

## MESA REDONDA: "Avances en especialidades pediátricas"

Otras ponencias. Presentada en la XCII Reunión Científica de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura. Puerto de Santa María (Cádiz), 10 de noviembre de 2006

### Avances en cardiología pediátrica

**A. Moruno Tirado, J. Santos de Soto**

Unidad de Cardiología Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

#### INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Para entender mejor la envergadura de los avances que se han registrado en cardiología pediátrica, es necesario tener antes una somera perspectiva histórica de la especialidad.

En las primeras décadas del siglo pasado, el estudio de las cardiopatías congénitas (CC) tan sólo tenía un interés académico, así el profesor John Lovett escribía en 1926: "Afortunadamente el diagnóstico de la lesión exacta no es de gran importancia... no hay tratamiento curativo ni cosa alguna que disminuya las deformidades o favorezca el cierre de las aberturas anormales. Por tanto, el tratamiento debe ser higiénico y sintomático".

Hasta los años cuarenta no se constató un verdadero interés por estas malformaciones, así aparecieron el primer tratado sobre CC en 1936, publicado por M. Abbot (*Atlas of congenital heart disease*) y el clásico *Congenital malformations of the heart*, publicado en 1947 por la doctora H. B. Taussig, directora de la clínica cardiaca de niños de la Universidad John Hopkins, de extraordinaria calidad médica.

La publicación de estos tratados, junto al éxito de algunas intervenciones quirúrgicas (Gross, en 1939, cierre del ductus arterioso; Crafoord, en 1945, coartación de aorta y Blalock-Taussig, fístula sistémico-pulmonar para paliar la tetralogía de Fallot), marcó el inicio de la era moderna de la cardiología pediátrica, la cual se consolidó firmemente en las décadas de los años cincuenta y sesenta. A ello contribuyeron

decisivamente, además de nuevos avances quirúrgicos, como la posibilidad de realizar cirugía a corazón abierto, los minuciosos estudios anatomoclínicos de las CC, el desarrollo tecnológico (que permitió disponer del electrocardiograma, radiología torácica y cateterismo cardiaco) y, sobre todo, el gran esfuerzo de cirujanos y cardiólogos pioneros, como el doctor Quero del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, fallecido en fechas recientes, considerado como el padre de la cardiología pediátrica en nuestro país.

Existen cinco pilares en los que se apoya el extraordinario desarrollo que hoy presenta el conocimiento y tratamiento de las CC: la cirugía cardiaca, el cateterismo, la aparición de la prostaglandina E1, la ecocardiografía 2D-Doppler y la cardiología intervencionista. Indudablemente, la aplicación de la bomba de circulación extracorpórea a la cirugía cardiaca y la técnica de hipotermia profunda con parada circulatoria total han hecho posible el tratamiento quirúrgico a corazón abierto de casi todas las malformaciones cardiacas, incluso en el periodo neonatal.

El uso clínico de la prostaglandina E1 para mantener el ductus arterioso abierto mejoró espectacularmente el estado clínico de neonatos con cardiopatías cianóticas o con obstrucciones severas del lado izquierdo del corazón, que dependían del ductus para mantener el gasto pulmonar o sistémico respectivamente. Estos enfermos llegaban a la sala de hemodinámica o a quirófano moribundos, siendo el pronóstico de sendas intervenciones ominoso.

**Tabla I. Avances en cardiología pediátrica**

- Genética y biología molecular
- Avances diagnóstico de laboratorio
- Técnicas de imagen (eco intravascular, 3D, TAC, RMN)
- Nuevos tratamientos médicos
- Cateterismo intervencionista
- Cardiología fetal

La ecocardiografía bidimensional ofrece imágenes cardiacas con aspecto anatómico y en movimiento (estudio en tiempo real), contribuyendo a realizar diagnósticos muy precisos de las diferentes CC, lo que relega a los métodos invasivos, como el cateterismo cardiaco diagnóstico, a un segundo plano.

Los avances en cardiología pediátrica han continuado a ritmo vertiginoso y en los últimos años se han producido prácticamente en todos los campos (Tabla I). A continuación se esbozarán los más importantes:

### GENÉTICA EN LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Los grandes adelantos de la genética molecular se están aplicando en los últimos años a los estudios de las enfermedades cardiovasculares, permitiendo identificar numerosos genes cuyas alteraciones pueden estar implicadas en la etiopatogenia de estas anomalías, hasta culminar en la publicación del mapa genético de las cardiopatías heredadas<sup>(1)</sup>.

De esta forma se han descrito cómo mutaciones de un único gen son las responsables, entre otros, de los síndromes de QT largo y Brugada, por alteraciones en la codificación de determinadas proteínas que forman parte de los canales del sodio y potasio en los miocitos, fundamentales para la despolarización y repolarización de los mismos. También son responsables de vasculopatías como el síndrome de Marfan, por mutaciones del gen de la fibrilina, o el síndrome de Williams, cuando la mutación afecta al gen que codifica la elastina. Ambas proteínas forman parte de la matriz de tejido conjuntivo que proporciona consistencia a la pared arterial.

Cuando las mutaciones afectan a genes que codifican proteínas especiales conocidas como factores de transcripción nucleares, cuyo papel regulador en el desarrollo del corazón es clave<sup>(2)</sup>, ocasionan defectos

septales aislados o integrados en un conjunto sindrómico del tipo de los síndromes CACTH 22 (Di George, velocardiofacial, etc.), Holt-Oran, etc.<sup>(3)</sup>.

Por último se han identificado mutaciones en genes que codifican determinadas proteínas de señalización celular, ocasionando defectos de conducción aislados o integrados en determinados síndromes como el de Noonan (junto con estenosis valvular pulmonar y miocardiopatía)<sup>(4)</sup>.

Las miocardiopatías han sido extensamente estudiadas desde el punto de vista genético, se han identificado mutaciones causales a muy distintos niveles:

- En las proteínas estructurales y contráctiles del miocardio, responsables de la miocardiopatía hipertrófica hereditaria o clásica y de las miocardiopatías dilatadas hereditarias, las cuales constituyen el 30%, como mínimo, de todas las miocardiopatías dilatadas infantiles<sup>(5,6)</sup>.

- En enzimas del metabolismo energético, como es el caso de la enfermedad de Pompe, causada por alteración de la maltasa ácida y que cursa con una característica miocardiopatía hipertrófica<sup>(7)</sup> o los trastornos de las enzimas o coenzimas (carnitinas), que intervienen en la betaoxidación de los ácidos grasos (principal fuente energética del miocardio), ocasionando diversos tipos de miocardiopatías hipertróficas y dilatadas<sup>(8)</sup>.

- En el ADN mitocondrial, en este caso se originan las conocidas como encefalomiocardiopatías mitocondriales (asociación MELAS, etc.)<sup>(9)</sup>.

La miocardiopatía hipertrófica con herencia autosómico dominante (clásica) es la que ha sido mejor caracterizada. Puede ser causada por mutaciones en más de 10 genes que codifican las distintas proteínas del sarcómero<sup>(10)</sup>.

Las mutaciones del gen de la betamiosina son las que están asociadas con una incidencia mayor de muerte súbita en estos enfermos, llegando por ello a proponerse por algunos autores incluir el estudio genético en la estratificación del riesgo de muerte súbita cuando se estudia a un enfermo con esta enfermedad o a sus familiares. Su detección podría condicionar el manejo clínico y los criterios para prevenir la muerte súbita mediante la implantación de un desfibrilador interno cuando se den menos factores de riesgo que cuando el enfermo es portador de otra mutación distinta<sup>(11)</sup>.

## AVANCES DIAGNÓSTICOS

### Diagnóstico de laboratorio

- Soongswang *et al.*<sup>(12)</sup> han comunicado la utilidad de la troponina T cardiaca como indicador de miocarditis, entidad que siempre ha sido de difícil diagnóstico. Los autores establecen tres grupos de estudio, uno de niños con miocarditis clínica, otro con miocardiopatía dilatada y un tercero con insuficiencia cardiaca congestiva, en total 43 enfermos. Encuentran valores significativamente más altos en el grupo de miocarditis, siendo el valor de corte para el diagnóstico  $> 0,052$  ng/ml.

- Cohen *et al.*<sup>(13)</sup> resaltan la utilidad de la determinación del N-BNP (fracción aminoterminal del péptido cerebral natriurético B) para diferenciar los cuadros clínicos de distrés respiratorios de origen cardiaco de los que tienen una causa respiratoria. El BNP se produce en las células auriculares (tipo A) y ventriculares (tipo B) cuando son estimuladas por la elongación, fenómeno que ocurre comúnmente en la insuficiencia cardiaca.

Establecieron tres grupos, el primero de 17 lactantes con insuficiencia cardiaca, el segundo de 18 con patología respiratoria y 13 controles. Encontraron valores significativamente más altos en el primer grupo, siendo diagnósticos de insuficiencia cardiaca valores  $> 2.940$  pg/ml. Además, comprobaron que es un marcador útil de la efectividad del tratamiento, puesto que a medida que se compensaba la insuficiencia, descendían sus niveles.

### Diagnóstico por técnicas de imagen

Los avances en este campo se refieren sobre todo a la ecocardiografía tridimensional, intravascular, resonancia magnética y la tomografía computarizada:

- *Ecocardiografía tridimensional.* La imagen 3D es adquirida y visualizada en tiempo real sin pérdida de información gracias a una sonda matricial 4x con frecuencia de emisión entre 2-4 MHz y compuesta por 3.000 elementos piezoeléctricos, mientras que las sondas de la ecocardiografía bidimensional contienen 64-128. Se ha utilizado principalmente para el estudio de patologías mitroaórticas, coartación de aorta, cardiología fetal y en los cierres percutáneos de las comunicaciones interauriculares (CIA) y cierres percutáneos de comunicaciones interventriculares (CIV). En los próximos años esta técnica constituirá

una auténtica revolución en el estudio y tratamiento de las CC, aunque aún presenta limitaciones, como la falta de integración del Doppler pulsado y continuo o la ausencia de medida directa en la imagen 3D<sup>(14)</sup>.

- *La ecocardiografía intravascular* ha sido otro avance notorio, utilizado en adultos principalmente para el estudio de las placas de ateroma. En pediatría se ha emplea poco, principalmente para guiar el cierre percutáneo de CIA.

- *Resonancia magnética nuclear.* Integrada plenamente en el diagnóstico de las CC en la actualidad, complementa la ecocardiografía, puesto que aporta una ingente información de estructuras vasculares extracardiacas. Entre las dos diagnostican prácticamente todas las enfermedades cardiovasculares, quedando el cateterismo diagnóstico reservado principalmente para el estudio de cortocircuitos, presiones y resistencias vasculares pulmonares.

Las indicaciones en cardiología pediátrica son todas aquellas en donde la ecocardiografía es insuficiente: valoración anatómica y funcional del ventrículo derecho, anatomía precisa de vasos pulmonares, aorta y colaterales sistemicopulmonares y CC en el adulto, en donde las ventanas ecocardiográficas, generalmente tras varias intervenciones quirúrgicas, son muy deficientes<sup>(15)</sup>.

- *Tomografía axial computarizada (TAC) multicorte.* Ha sido otra de las innovaciones técnicas utilizada en los últimos años, preferentemente para el estudio de la anatomía coronaria<sup>(16)</sup>. En la **Tabla II** se refieren las ventajas e inconvenientes respecto de la resonancia magnética nuclear (RMN).

## AVANCES TERAPÉUTICOS

### Tratamiento médico

El arsenal farmacológico para tratamiento de las enfermedades cardiovasculares pediátricas es escaso, no obstante y a remolque de los estudios efectuados en cardiología de adultos, lentamente se van añadiendo nuevos tratamientos tras comprobar su eficacia en niños.

En este sentido, son de resaltar en primer lugar el trabajo de Rusconi *et al.*<sup>(17)</sup> sobre el uso del carvedilol en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca infantil. Por los ensayos clínicos publicados en adultos, se había demostrado que este betabloqueante disminuía el consumo de oxígeno del miocardio, mejorando el

**Tabla 2. Ventajas e inconvenientes del TAC multicorte/RMN**

Ventajas	Inconvenientes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poco tiempo</li> <li>• Escasa sedación</li> <li>• Alta resolución espacial</li> <li>• Estudio simultáneo               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vías respiratorias</li> <li>– Parénquima pulmonar</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• F cardíaca alta en lactantes</li> <li>• imágenes de peor calidad</li> <li>• Altas dosis de radiación</li> <li>• Uso de contrastes de yodo</li> <li>• No aporta estudio funcional</li> </ul>

fallo cardíaco y aumentando la supervivencia. En niños existía poca experiencia.

Los autores lo emplearon en 24 niños con miocardiopatía dilatada y disminución de la fracción de eyección (<40%), cuya media de edad era de  $7,2 \pm 6,4$  años, añadiéndolo al tratamiento convencional después de 14 a 23 meses de evolución tras el diagnóstico. La dosis inicial fue de  $0,15 \pm 0,09$  mg/K/día, llegando hasta dosis máxima de  $0,98 \pm 0,26$  mg/K/día. Tras un seguimiento de  $26 \pm 14$  meses observaron una mejoría ostensible en 22 niños. Concluyen que es un tratamiento también eficaz en niños y recomiendan, sobre todo al principio, vigilar estrechamente un posible empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o el desarrollo de broncoespasmo.

El otro estudio que queremos mencionar es el publicado por Rosenweig *et al.*<sup>(18)</sup> sobre el uso de bosentán para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en pediatría. Al igual que con carvedilol, con este inhibidor del receptor de la endotelina en las arterias pulmonares (sustancia que ocasiona vasoconstricción pulmonar, entre otros efectos), existía poca experiencia en niños.

Los autores lo usaron en 86 niños con hipertensión pulmonar, divididos en tres grupos (idiopática, secundaria a CC o a conectivopatía), durante 14 (2-26) meses, solo o asociado a prostanoides, a una dosis máxima de 125 mg/12 horas. Observaron que en el 46% mejoraba la clase funcional y había una reducción muy significativa de la presión y resistencias pulmonares. La supervivencia a 1 año fue del 98% y del 91% a los 2 años. No hubo efectos secundarios importantes. Concluyeron que es seguro y puede ser eficaz en el tratamiento de la hipertensión pulmonar infantil.

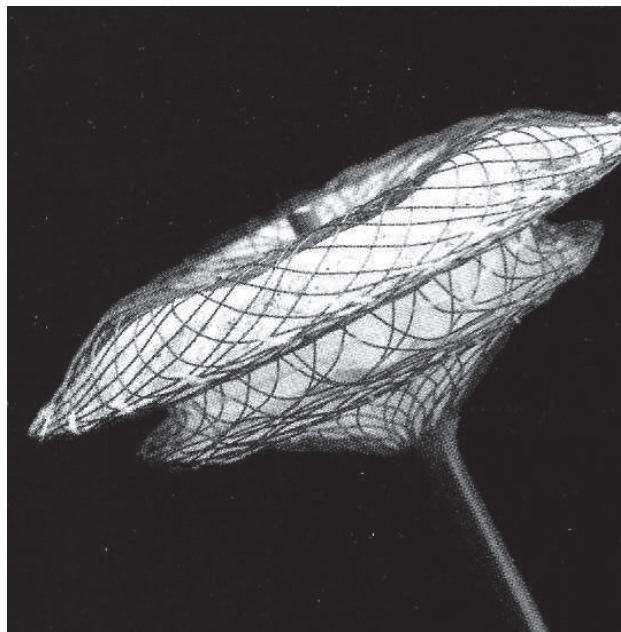
### Cardiología intervencionista

Consiste en el tratamiento de las lesiones cardíacas en el laboratorio de hemodinámica. Si bien comen-

zó en 1966, cuando W. Rashkind publicó la mejoría que experimentaban los recién nacidos con transposición de los grandes vasos con septo interventricular íntegro, tras desgarrar el septo interauricular con un catéter balón (atrioseptostomía), no ha sido hasta los últimos 10 años cuando ha experimentado un extraordinario avance.

En la actualidad, una ingente variedad de lesiones pueden ser tratadas en el laboratorio de hemodinámica con resultados similares a los de la cirugía pero con notable reducción de la estancia hospitalaria y de la morbilidad (Tabla II).

- El cierre percutáneo de las comunicaciones interauriculares centradas, tipo *ostium secundum*, es de elección respecto de la cirugía, desde que se dispone de un dispositivo poco traumático, de doble disco, que lleva el nombre de Amplatzer por la persona que lo diseñó (Figura 1). La implantación de este dispositivo se realiza bajo control radioscópico y también de ecocardiografía transesofágica, teniendo unos resultados iniciales muy buenos. Actualmente ya existen



**Figura 1.** Dispositivo de Amplatzer para cierre de CIA. Es un sistema de doble disco, el mayor se abre en la aurícula izquierda y el menor en la derecha, una vez liberado, queda anclado en los bordes de la CIA, ocluyéndola.



series con seguimientos más prolongados que confirman los buenos resultados iniciales<sup>(19)</sup>.

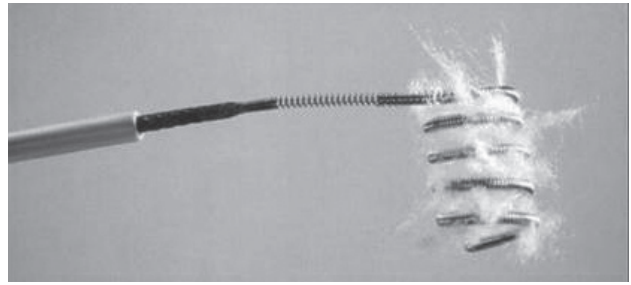
El riesgo de perforación cardiaca en los pacientes implantados es más alto con otros dispositivos más traumáticos, pero aun con el Amplatzer se producen en el 0,1 %, por lo cual debe vigilarse este aspecto en el seguimiento<sup>(20)</sup>.

- Desde hace algunos años, diversos grupos realizan *cierres percutáneos de comunicaciones interventriculares* con dispositivos de Amplatzer modificados para CIV. El procedimiento es técnicamente complejo, pero los resultados esperanzadores. En la actualidad, las series iniciales publicadas tienen un seguimiento corto, los pacientes generalmente son mayores y los defectos son más bien pequeños. Con la oclusión de las perimembranas la tasa de complicaciones publicadas no es desdeñable, sobre todo por daño a la válvula aórtica o por aparición de bloqueos auriculoventriculares incluso hasta 1 año después de implantado el dispositivo. Con las CIV musculares estas complicaciones son notablemente menores<sup>(21,22)</sup>. Nuestro grupo prefiere esperar la publicación de series más amplias, con mayor tiempo de seguimiento, para poder tener mayor precisión en las indicaciones; no obstante existen otros grupos que han comunicado series iniciales con magníficos resultados y sin ninguna complicación<sup>(23)</sup>.

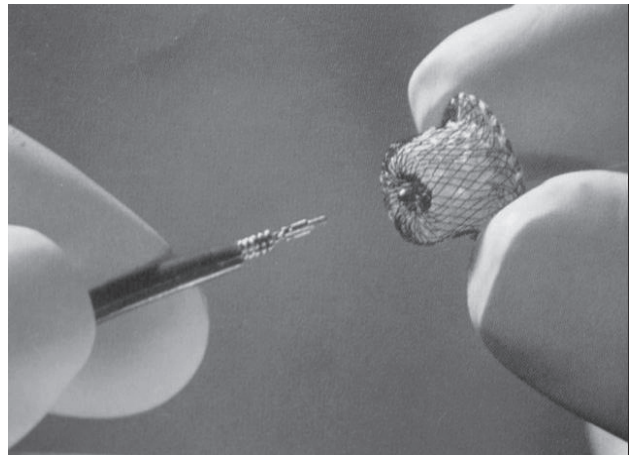
- *El cierre percutáneo del ductus arterioso* es el de elección respecto a la cirugía cuando el paciente pesa más de 6 kg (para no ocluir la aorta descendente) y el ductus no es un mero hallazgo descubierto en una ecocardiografía. Cuando su tamaño es inferior a 2 mm se utilizan dispositivos espirales con material trombótico en su interior (coil de Gianturco) y cuando son mayores se ocluyen con dispositivos de Amplatzer diseñados específicamente para cierres ductales (**Figuras 2 y 3**). Los resultados a corto y medio plazo están siendo muy buenos, y las complicaciones mínimas<sup>(24)</sup>.

- *Las valvuloplastias* (dilataciones con catéter-balón) de las estenosis valvulares pulmonar y aórtica son las de elección respecto a la cirugía, salvo cuando la válvula presenta además una insuficiencia que no sea leve. Los resultados de la pulmonar son excelentes, con muy pocas complicaciones; no requiere nuevas dilataciones en la gran mayoría de los casos<sup>(25)</sup>.

Con la válvula aórtica se debe ser más conservador, especialmente en neonatos y lactantes, da-



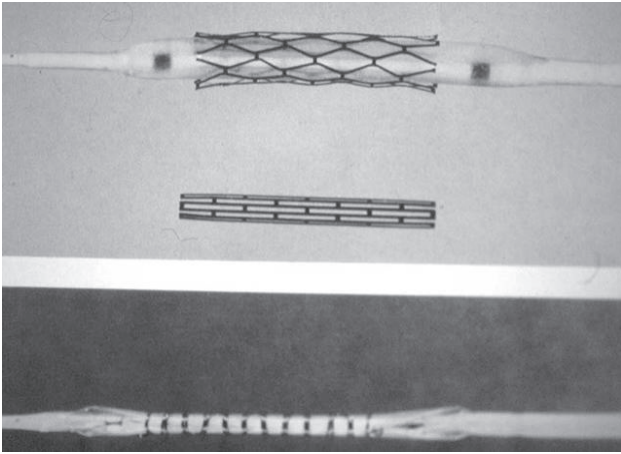
**Figura 2.** Coil de Gianturco para cierre de ductus con calibre menor de 2 mm. El material trombogénico de las espirales favorece la creación del trombo que acaba ocluyendo el ductus.



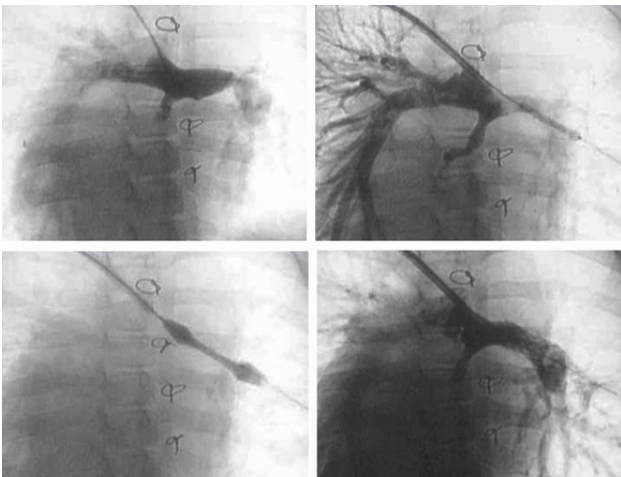
**Figura 3.** Dispositivo de Amplatzer para cierre de ductus mayores de 2 mm. El dispositivo se enrosca sobre el sistema liberador y posteriormente se introduce dentro de una vaina plegada. Por vía pulmonar se cruza el ductus y se despliega el disco por fuera de la vaina en aorta descendente. Posteriormente, se tracciona del sistema hasta encajarlo en el ductus y, comprobada su correcta situación, se libera, quedando fijado en el interior del ductus por la presión de la aorta.

do que la insuficiencia significativa tiene un manejo quirúrgico en el lactante muy complicado. Es preferible aliviar la obstrucción sin crear insuficiencia significativa y probablemente pasados unos años realizar una segunda valvuloplastia si es necesario<sup>(26)</sup>.

- *Las dilataciones con catéter-balón de las estenosis vasculares (angioplastia)* con o sin implantación de *stents*, son procedimientos empleados frecuentemente para tratar casi todas las estenosis vasculares en pediatría con muy buenos resultados, salvo las efectuadas en las venas pulmonares. En la mayor parte,



**Figura 4.** CP stent. El stent se introduce montado sobre el balón de angioplastia (imagen inferior) y cuando está en la lesión es expandido (imagen superior).



**Figura 5.** Implantación de un stent en estenosis de arteria pulmonar izquierda. Enfermo con anastomosis cavopulmonar (intervención de Glenn). Se aborda la lesión por punción de la vena yugular interna derecha y a través de la cava superior, conectada con la arteria pulmonar derecha (intervención de Glenn), se cruza la lesión y se deja una guía sobre la cual se introduce el stent montado sobre el catéter balón. Una vez comprobada su correcta situación se expande y se retira el catéter, visualizando posteriormente mediante angiografía la resolución de la lesión.

se han utilizado en estenosis de tronco o ramas pulmonares, recoartaciones de aorta tras ser corregidas quirúrgicamente antes o mantenimiento de la permeabilidad ductal en cardiopatías complejas ductus-dependientes<sup>(27)</sup>.

- Los stents son mallas metálicas que se implantan montados sobre catéteres balón (**Figura 4**), los cuales al llegar al punto de la lesión estenótica son dilatados expandiendo el stent contra la pared del vaso, resistiendo la fuerza radial de la misma, resolviendo la estenosis de forma más duradera que con la simple angioplastia (**Figura 5**).

Puesto que estas estructuras metálicas no crecen, se prefiere implantarlos en niños mayores, en los que la dilatación de la estenosis puede llevar sin problemas a conseguir un diámetro del vaso como el del adulto<sup>(28)</sup>.

- Los estudios electrofisiológicos (EEF) para localizar vías anómalas responsables de arritmias, y suprimirlas mediante ablación con radiofrecuencia, son, al igual que muchos procedimientos intervencionistas, importados de la cardiología de adultos. Actualmente, se realizan en escolares y preferentemente en adolescentes.

En los menores de 15 kg el riesgo de complicaciones es notablemente más alto, en general relacionadas con la dosis de radiofrecuencia respecto de la superficie corporal. A pesar de que recientemente se están publicando series en las que mediante modificaciones del procedimiento estándar (catéteres de menor calibre, reducción del número y duración de las aplicaciones de radiofrecuencia, etc.) se comunican buenos resultados<sup>(29)</sup>, la mayoría de autores se inclinan por someter a EEF a esta población cuando presentan arritmias de alto riesgo y fallan todas las opciones farmacológicas<sup>(30)</sup>.

## CARDIOLOGÍA FETAL

Comenzó hace 25 años como un tema de investigación clínica. Actualmente constituye un capítulo importante dentro de la cardiología pediátrica, no sólo por la posibilidad de establecer el diagnóstico prenatal de la malformación, con las consiguientes recomendaciones a la familia y a los médicos que intervienen en el manejo de madre y niño, sino también por las posibilidades de tratamiento intraútero de la insuficiencia cardíaca fetal, arritmias o derrame pericardico, así como por el incipiente desarrollo de la cardiología intervencionista fetal, incluso de la cirugía<sup>(31)</sup>.

Se recomienda que en población de bajo riesgo se efectúe un examen cardíaco básico en la vigésima semana de gestación por el obstetra, y en la de alto ries-

go, se recomienda que sea el cardiólogo quien efectúe un estudio entre la duodécima y la decimocuarta semana y otro en la vigésima<sup>(32)</sup>.

El intervencionismo fetal se está realizando sobre todo en el síndrome de hipoplasia de cavidades izquierdas, malformación de extraordinaria gravedad con alto índice de mortalidad posnatal. Los resultados han sido dispares.

Algunos autores han efectuado angioplastia sobre un foramen oval restrictivo a fetos con esta patología, dado que esto ocasiona una hipertensión pulmonar muy severa que dificulta considerablemente el posoperatorio tras el nacimiento. Los resultados no fueron buenos porque no se consiguió una dilatación permanente del foramen<sup>(33)</sup>. Actualmente se están ensayando otros métodos de dilatación como el láser.

Por el contrario sí fueron buenos los resultados obtenidos por el grupo del Children Hospital de Boston, al realizar valvuloplastias aórticas a fetos con estenosis críticas, que acabarían desarrollando la hipoplasia del ventrículo izquierdo de no haberse corregido precozmente. De los 20 fetos en los que la efectuaron, lograron resolver la estenosis en 14, objetivando posteriormente un crecimiento adecuado del ventrículo izquierdo<sup>(34)</sup>.

Afortunadamente, ha quedado muy lejos la aseveración del profesor Lovett, referida al inicio del artículo. Actualmente, la cardiología pediátrica es una subespecialidad enormemente amplia, dinámica y muy tecnificada, pero ello no es óbice para continuar otorgando a la semiología clínica un papel preponderante para el óptimo manejo de nuestros enfermos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Marín-García J. Cardiología pediátrica en la era de la genómica. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (4): 331-6.
- Srivastava D. HAND proteins molecular mediators of cardiac development and congenital heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9: 11-8.
- Garg V, Kathiriyi IS, Barnes R, Schluterman MK, King IN, Butler CA, et al. GATA 4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX 5. *Nature* 2003; 424: 443-7.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN 11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 465-8.
- Anan R, Greve G, Thierfelder L, Watkins H, McKenna WJ, Solomon S, et al. Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994; 93: 280-5.
- Tshubata S, Bowles KR, Vatta M, Zintz C, Titus J, Muhonen L, et al. Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000; 106: 655-62.
- Zhang N, Martinink F, Tzall S, Hirschhorn R. Identification of a missense mutation in one allele of a patient with Pompe disease. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 635-45.
- Tein I. Carnitine transport: pathophysiology and metabolism of known molecular defect. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 147-69.
- Marín-García J, Goldenthal MJ. La mitocondria y el corazón. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 1293-310.
- Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutations and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107: 2227-32.
- Tomé MT. Enfermedades del miocardio como causa de muerte súbita en niños y adultos jóvenes: necesidad de reconocimiento y estrategia preventiva. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 197-99.
- Soongwang J, Durongpisitkul K, Nana A, Laohaprasittipom D, Kangkagate C, Punlee K, et al. Troponin T: A marker in the diagnosis of acute myocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 45-9.
- Cohen S, Springer C, Avital A, Perles Z, Rein AWT, Argaman Z. Péptido natriurético tipo procerebral aminoterminal: ¿cardiopatía o neumopatía en la dificultad respiratoria pediátrica? *Pediatrics (ed esp)* 2005; 59: 297-301.
- Santos J, Maya K. Temas de actualidad en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol* 2005; 5 (Suppl): 77A-89A.
- Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC, Broberg CS, Pantely GA, Pennell DJ. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adult with previous atrial redirection surgery for TGA. *Circulation* 2005; 111: 2091-98.
- Pérez J, Garrido E, Robles P, Olmedilla P, Bonet B. Angiografía coronaria mediante TAC multicorte. *An Pediatr* 2005; 62: 579-82.
- Rusconi P, Gómez-Marín O, Rossique-González M, Redha E, Marín JR, Long-Young M, et al. Carvedilol in

- children with cardiomyopathy: 3 years experience at a single institution. *J Heart Lung Transpl* 2004; 23: 832-8.
18. Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 2-22.
  19. Massura J, Gavora P, Podnar T. Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 505-7.
  20. Divekar A, Gaamangwe T, Shaik N, Raabe M, Ducas J. Cardiac perforation after device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1213-18.
  21. Fu YCh, Hijazi ZM, Amin Z, Radtke W, Cheatham JP, Bass J, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: Results of the US phase I trial (abstract). *Circulation* 2004; 110 III: 565.
  22. Thanapoulos BD, Rigby ML. Outcome of transcatheter closure of muscular ventricular septal defects with the Amplatzer ventricular septal defects occluder. *Heart* 2005; 91: 513-6.
  23. Herrador JA, Suárez de Lezo J, Pan M, Romero M, Segura J, Mesa D. Cierre percutáneo de comunicacion interventricular congénita mediante el dispositivo de Amplatz. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 510-14.
  24. Wang JK Hwang JJ, Chiang FT, Wu MH, Lin MT, Lee WL, et al. A strategic approach to transcatheter patent ductus: Gianturco coils for small-to-moderate ductus and Amplatzer duct occluder for large ductus. *Int J Cardiol* 2006; 106: 10-5.
  25. Santos de Soto J. *Valvuloplastia pulmonar transluminal percutánea en el niño. Seguimiento mediante eco-Doppler.* Tesis doctoral Universidad de Sevilla, noviembre 1989.
  26. Coserría JF. *Impacto clínico de la valvuloplastia aórtica percutánea en el niño.* Tesis doctoral Universidad de Sevilla, octubre 2006.
  27. Zabala JI, Cuenca V, Conejo L. Valvuloplastia y angioplastia en cardiopatías congénitas. *Rev And Cardiol* 2004; 40: 13-20.
  28. Moruno A, Santos J, Grueso J, Maya E, Gavilán JL, Descalzo A. Implantación de stents en cardiología pediátrica. Resultados iniciales. *An Pediatr* 2004; 60: 316-22.
  29. Blaufox AD, Paul T, Saul P. Radiofrequency catheter ablation in small children: relationship of complications to application dose. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 224-9.
  30. Blaufox AD, Félix G, Saul P. Radiofrequency catheter ablation in infant  $\leq 18$  months old: when is it done and how do they fare? Short-term data from the pediatric ablation registry. *Circulation* 2001; 104: 2803-8.
  31. Fesslova V, Villa L, Kustermann A. Long-term experience with prenatal diagnosis of cardiac anomalies in high-risk pregnancies in a tertiary center. *Ital Heart J* 2003; 4: 855-64.
  32. Bhat AH, Sahn DJ. Latest advances and topics in fetal echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 97-103.
  33. Marshall AC, Van der Velde ME, Tworetzky W, Gómez CA, Wilkins-Hang L, Benson CB, et al. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation* 2004; 110: 253-8.
  34. Tworetzky W, Wilkins-Hang L, Jennings RW, Van der Velde ME, Marshall AC, Marx GR, et al. Balloon dilatation of severe aortic stenosis in the fetus. Potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome. Candidate selection, technique and results of successful intervention. *Circulation* 2004; 110: 2125-31.