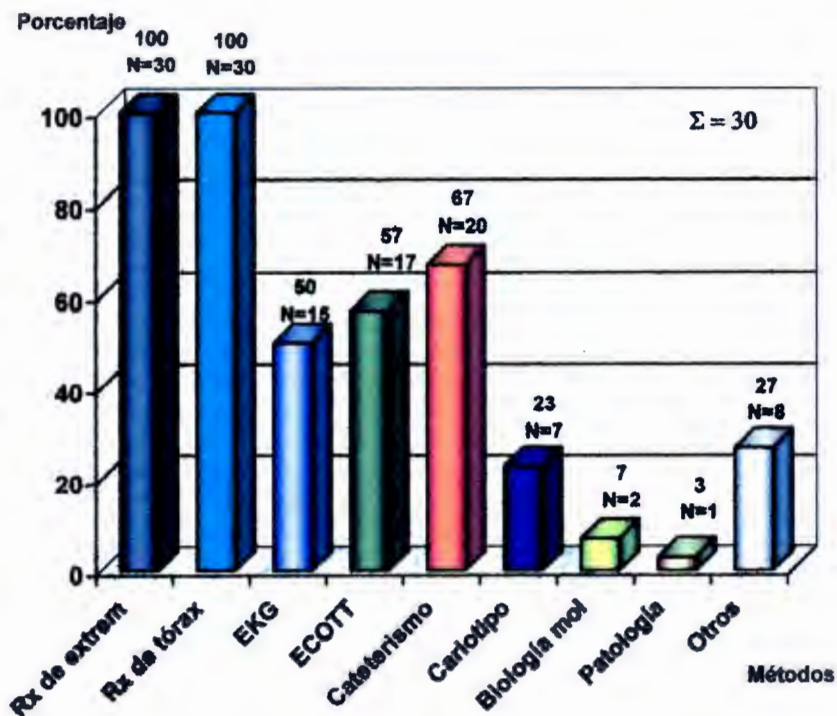
CIA: comunicación interatrial; CIV: comunicación interventricular; PCA: conducto arterioso permeable; DSAV: defecto septal atrioventricular; VH: ventrículo izquierdo hipoplásico; Co Ao: Coartación aórtica; EVA: estenosis valvular aórtica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; CAVP: conexión anómala de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

GRÁFICA 03. ALTERACIONES DE LA CONDUCCIÓN CARDIACA EN SHO



BAV: bloqueo atrioventricular; BRDHH: bloqueo de rama derecha del haz de His; Dist: distensión; SHO: síndrome de Holt - Oram; Otras: taquicardia supraventricular.

GRÁFICA 04. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EMPLEADOS EN SHO



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

## XXII. CUADROS

<b>Cuadro 01. Clasificación de la evidencia científica según el rigor científico <sup>42</sup></b>	
1	Ensayo controlado y aleatorizado con una muestra grande.
2	Ensayo controlado y aleatorizado con una muestra pequeña.
3	Ensayo no aleatorizado con controles coincidentes en el tiempo.
4	Ensayo no aleatorizado con controles históricos.
5	Estudio de cohorte.
6	Estudio de casos y controles.
7	Estudios transversales
8	Vigilancia epidemiológica (bases de datos o registros).
9	Serie consecutiva de casos.
10	Notificación de un caso aislado (anécdota)
De rigor máximo (1) a rigor mínimo (10). Tomado de Goodman.	

<b>Cuadro 02. Niveles de calidad de la evidencia científica <sup>42</sup></b>	
I	Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado de forma apropiada.
II-1	Evidencia obtenida a partir de ensayos controlados no aleatorizados y bien diseñados.
II-2	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación.
II-3	Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención.
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
De mayor (I) a menor (III) calidad de diseño y rigor científico. Tomado de U.S. Preventive Task Force.	

<b>Cuadro 03. Idoneidad de las recomendaciones según la calidad de la evidencia científica <sup>42</sup></b>	
<b>Grado de las recomendaciones</b>	<b>Niveles de calidad</b>
A: Existe ADECUADA evidencia científica para recomendar la adopción de la tecnología.	I
B: Existe CIERTA evidencia científica para recomendar la adopción de la tecnología.	II-1
C: Existe una INSUFICIENTE evidencia científica, por lo que la decisión de adoptar la tecnología debe basarse en otros criterios.	II-2
D: Existe una CIERTA evidencia científica para recomendar la no adopción de la tecnología.	II-3
E: Existe una ADECUADA evidencia científica para recomendar la no adopción de la tecnología.	III
	II-1
	II-2
	I
	II-1
Adaptado de U.S. Preventive Task Force.	

### XXIII. DEFINICIONES

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

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

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

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

**Cardiomiopatía:** Alteración cardíaca con afección al tejido miocárdico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Hipertensión arterial pulmonar:** Trastorno en el que existe una presión anormalmente elevada dentro de la circulación pulmonar.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ventrículo único:** Cardiopatía congénita caracterizado por la conexión de las válvulas atrioventriculares hacia una sola cámara ventricular<sup>43-45</sup>.