

Presentación clínica y evolución del isomerismo derecho

Clinical Presentation and Outcome of Right Isomerism

MARÍA V. LAFUENTE^{1,†}, CLAUDIA N. VILLALBA^{1,†}, MARIELA D. MOURATIAN¹, ALEJANDRA VILLA¹, ALBERTO SCIEGATA^{MTSAC, 2}, PABLO GARCÍA DELUCIS³, HORACIO CAPELLI^{MTSAC, 1}

RESUMEN

Introducción: El dextroisomerismo es una de las formas más complejas de cardiopatías congénitas. Los avances en el tratamiento médico y en los procedimientos quirúrgicos de los últimos años han permitido encarar el manejo de estos pacientes, no obstante lo cual el pronóstico sigue siendo incierto o poco satisfactorio.

Objetivo: Comunicar las características clínicas, conductas y resultados del dextroisomerismo en nuestra población hospitalaria.

Material y métodos: Estudio de diseño de cohorte retrospectivo realizado en el Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Entre 1997 y 2011 se identificaron 72 pacientes con una mediana de seguimiento de 5,1 años (rango 1-26 años).

Resultados: En el 91,7% la presentación fue neonatal, 66 pacientes con cianosis y 6 con insuficiencia cardíaca.

Las características anatómicas más frecuentes fueron válvula AV común (n = 56), obstrucción pulmonar (n = 67), conexión ventriculoarterial discordante (n = 44) y tipo doble salida (n = 27), aurícula única (n = 25), vena cava superior bilateral sin innominada (n = 30), anomalía total del retorno venoso pulmonar (ARVP) (n = 43), asplenia (n = 53).

Se detectaron anomalías extracardiáticas en 11 pacientes.

Al 76,38% se les indicó tratamiento quirúrgico, el estadio máximo alcanzado fue la cirugía paliativa en 14 pacientes, Glenn en 17, *bypass* de ventrículo subpulmonar (BPVP) en 23 y cirugía tipo ventrículo uno y medio en 1 paciente.

La mortalidad global fue del 39,45% (n = 28); para los diferentes procedimientos paliativos fue del 29%, para el estadio de Glenn del 29% y para el BPVP, del 21,76%.

En el análisis univariado, la mortalidad asociada con ARVP infradiaphragmática fue significativa (p = 0,02). Para el estadio de Glenn la mortalidad se relacionó con el Glenn bilateral (p = 0,04), mientras que para el BPVP no se identificó una causa determinada.

En los estadios de la cirugía univentricular desarrollaron estenosis de venas pulmonares 3 pacientes, colaterales aortopulmonares 4 pacientes y progresión a insuficiencia AV grave 2 pacientes.

Conclusiones: En la mayoría, la edad de presentación fue neonatal y con clínica de cianosis. En el dextroisomerismo, la fisiología univentricular es predominante. Se detectó un 15% de anomalías extracardiáticas. La mortalidad de los pacientes no quirúrgicos y con cirugía paliativa estuvo asociada con ARVP infradiaphragmática. En el estadio de Glenn, la mortalidad se relacionó con el tipo bilateral. Solamente un tercio de los pacientes pudieron alcanzar el estadio de BPVP. Los eventos en el seguimiento a mediano plazo en los pacientes en los estadios de Glenn y BPVP son frecuentes.

Palabras clave: Dextrocardia - Síndrome de heterotaxia - Cardiopatías congénitas

ABSTRACT

Background: Right isomerism is one of the most complex forms of congenital heart disease. Recent advances in medical treatment and surgical procedures have allowed addressing the management of these patients. Nevertheless, the prognosis remains uncertain or unsatisfactory.

Objective: The aim of this study was to report the clinical characteristics, management and outcomes of right isomerism in our hospital population.

Methods: This was a retrospective cohort design study conducted at Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Between 1997 and 2011, 72 patients with median follow-up of 5.1 years (1 and 26 years) were identified.

Results: In 91.7% of cases, patients were in the neonatal period, 66 patients with cyanosis and 6 patients with heart failure. The most frequent anatomic lesions were: common AV valve (n=56), pulmonary obstruction (n=67), ventriculoarterial discordance (n=44) and double outlet right ventricle (n=27), common atrium (n=25), bilateral superior vena cava without innominate vein (n=30), total anomalous pulmonary venous return (APVR) (n=43) and asplenia (n=53).

Extracardiac lesions were detected in 11 patients.

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:400-405. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i5.5434>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2015;83:385-387. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i5.7322>

Recibido: 14/12/2014 - Aceptado: 27/03/2015

Dirección para separatas: Dra. María Victoria Lafuente - Charcas 4091 - (1425) Buenos Aires - Tel. (011) 4831-1524 - e-mail: viquilafuente@yahoo.com.ar

Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

[†] Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología

² Servicio de Hemodinamia

³ Servicio de Cirugía Cardiovascular

Cardiovascular surgery was indicated in 76.38% of cases: The maximum stage achieved was palliative surgery in 14 patients, Glenn procedure in 17 patients, subpulmonary ventricular bypass (PVBP) in 23 patients and one and a half ventricular correction in 1 patient.

Overall mortality was 39.45% (n=28). Mortality for the different palliative procedures was 29%, for the Glenn stage, 29% and for PVBP 21.76%.

In the univariate analysis, a significant association was found between mortality and infradiaphragmatic APVR ($p=0.02$). Glenn stage mortality was related to bilateral Glenn procedure ($p=0.04$), whereas no related cause was identified for PVBP. In the univentricular stages of surgery, 3 patients developed pulmonary vein stenosis, 4 patients developed aortopulmonary collaterals, and 2 patients progressed to AV regurgitation.

Conclusions: The majority of cases presented in the neonatal period and with cyanosis characteristics. In right isomerism, univentricular physiology is predominant. Extracardiac anomalies were detected in 15% of cases. Mortality of non-surgical and palliative procedure cases was associated with infradiaphragmatic APVR. Glenn stage mortality was related to bilateral procedures. Only one third of patients could reach PVBP. Events in Glenn and PVBP midterm follow-up are frequent.

Key words: Dextrocardia - Heterotaxy Syndrome - Heart Defects, Congenital

Abreviaturas

ARVP	Anomalía del retorno venoso pulmonar	BPVP	Bypass de ventrículo subpulmonar
AV	Auriculoventricular		

INTRODUCCIÓN

El síndrome de heterotaxia se considera una de las cardiopatías de mayor complejidad. Su incidencia es de 1 cada 5.000/7.000 nacidos vivos con cardiopatías. (1)

Los isomerismos derecho e izquierdo se caracterizan por una amplia variedad de malformaciones cardíacas y extracardíacas que se originan por una alteración de la rotación axial izquierda-derecha durante el período temprano del desarrollo embrionario.

Las características anatómicas del dextroisomerismo son presencia de *situs* abdominal ambiguo, cardiopatías complejas, defectos auriculoventriculares (AV) con conexiones tipo ventrículo único y anomalías del bazo, habitualmente asplenia. El retorno venoso pulmonar en general es anormal, considerándose normal en los casos en donde las venas pulmonares drenan independientemente en la aurícula ubicada a la izquierda.

Los avances en el tratamiento médico y los procedimientos quirúrgicos en los últimos años han permitido encarar el manejo de estos pacientes tan complejos. Sin embargo, el pronóstico sigue siendo incierto o poco satisfactorio debido a que el síndrome se asocia con una combinación de problemas cardíacos complejos.

El objetivo de este trabajo es el de comunicar las características clínicas y la evolución del isomerismo derecho en nuestra población hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

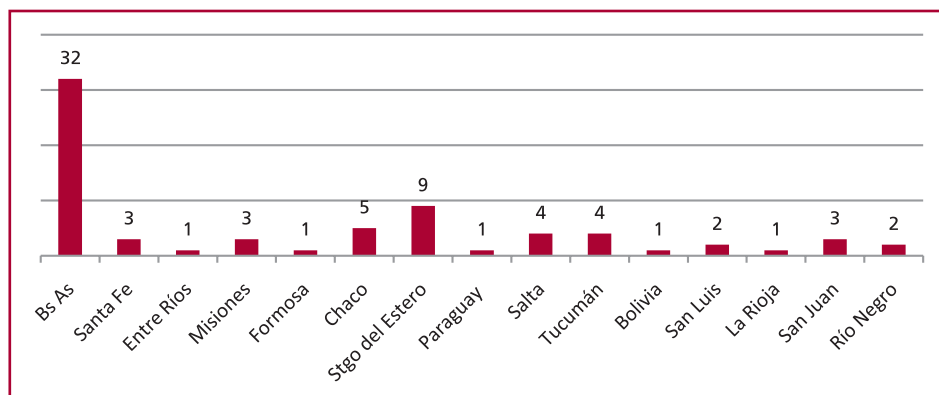
Estudio de diseño de cohorte retrospectivo que incluye 72 pacientes consecutivos con isomerismo derecho que concurren al Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" en el período 1997-2011, con un tiempo medio de seguimiento de 5,1 años (rango 1 y 26 años).

La distribución geográfica de los pacientes se grafica en la Figura 1, correspondiendo el 62,5% a la zona Centro y Litoral, el 12,5% al Noroeste y el 8,3% a Cuyo.

Todos los pacientes fueron evaluados en nuestra institución mediante examen físico, electrocardiograma, saturometría de pulso, telerradiografía de tórax, ecocardiografía Doppler color transtorácica, ecografía abdominal, cateterismo y en el último tiempo también con tomografía multicorte.

El diagnóstico de isomerismo auricular derecho se basó en los hallazgos radiográficos del patrón bronquial y la disposición hepática; con la ecografía abdominal se demostraron la yuxtaposición de la aorta abdominal y la vena cava inferior y las anomalías del bazo y con la ecocardiografía Doppler color transtorácica se realizaron el análisis segmentario secuencial y la descripción de las cardiopatías complejas (Figura 2), que se confirmaron posteriormente por cateterismo o tomografía multicorte y con la visualización directa en cirugía o en anatomía patológica.

Fig. 1. Procedencia de los pacientes.



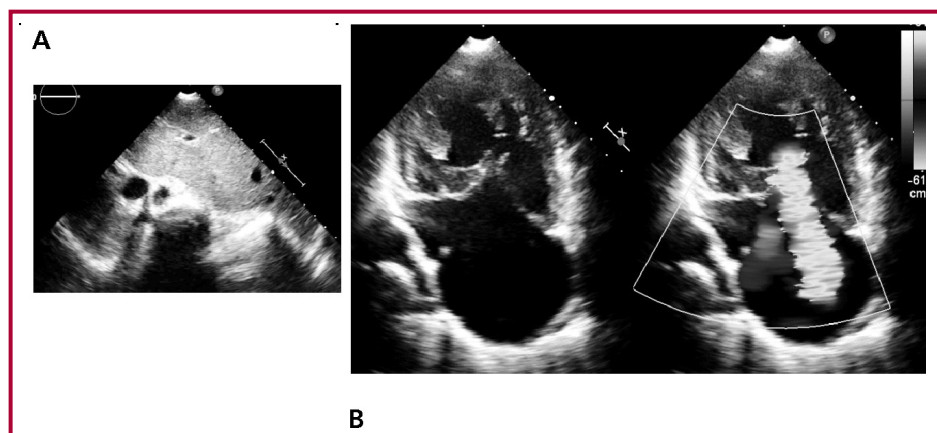


Fig. 2. Ecocardiograma Doppler color. **A.** *Situs* ambiguo, hígado en barra a la izquierda. **B.** Aurícula única, válvula auriculoventricular común, canal auriculoventricular no balanceado, insuficiencia grave de la válvula auriculoventricular.

Análisis estadístico

Para el almacenamiento de datos se utilizó el programa Microsoft Office Excel 2003. El análisis se realizó con el paquete estadístico del programa Statistix 8.0.

Para todas las variables se estableció la distribución de frecuencias y/o porcentajes en relación con el total de los casos y, de acuerdo con ello, los valores se expresaron como proporciones, media y desviación estándar o mediana. Para las proporciones se emplearon la prueba exacta de Fisher o la de chi cuadrado. Se consideró diferencia significativa una $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética Institucional.

RESULTADOS

Características clínicas

La manifestación clínica en el 91,7% de los pacientes se produjo en el período neonatal; la cianosis fue la forma predominante en 66 pacientes, mientras que solo 6 presentaron cuadro de insuficiencia cardíaca.

Características anatómicas

En el análisis segmentario secuencial, los hallazgos más frecuentes fueron: *situs* abdominal ambiguo en 54 pacientes, *inversus* en 12, *solitus* en 6, posición cardíaca en levocardia en 50 y dextrocardia en 20, conexión auriculoventricular tipo válvula AV común en 56 y con válvula AV única en 5, obstrucción al flujo pulmonar en 67 (estenosis pulmonar en 42, atresia pulmonar en 25), coartación de la aorta en 2, conexión ventriculoarterial tipo doble salida en 27 y transposición en 44, aurícula única en 25, vena cava superior única en 26, y bilateral sin innominada en 30 pacientes.

El retorno venoso pulmonar fue anómalo en 45 pacientes, que fue total en 43 pacientes (supracardíaco en 22, cardíaco en 11, infradiaphragmático en 7 y mixto en 3) y parcial en 2 pacientes; en los restantes 27 pacientes fue normal y dos de estos tenían estenosis de las venas pulmonares. Se describieron anomalías del retorno venoso pulmonar (ARVP) obstructivas en 14 casos (31%).

Las venas hepáticas eran normales en 65 pacientes.

Presentaron asplenia 53 pacientes, bazo hipoplásico en un caso. Se describió hígado en barra en 52 pacientes.

Anomalías extracardíacas

Se detectaron anomalías extracardíacas en 11 pacientes (15%): fístula traqueoesofágica en 2 pacientes, atresia intestinal en 1, malformaciones esqueléticas en 2, fisura alveolopalatina en 1, macrocefalia en 2, síndrome genético (deleción del cromosoma 22q11) en 1, retraso madurativo en 1 e hipotiroidismo en 1 paciente.

Indicaciones de cirugía cardiovascular

Se indicó tratamiento quirúrgico en el 76,38% (55/72) y el 23,6% se consideró sin chances quirúrgicas. La vía univentricular se indicó en 54 pacientes y solo uno pudo llegar a la corrección tipo ventrículo uno y medio.

Sin tratamiento quirúrgico

No se consideraron candidatos quirúrgicos 15 pacientes (22,2%), de los cuales 14 tenían ARVP total (infradiaphragmática 5, supracardíaca 3, cardíaca 4, mixta 2), obstructiva en 9 casos. Las otras causas que condicionaron la indicación fueron variadas; entre las que se pudieron registrar de las historias clínicas se describen: crisis de hipertensión pulmonar, interrupción del arco aórtico, hipoplasia de ramas pulmonares, muy bajo peso, colaterales aortopulmonares múltiples, daño neurológico y derivación tardía.

De estos pacientes no tratados, 12 fallecieron a una edad media de 7 días y 3 pacientes regresaron a su lugar de origen sin que se pudiera confirmar su evolución posterior.

No se realizaron procedimientos quirúrgicos en 2 pacientes, uno derivado a los 12 años con evolución natural de la cardiopatía, con fisiología univentricular y mala anatomía pulmonar, con insuficiencia AV moderada a grave y otro al que a los 18 meses se le indicó anastomosis de Glenn y no concurre a turno quirúrgico programado y se pierde en el seguimiento.

Procedimientos paliativos

Los pacientes identificados con cirugías paliativas fueron 14, de los cuales 7 tenían ARVP (supracardíaca 3, infracardíaca 1, cardíaca 2, mixta 1).

Se realizaron anastomosis sistémico-pulmonares ($n = 10$), corrección de anomalía asociando una anastomosis sistémico-pulmonar ($n = 3$) y cerclaje pulmonar ($n = 1$).

Fallecieron en el posquirúrgico inmediato 5 pacientes, mientras que 8 pacientes se perdieron en el seguimiento.

Vía univentricular

Se consideraron candidatos para la vía univentricular 40 pacientes.

Glenn

En 17 pacientes se alcanzó el estadio de Glenn a una edad mediana de 15 meses; 5 (29%) fallecieron en el posquirúrgico inmediato.

Los 5 pacientes que fallecieron en el posquirúrgico inmediato tuvieron Glenn bilateral ($p = 0,04$). Las causas de mortalidad posquirúrgica inmediata fueron bajo gasto, falla multiorgánica, desarrollo de estenosis de vena pulmonar en ARVP mixta y en 1 paciente compromiso isquémico por múltiples estenosis de la coronaria izquierda dominante (Tabla 1).

De los 12 pacientes que sobrevivieron, a 4 se les contraindicó completar el *bypass* de ventrículo subpulmonar (BPVP) total: por desarrollo de estenosis de venas pulmonares en 2 pacientes, mala anatomía pulmonar e insuficiencia grave de la válvula AV en 1, hipertensión pulmonar y presión de fin de diástole elevada en otro. Hubo 4 pacientes con pérdida de seguimiento y los 4 restantes están en espera de BPVP total.

Bypass de ventrículo subpulmonar

Alcanzaron el estadio de BPVP 23 pacientes, a una edad media de 58 meses, con una mortalidad posquirúrgica inmediata del 21,76% ($n = 6$).

Las causas de mortalidad posquirúrgica inmediata fue multifactorial: presiones en límite superior, dificultad anatómica (punta del corazón del mismo lado que la vena cava inferior), desarrollo de estenosis de venas pulmonares, colaterales aortopulmonares, entre otras (Tabla 2).

Los eventos alejados fueron frecuentes y se presentaron en 13 pacientes (72%), arritmias en 5 pacientes (taquicardia paroxística supraventricular en 4, enfer-

Tabla 1. Características de los pacientes fallecidos en el posquirúrgico inmediato de Glenn

Paciente	Datos hemodinámicos	Cirugía	Causa de mortalidad
1	API (14) -APD (18) VU-10 Saturación: 75%	Glenn bilateral + ARVP supracardíaca	Mala función ventricular Cateterismo: coronaria izquierda dominante con estenosis múltiples
2	AP (19) VU-8 Saturación: 70%	Glenn bilateral	Bajo gasto - Derrame Parálisis diafragmática
3	AP (18) VU-10 Saturación: 78%	Glenn bilateral + ARVP mixta	Bajo gasto Cateterismo: estenosis de vena pulmonar inferior
4	AP (12) VU-10 Saturación: 80%	Glenn bilateral	Desconocida: fallece al mes posalta
5	Glenn (13) VU-11 Saturación: 81%	Glenn bilateral + ARVP supracardíaca	Falla multisistémica

API: Arteria pulmonar izquierda. APD: Arteria pulmonar derecha. AP: Arteria pulmonar. VU: Ventrículo único. Anomalía del retorno venoso pulmonar.

Tabla 2. Características de los pacientes fallecidos en el posquirúrgico inmediato del *bypass* de ventrículo subpulmonar

Paciente	Glenn	PFDVU	Dificultad anatómica	Hallazgos posquirúrgicos
1	16	9		Estenosis de venas pulmonares Trombo
2	8	10		Lesión cerebral
3	7	10	Sí	
4	19	8		Estenosis Glenn- aneurisma de vena cava superior derecha Trombosis de innominada
5	15	10		Sangrado de vías aéreas Colaterales aortopulmonares
6	13	11	Sí	

PFDVU: Presión de fin de diástole ventrículo único.

medad del nódulo sinusal que requirió colocación de marcapasos en 1) y trombos en 3 pacientes. Se reoperaron 2 pacientes (uno con parálisis diafragmática y el otro con enfermedad del nódulo sinusal que desarrolló trombos en el conducto e insuficiencia de la válvula AV).

Durante el seguimiento se realizaron 10 cateterismos intervencionistas en 7 pacientes. La solicitud del cateterismo en la mayoría de los casos fue por cianosis y en un caso por hemoptisis. Las indicaciones y los diferentes procedimientos se detallan en la Tabla 3.

Durante el seguimiento 1 paciente falleció al año posquirúrgico por causas desconocidas.

Corrección tipo ventrículo uno y medio

Un solo caso se evaluó para corrección tipo ventrículo uno y medio. Se trató de un paciente con Glenn previo a quien se le realizó septación ventricular con tunelización de la aorta al ventrículo izquierdo, corrección de anomalía del retorno venoso supracardiaco, conexión de ventrículo derecho-arteria pulmonar con homoinjerto pulmonar y plástica de la válvula tricúspide; evoluciona con disfunción ventricular y se encuentra en clase funcional II-III, con medicación cardiológica.

Mortalidad

La mortalidad total de la presente serie fue del 39,45% (n = 28). La mortalidad quirúrgica fue del 29% (n = 16).

En el análisis univariado, la mortalidad de los pacientes no quirúrgicos y con cirugía paliativa estuvo asociada con ARVP infradiafragmática (p = 0,02).

Para el estadio de Glenn, la mortalidad se relacionó con el Glenn bilateral (p = 0,04), mientras que para el BPVP total se debió a diferentes causas.

DISCUSIÓN

Esta serie clínica reúne un número significativo de pacientes con dextroisomerismo y es la primera comunicación de nuestra experiencia hospitalaria.

La forma de presentación clínica, la complejidad de las anomalías cardíacas y la asociación con malformaciones extracardiacas fueron similares a las descriptas por otros autores. (2, 3)

En una primera etapa, los isomerismos que tenían ARVP obstructiva no se trataron debido a los resultados desalentadores de la evolución posquirúrgica referidos por Hashmi y colaboradores; (2) luego se inició la experiencia del abordaje terapéutico de estos pacientes, aunque la mortalidad posquirúrgica inmediata del 29% sigue siendo alta, en coincidencia con lo hallado en la bibliografía. (3, 4)

La corrección univentricular fue la opción para casi todos los pacientes, hubo pérdida en el seguimiento, mortalidad interestadio y quirúrgica alta, al igual que lo comunicado en otros estudios. (5) La mortalidad para el estadio de Glenn fue elevada, llegando al 29% en los pacientes con dextroisomerismo, mientras que para otras variantes anatómicas es inferior al 3,9% en nuestro centro. (6)

Los eventos a mediano y a largo plazos del BPVP total en los pacientes con síndrome de heterotaxia constituyen uno de los desafíos más complejos para los que encaran el seguimiento de estos pacientes; (7, 8) en nuestra serie, el 72% de los pacientes presentó complicaciones.

Las arritmias supraventriculares son frecuentes en los pacientes con dextroisomerismo; en algunas series llega hasta el 28%. (3, 9) También se describen casos de bloqueo AV, aunque este último evento no se encontró en nuestro grupo.

Los resultados de la corrección tipo biventricular en el dextroisomerismo son desalentadores, y así lo comunican varios autores y algunos recomiendan la paliación univentricular o el trasplante cardíaco para estos pacientes. (2, 10-12)

La mortalidad asociada con la ARVP también se describió en otras publicaciones. (2, 4)

El diagnóstico prenatal y los estudios genéticos no se consideraron en este trabajo como sí se hizo en otros estudios publicados. (1, 3, 12)

Casos	Indicación	Tipo de cateterismo intervencionista
1	Cianosis	Cierre de fenestración Embolización de cuatro colaterales aortopulmonares
2	Cianosis	Cierre de fenestración
3	Cianosis Estenosis de conducto extracardiaco	Cierre de conexión de venas suprahepáticas con dispositivo Amplatzer Stent en conducto extracardiaco
4	Cianosis Cortocircuito residual	Cierre de fenestración Stent en conducto
5	Cianosis	Embolización de colateral venovenosa + oclusión de flujo anterógrado pulmonar con dispositivo Amplatzer + angioplastia con stent en rama pulmonar izquierda
6	Cianosis	Cierre de fenestración
7	Hemoptisis	Embolización de tres colaterales aortopulmonares

Tabla 3. Indicaciones y tipo de cateterismo intervencionista

Limitaciones

Nuestro trabajo presenta las limitaciones de un estudio retrospectivo.

Los pacientes de nuestra serie cuentan con recursos que no son ideales y a las oportunidades de diagnóstico, tratamiento y seguimiento se interponen las dificultades geográficas, culturales y económicas; sin embargo, se les brindó todas las opciones disponibles y la pérdida de seguimiento está dada por las condiciones antes referidas y también por la evolución natural y alejada de la cardiopatía.

El diagnóstico prenatal es un área en desarrollo, mientras que los estudios genéticos no están implementados en nuestro medio y es un aspecto para considerar en el futuro.

CONCLUSIONES

El dextroisomerismo es una de las formas más complejas de cardiopatía congénita, en donde la fisiología univentricular es predominante.

La mortalidad inicial se relacionó con la variante de ARVP infradiafragmática.

En el estadio de Glenn, la mortalidad se relacionó con el tipo bilateral.

Solamente un tercio de los pacientes con fisiología univentricular pudo alcanzar el estadio de BPVP total, con una mortalidad posquirúrgica inmediata de causa multifactorial.

Los eventos adversos en el seguimiento a mediano plazo en los pacientes en estadio de Glenn y BPVP total son frecuentes.

El manejo de los pacientes con heterotaxias continúa siendo un desafío dentro del grupo de los que presentan cardiopatías complejas.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Shiraishi I, Ichikawa H. Human heterotaxy syndrome– from molecular genetics to clinical features, management, and prognosis. *Circ J* 2012;76:2066-75. <http://doi.org/4xb>
2. Hashmi A, Abu-Sulaiman R, McCrindle BW, Smallhorn JF, Williams WG, Freedom RM. Management and outcomes of right atrial isomerism: a 26-year experience. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1120-6. <http://doi.org/fnc6tt>
3. Eronen MP, Aittomäki KA, Kajantie EO, Sairanen HI, Pesonen EJ. The outcome of patients with right atrial isomerism is poor. *Pediatr Cardiol* 2013;34:302-7. <http://doi.org/4xc>
4. Yun TJ, Al-Radi OO, Adatia I, Caldarone CA, Coles JG, Williams WG, et al. Contemporary management of right atrial isomerism: effect of evolving therapeutic strategies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1108-13. <http://doi.org/cjgwm7>
5. Song J, Kang I, Huh J, Lee O, Kim G, Jun T, Yang J. Interstage mortality for functional single ventricle with heterotaxy syndrome: a retrospective study of the clinical experience of a single tertiary center. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:93. <http://doi.org/4xd>
6. Becerra V, Moreno G, Althabe M, Lenz A, Magliola R, Martin A, et al. *Arch Cardiol Mex* 2013;83:88-92. <http://doi.org/f2ggdx>
7. Bartz PJ, Driscoll DJ, Dearani JA, Puga FJ, Danielson GK, O'Leary PW, et al. Early and late results of the modified Fontan operation for heterotaxy syndrome 30 years of experience in 142 patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2301-5. <http://doi.org/ffk5r7>
8. Ohuchi H, Kagisaki K, Miyazaki A, Kitano M, Yazaki S, Sakaguchi H, et al. Impact of the evolution of the Fontan operation on early and late mortality: A single-center experience of 405 patients over 3 decades. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1457-66. <http://doi.org/crj633>
9. Wu M, Wang J, Lin J, Lai L, Lue H, Young M, et al. Supraventricular tachycardia in patients with right atrial isomerism. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:273-9. <http://doi.org/bhd8zp>
10. Azakie A, Merklinger SL, Williams WG, Van Arsdel GS, Coles JG, Adatia I. Improving outcomes of the Fontan operation in children with atrial isomerism and heterotaxy syndromes. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1636-40. <http://doi.org/b5gbww>
11. Stamm C, Friehs I, Duebener LF, Zurakowski D, Mayer JE Jr, Jonas RA, et al. Improving results of the modified Fontan operation in patients with heterotaxy syndrome. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1967-77. <http://doi.org/dbhck7>
12. Lim J, McCrindle BW, Smallhorn JF, Golding F, Caldarone C, Taketazu M, et al. Clinical features, management, and outcome of children with fetal and postnatal diagnoses of isomerism syndromes. *Circulation* 2005;112:2454-61. <http://doi.org/cn39wq>