

Frecuencia de cardiopatías congénitas asociadas con síndromes genéticos en pacientes pediátricos del Hospital José Carrasco Arteaga, período noviembre 2014, noviembre 2015

Caridad Aguilera Astudillo MD.*, Paola Carrasco Ortiz MD.** , Vivian Neira MD.***

Caridad Aguilera Astudillo MD.* Facultad de Medicina, Universidad del Azuay, Cuenca, Ecuador.

Paola Carrasco Ortiz MD.** Facultad de Medicina, Universidad del Azuay, Cuenca, Ecuador.

Vivian Neira MD.*** Especialista en Genética Humana, PhD en Investigación, Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay.

Correspondencia:

Paola Carrasco Ortiz: Av. Américas 10-90 y Av. Abelardo J. Andrade. Código Postal: EC010110.

Teléfono: +593 0985148938 / +593 072834599

Correo Electrónico: p.carrasco.ortiz@hotmail.com

Fecha de recepción: 12-04-2016

Fecha de aceptación: 12-06-2016

Fecha de publicación: junio del 2016

Membrete bibliográfico:

Aguilera Astudillo C, Carrasco Ortiz P, Neira V, Frecuencia de cardiopatías congénitas asociadas con síndromes genéticos en pacientes pediátricos del Hospital José Carrasco Arteaga, período noviembre 2014, noviembre 2015. Rev Med: Ateneo 2016, Vol 18. (1):37-50

Artículo original acceso abierto:

2016 Aguilera Astudillo C. et al; Lic Rev Med Ateneo

RESUMEN

Introducción

Las cardiopatías congénitas tienen una incidencia de 4-50/ 1000 nacidos vivos a nivel mundial, este problema suele presentarse de manera aislada o asociado a algún síndrome genético (1). La determinación de la prevalencia de las cardiopatías asociadas a síndromes genéticos en nuestro medio permitirá en un futuro evaluar los distintos factores asociados a la aparición de estas cardiopatías así como su frecuencia.

Materiales y Métodos

La muestra estuvo conformada por 247 pacientes, con edades comprendidas entre 1 día hasta 17 años. De la historia clínica de los pacientes se extrajeron los siguientes datos: edad, peso, talla, perímetro cefálico, presencia o no de síndrome genético; y los siguientes datos de la madre: edad, antecedentes gineco-obstétricos y de cardiopatía congénita.

Resultados

De los 247 pacientes participantes 134 fueron mujeres y 113 hombres, la media de edad fue de 4.7 años. El 16.19% (n=40) de pacientes presentaron algún síndrome genético. La edad media materna fue de 30.15 años. La media de número de gestas fue de 2.5 y de abortos fue de 0.22. La cardiopatía congénita más común fue la comunicación interauricular con 28.5% (n=82) de los casos seguido de la comunicación interventricular con el 25%(n=72) de los casos. Un total de 23.8% (n=52) de pacientes presentaban cardiopatías combinadas. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad materna mayor a 35 años y la presencia de cardiopatías sindrómicas ($p < 0.01$). No se encontró relación entre paridad, número de abortos y presencia de cardiopatías combinadas.

Conclusión

En nuestro estudio la frecuencia de cardiopatías congénitas asociadas a síndromes genéticos fue del 16.19%. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad materna mayor a 35 años y la presencia de cardiopatías sindrómicas ($p < 0.001$). Debido a que la muestra de nuestro estudio fue limitada no puede representar la realidad de nuestro medio; por lo que se necesitará realizar un mayor número de trabajos de investigación sobre este tema en diversos hospitales y clínicas de nuestra localidad con un periodo más prolongado de seguimiento.

Palabras clave: cardiopatía congénita, cardiopatía sindrómica, cromosopatías

ABSTRACT

Introduction

Congenital heart diseases have an incidence of 4-50 / 1000 among live births worldwide. This problem usually occurs in isolation or associated with a genetic syndrome (1). The determination of heart disease prevalence associated with genetic syndromes in our environment, will allow future assessment of the various factors associated with the occurrence of these heart diseases as well as with their frequency.

Materials and methods

The sample consisted of 247 patients, aged from 1 day to 17 years old. The following data were extracted from patient's medical history: age, weight, height, head circumference, presence or absence of genetic syndrome. Also, the patient's mother data: age, gynecological-obstetric and congenital heart disease history were also obtained from the same source.

Results

Of the 247 participants, 134 were women and 113 men. The mean patient's age was 4.7; 16.19% ($n=40$) of patients had some type of genetic syndrome. The mean maternal age was 30.15. Pregnancies mean number was 2.5, and abortions 0.22. The most common congenital heart disease was atrial septal defect with 28.5% ($n=82$) of cases, followed by interventricular communication with 25% ($n=72$) of cases. A total of 23.8% ($n=52$) of patients had combined heart disease. A statistically significant relationship between maternal age higher than 35 years old and the presence of syndromic disease ($p < 0.001$) was found. No relationship between parity, number of abortions and combined presence of heart disease was found.

Conclusion

Because this study sample was limited, it cannot represent the reality of our environment; therefore, it will be necessary to perform more research work this issue within a longer follow-up period.

Introducción

Las cardiopatías congénitas tienen una incidencia de 4-50/ 1000 nacidos vivos a nivel mundial, este problema suele presentarse de manera aislada o asociado a un síndrome genético (1). Estas malformaciones pueden ser causadas por anomalías cromosómicas, defectos monogénicos o teratogénicos. Aproximadamente 5 a 10% de las cardiopatías congénitas son una manifestación de más de una alteración cromosómica, del 3 al 5% son parte de un síndrome de malformación y de un 1 a 2% se deben al daño producido por un agente teratígeno. El 80-85% restante se asume que es multifactorial, causada por la interacción de genes y factores ambientales (2); esta condición es una de las principales causas de muerte perinatal por malformaciones congénitas (3).

En aproximadamente el 25% de pacientes que presentan una malformación cardíaca será necesaria una intervención inmediata en el primer año de vida (4). Si la malformación no es tratada los pacientes pueden presentar cuadros de shock cardiogénico, cianosis y edema pulmonar; se ha visto que si no son detectados a tiempo estos casos la media de supervivencia de los neonatos es de 13.5 días (5).

Debido a la alta mortalidad que suponen este tipo de malformaciones congénitas la mayoría de ellas son tratadas de manera inmediata para mejorar la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, la falta de conocimiento sobre la prevalencia de cardiopatías congénitas asociadas a síndromes genéticos puede resultar en el tratamiento aislado de esta malformación pasando por alto los posibles síndromes genéticos asociados que pueden padecer los pacientes.

La determinación de la prevalencia de las cardiopatías asociadas a síndromes genéticos en nuestro medio permitirá en un futuro evaluar los distintos factores asociados a la aparición de estas cardiopatías así como también su distribución y frecuencia.

Materiales y Métodos

La muestra de nuestro estudio estuvo conformada por 247 pacientes, con edades comprendidas entre 1 día hasta 17 años que acudieron al Servicio de Cardiología del Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca, Ecuador; los cuales presentaban alguna cardiopatía congénita diagnosticada mediante ecocardiograma en el período comprendido entre 1 de noviembre de 2014 y el 1 de noviembre de 2015.

Los datos de los pacientes se obtuvieron a partir de los registros procedentes de la historia clínica utilizada en el Hospital José Carrasco Arteaga con el debido permiso de la institución. De la historia clínica se extrajeron datos del paciente como edad, peso, talla, perímetro cefálico, tipo de cardiopatía congénita, presencia o no de síndrome genético; y los siguientes datos de la madre, edad, antecedentes gineco-obstétricos y antecedentes de cardiopatía congénita. Con los datos extraídos se calcularon la edad de los pacientes en días y el índice de masa corporal (IMC). Según los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se clasificó según el percentil correspondiente para peso, talla, IMC y perímetro cefálico. Para los niños con síndrome de Down se

utilizaron las tablas correspondientes según dicha organización.

Los datos se analizaron utilizando los programas de Excel y SPSS; se obtuvo la media de la edad de los pacientes y materna; la cardiopatía congénita y síndrome genético más prevalente así como la frecuencia de cardiopatía congénita según sexo y edad de los pacientes. Se calculó el chi cuadrado entre la relación de presencia de síndromes genéticos con sexo, edad materna, paridad, número de abortos y presencia de cardiopatías combinadas.

Resultados

De los 247 pacientes estudiados 134 fueron mujeres (54.25%) y 113 varones (45.7%), la edad media fue de 4.7 años, siendo el menor de 3 días y el mayor de 17 años. Cuarenta pacientes (16.19%) presentaron algún síndrome genético. La edad media materna fue de 30.15 años. La media de número de gestas fue de 2.5 y de abortos fue de 0.22. Ninguna de las madres de los pacientes presentaba antecedentes de cardiopatías congénitas. Las demás características demográficas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características Demográficas de 247 pacientes con cardiopatía congénita	
Características Demográficas	N° (%)
Número de pacientes	247
Sexo	
Masculino	113 (45.7)
Femenino	134 (54.25)
Cardiopatía	
Sindrómica	40 (16.19)
No sindrómica	207 (83.1)
Edad en años, media (DS)	4.7(±4.7)
Peso	
<P3	39(13.5)
P3-15	57 (19.8)
P15-85	143 (49.7)
P85-97	7 (2.4)
>P97	1 (0.3)
Talla	

<P3	43 (14.9)
P3-15	69(24)
P15-85	133 (46.2)
P85-97	1 (0.3)
>P97	1 (0.3)
IMC	
<P3	31(10.8)
P3-15	33(11.5)
P15-85	170(59)
P85-97	12(4.2)
>P97	1(0.3)
Perímetro cefálico*	
<P3	17 (16.8)
P3-15	17 (16.8)
P15-85	66 (65.3)
P85-97	1 (0.9)
>P97	0 (0)
Edad materna, media (DS)	30.15(±6.4)
Gestas, media (DS)	2.5(±1.5)
Abortos, media (DS)	0.22(±0.53)
Cardiopatía materna	0 (0)

Tabla 1: Características demográficas. * Medido en pacientes menores a 2 años. P: percentil

La cardiopatía congénita más común fue la comunicación interauricular con 82 casos, (28.5%) seguido de la persistencia de conducto arterioso con 74 casos (26%). (Figura 1).

Figura 1. Cardiopatías congénitas

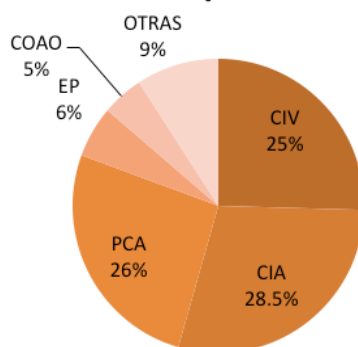


Figura 1. Frecuencia de cardiopatías congénitas. CIV: Comunicación interventricular. CIA: comunicación interauricular. PCA: Persistencia de conducto arterioso. EP: Estenosis válvula pulmonar. COAO: Coartación de la Aorta. Otras: Tetralogía de Fallot, aorta bicúspide, transposición de grandes vasos, anomalía de Ebstein, prolapso de la válvula mitral, atresia de válvula pulmonar, estenosis mitral, ensanchamiento de aorta, retorno venoso anómalo.

Un total de 52 pacientes (23.8%) presentaban cardiopatías combinadas siendo la más común la combinación de comunicación interauricular con persistencia de conducto arterioso. (Figura 2). De los pacientes que presentaron cardiopatías combinadas, doce pacientes (23%) eran portadores de algún síndrome genético. Diez pacientes (19%) poseía más de tres cardiopatías congénitas, de estos uno era portador de síndrome de Down.

Figura 2. CARDIOPATÍAS COMBINADAS

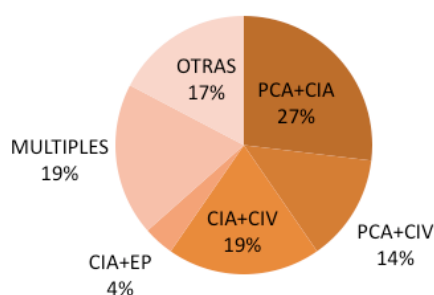


Figura 2. Cardiopatías combinadas. PCA: Persistencia de conducto arterioso. CIA: Comunicación interauricular. CIV: Comunicación interventricular. MÚLTIPLES: Más de 3 cardiopatías. EP: Estenosis pulmonar.

El síndrome genético con mayor prevalencia fue el síndrome de Down con un total de 35 casos (87%) (Figura 3) En nuestra población se identificaron dos pacientes con síndromes asociados, un caso de síndrome de Prune Belly y el segundo con asociación de VACTERL; estos pacientes presentaron una comunicación interauricular y persistencia del conducto arterioso respectivamente. Se identificaron también 4 casos de pacientes con síndromes dismórficos que no poseían alteraciones genéticas identificables.

Figura 3. SÍNDROMES GENÉTICOS

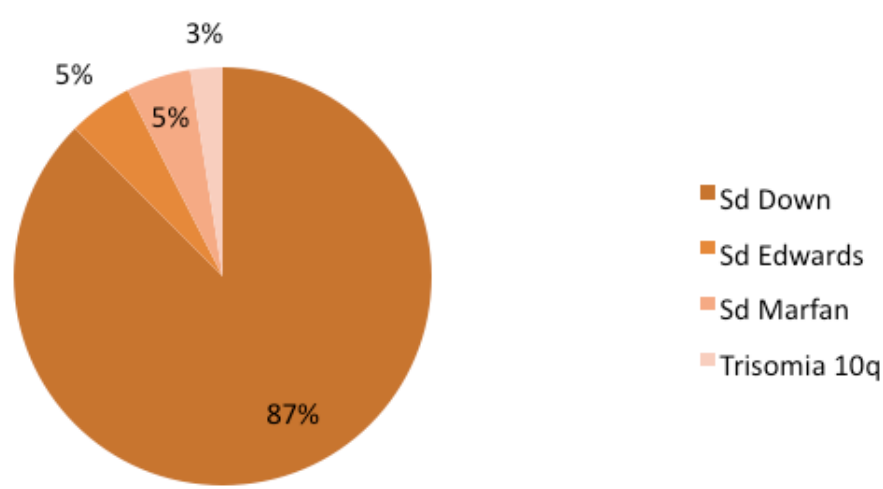


Figura 3. Porcentaje de síndromes genéticos. Sd: síndrome.

De los 40 casos de pacientes con síndromes genéticos 22 paciente (55%) fueron del sexo femenino. La edad media en este grupo fue de 3.5 años; la edad media de las madres fue de 34.9 años, veinte y cinco pacientes (62.5%) eran hijos de madres por encima de los 35 años. La media de número de gestas fue de 3.05 y de abortos de 0.25. (Tabla 2)

Tabla 2. Características Demográficas de 40 pacientes con síndromes genéticos	
Características Demográficas	N° (%)
Número de pacientes	40
Sexo	
Masculino	22 (55)
Femenino	18 (45)
Edad en años, media (DS)	3.5 (±4.4)
Peso	

<P3	6 (11.8)
P3-15	13 (25.5)
P15-85	19 (37.3)
P85-97	2 (3.9)
>P97	0 (0)
Talla	
<P3	6 (11.8)
P3-15	7 (13.7)
P15-85	26 (51)
P85-97	1 (2)
>P97	0 (0)
IMC	
<P3	3 (5.9)
P3-15	5 (9.8)
P15-85	31 (60.8)
P85-97	1 (2)
>P97	0 (0)
Perímetro cefálico*	
<P3	3 (15.7)
P3-15	1 (5.2)
P15-85	15 (78.9)
P85-97	0 (0)
>P97	0 (0)
Edad materna, media (DS)	34.9 ($\pm$ 5.8)
Gestas, media (DS)	3.05 ($\pm$ 1.4)
Abortos, media (DS)	0.25 ($\pm$ 0.4)
Cardiopatía materna	0 (0)

Tabla 2: Características demográficas: Pacientes con síndromes genéticos. * Medido en pacientes menores a 2 años. P: percentil

Las cardiopatías más frecuentes en este grupo de pacientes fueron la comunicación interventricular y la comunicación interauricular con 16 casos (31.4%). Las cardiopatías encontradas según síndrome genético se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3 Cardiopatías asociadas a síndromes genéticos.	
Síndrome genético	Cardiopatía congénita
Síndrome de Down	CIV, CIA, PCA, MÚLTIPLES*
Síndrome de Edwards	CIV, CIA+CIV
Síndrome de Marfán	Prolapso mitral, ensanchamiento de la aorta

Tabla 3 Cardiopatías asociadas a síndromes genéticos. PCA: Persistencia de conducto arterioso. CIA: Comunicación interauricular. CIV: Comunicación interventricular. MÚLTIPLES: Más de 3 cardiopatías. *En este caso se encontraron: CIA, CIV, PCA

La cardiopatía sindrómica combinada más común fue la comunicación interventricular con persistencia del conducto arterioso. (Figura 4). En los niños con Síndrome de Down la cardiopatía congénita asociada que se presentó con mayor frecuencia fue la persistencia del conducto arterioso encontrándose en 7 de 10 casos.

Figura 4. CARDIOPATÍAS COMBINADAS EN SÍNDROMES GENÉTICOS

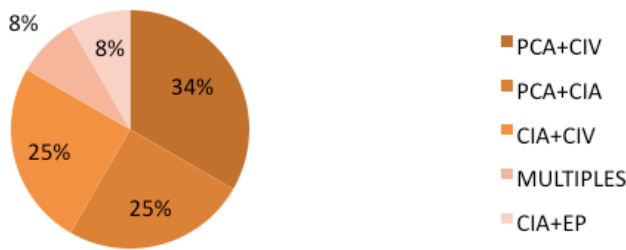


Figura 4. Cardiopatías combinadas. PCA: Persistencia de conducto arterioso. CIA: Comunicación interauricular. CIV: Comunicación interventricular. MÚLTIPLES: Más de 3 cardiopatías. EP: Estenosis pulmonar

La edad materna mayor a 35 años y la presencia de cardiopatías sindrómicas, tiene una relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$). No se encontró relación entre paridad y número de abortos. No se reportó relación entre la presencia de cardiopatías combinadas y síndromes genéticos. No se

obtuvieron datos de madres portadoras de cardiopatías congénitas (Tabla 4).

Tabla 4. Factores asociados con cardiopatías congénitas					
Característica	Sindrómicos	No sindrómicos	Total	Chi cuadrado	p
Sexo					
Masculino	18	96	114	0.026	0.873
Femenino	22	111	133		
Edad materna					
≤34 años	16	145	161	13.337	<0.001
≥35 años	24	62	86		
Paridad					
1	3	44	47	4.42	0.109
2 a 4	33	140	173		
Más de 4	4	23	27		
Abortos					
0	30	170	200	3.399	0.493
1	10	31	41		
2	0	4	4		
3	0	1	1		
4	0	1	1		
Cardiopatías					
Simple	29	176	205	3.72	0.054
Combinada	11	31	42		

Discusión

Nuestro estudio describe la frecuencia de cardiopatías congénitas sindrómicas y no sindrómicas en pacientes pediátricos en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca-Ecuador en el periodo noviembre 2014-noviembre 2015, el cual es de 16.19% (n= 40). Se identificó que la comunicación interauricular es la cardiopatía congénita más frecuente con 28.5% (n=82), el síndrome genético más comúnmente afectado es el Síndrome de Down con 87% (n=35). Factores maternos como la edad y presencia de cardiopatías sindrómicas tienen una relación estadísticamente signi-

ficativa ($p < 0.001$); la paridad y antecedente de abortos no están asociados a la aparición de cardiopatías congénitas sindrómicas como no sindrómicas. No se obtuvieron datos de madres portadoras de cardiopatías congénitas.

En nuestro estudio la frecuencia de cardiopatías congénitas obtenida está en concordancia con la encontrada en otros estudios, siendo la comunicación interauricular 28.5% ($n = 82$) y persistencia de conducto arterioso con 26% ($n = 74$), las más frecuentes (1,6). El sexo mayormente afectado fue el sexo femenino lo cual no concuerda con los hallazgos de otros estudios (1, 6,7).

La edad materna mayor de 35 años es un indicativo para padecer malformaciones cardíacas a nivel mundial (8), en nuestro estudio si se reportó dicho factor de riesgo con una relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) a pesar de que la edad media materna fue de 30.15 años en general y de 34.9 años de los pacientes portadores de síndromes genéticos. La paridad temprana satisfecha influye en que la edad materna media del Ecuador sea menor (8). La gesta múltiple de la madre se relaciona con cardiopatías congénitas en sus hijos (9), pero en nuestro estudio no se halló tal relación. Estos datos nos hacen pensar que las pacientes que cuentan con seguro social tienen una menor paridad que las pacientes que no cuentan con este servicio.

En los resultados del estudio no se obtuvieron datos de madres portadoras de cardiopatías congénitas; este dato difiere de los datos encontrados en otras investigaciones en donde se encuentra dicha asociación (7,9); esto se podría explicar por el conocimiento previo del riesgo materno e infantil que supone para una mujer portadora de cardiopatía congénita de quedarse embarazada.

El Síndrome de Down fue la cromosomopatía con mayor frecuencia de cardiopatías congénitas lo cual concuerda con resultados encontrados previamente (2); este hallazgo se puede explicar por el hecho que este síndrome genético es el más común y que mayor supervivencia tiene a nivel global. Las cardiopatías que se presentaron con mayor frecuencia en este grupo fueron la comunicación interauricular y la comunicación interventricular lo que coincide con hallazgos en estudios similares (10). De las cardiopatías combinadas la que se presentó con mayor frecuencia fue la persistencia del conducto arterioso hallazgo encontrado también en estudios de niños portadores de este síndrome (11).

En los pacientes con síndrome de Marfán se encontró un caso con prolapso de la válvula mitral y otro con ensanchamiento de la aorta. Estos defectos son comunes en pacientes que tienen esta condición debido a su alteración en el gen *Fibrillin-1 (FBN1)* (12).

En un caso reportado de una niña con trisomía 10q se encontró que la paciente tenía estenosis pulmonar, miocardiopatía hipertrófica y comunicación interventricular. En el caso de nuestra paciente coincide la estenosis pulmonar y presentó además comunicación interauricular (13).

El síndrome de Prune Belly se caracteriza por la triada de deficiencia de músculos de la pared abdominal, anomalías del tracto urinario y criptorquidia bilateral en niños. Las malformaciones cardíacas se presentan en un 4% de los casos aproximadamente. El caso de nuestro paciente presentó una comunicación interauricular asociada a sus malformaciones urinarias y criptorquidia (14). En la asociación de VACTERL se han visto que las cardiopatías más frecuentemente asociadas son la comunicación interventricular, interauricular y persistencia de conducto arterioso. También se han reportado casos con transposición de grandes vasos. El caso de nuestro paciente coincide con estos hallazgos ya que presentó una persistencia del conducto arterioso (15,16).

Debido a que la muestra de nuestro estudio fue limitada no puede representar la realidad de nuestro medio; por lo que se necesitará realizar un mayor número de trabajos de investigación sobre este tema en diversos hospitales y clínicas de nuestra localidad.

Conclusiones

En nuestro estudio la frecuencia de cardiopatías congénitas asociadas a síndromes genéticos fue del 16.19%.

La frecuencia de cardiopatías congénitas obtenida está en concordancia con la encontrada en otros estudios, siendo la comunicación interauricular y persistencia de conducto arterioso las más frecuentes.

El síndrome genético con mayor prevalencia fue el síndrome de Down, encontrándose en ellos que las cardiopatías congénitas más comunes fueron la comunicación interventricular y la comunicación interauricular.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad materna mayor a 35 años y la presencia de cardiopatías sindrómicas ($p < 0.001$). No se encontró relación entre paridad, número de abortos y presencia de cardiopatías combinadas.

Debido a que la muestra de nuestro estudio fue limitada no puede representar la realidad de nuestro medio; por lo que se necesitará realizar un mayor número

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

Vivian Neira: contribuyó con la planificación, redacción y análisis crítico. Caridad Aguilera y Paola Carrasco intervinieron en la confección del historial clínico, recolección de datos, análisis de resultados, discusión y conclusiones; descripción literaria y revisión bibliográfica. Los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

INFORMACION DE LOS AUTORES

Vivian Neira, Doctor en Medicina y Cirugía General, Especialista en Genética Humana, PhD en Investigación, Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay.

Caridad Aguilera-Astudillo MD.*Facultad de Medicina, Universidad del Azuay, Cuenca, Ecuador.

Paola Carrasco-Ortiz MD.** Facultad de Medicina, Universidad del Azuay, Cuenca, Ecuador.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los autores cuentan con el consentimiento informado de la Institución para la publicación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no reportan conflicto de intereses

COMO CITAR ESTE ARTICULO

Aguilera Astudillo C, Carrasco Ortiz P, Neira V, Frecuencia de cardiopatías congénitas asociadas con síndromes genéticos en pacientes pediátricos del Hospital José Carrasco Arteaga, período noviembre 2014, noviembre 2015. Rev Med: Ateneo 2016, Vol 18. (1) :37-50

AGRADECIMIENTO

A las autoridades del Hospital José Carrasco Arteaga del IESS por medio del oficio N° 124896-9. Al Servicio de Cardiología y Pediatría del IESS, a su directora la Dra. Vivian Alejandra Neira por su apoyo y colaboración.

de trabajos de investigación sobre este tema en diversos hospitales y clínicas de nuestra localidad con un periodo más prolongado de seguimiento.

Bibliografía

Robbins L, Cotran S, Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Patología Estructural y Funcional 8th ed. Elsevier. 2010. p. 537-45.

Aracena M. Cardiopatías congénitas y síndromes malformativos-genéticos. Rev. Chil. Pediatr. 2003; 74(4): 426-431.

Wren C, Irving C, Griffiths J, O'Sullivan J, Chaudhari M, Haynes S, et al. Mortality in infants with cardiovascular malformations. Eur J Pediatr. 2012; 171:281-7.

Talner C. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. Pediatrics. 1998; 102: 258-9.

Chang R, Gurvitz M, Rodriguez S. Missed diagnosis of critical congenital heart disease. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008; 162: 969-74.

Hoffman J, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 1890-900.

Blanco M, Almeida S, Russinyoll G, Rodríguez G, Olivera E, Medina R. Actualización sobre cardiogénesis y epidemiología de las cardiopatías congénitas. Rev Med Electrón. 2009; 3: 31.

Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos, (INEC). Anuario de estadísticas vitales: nacimientos y defunciones. 2013. p. 28.

Lui S, Joshep K, Lisonkova S, Rouleau J, Van de Hof M, Sauve R, et al. Association Between Maternal Chronic Conditions and Congenital Heart Defects: A Population-Based Cohort Study. Circulation. 2013; 128: 583-9.

Figuerola R, del Pozzo M, Hach P, Jimenez C, Urbina R. Malformaciones cardiacas en niños con Síndrome de Down. Rev Esp Cardiol. 2003; 56(9):894-9.

Vida V, Barnoya J, Larrazabal L, Gaitán G, de María F, Castañeda A. Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala. Cardiol Young. 2005. 15(3):286-90.

Pepe G, Guisti B, Sticchi E, Abbate R, Gensini G, Nistri S. Marffan syndrome: current perspectives. Appl Clin Genet. 2016. 9;(9):55-65.

Davies J, Jaffé A, Bush A. Distal 10q trisomy syndrome with unusual cardiac and pulmonary abnormalities. J Med Genet. 1998; 35: 72-74.

Seidel N, Arlen A, Smith E, Kirsch A. Clinical manifestations and management of prune-belly syndrome in a large contemporary pediatric population. Urology. 2015; 85(1):211-5.

Auchterlornie A, White M. Recurrence of the VATER association within a sibship. Clin Genet. 1982 21: 122-124.

Solomon B, Baker L, Bear K, Cunningham B, Giampietro P. An approach to the identification of anomalies and etiologies in neonates with identified or suspected VACTERL association. J Pediatr. 2014 164 (3): 451-7.