

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Cardiopatías congénitas hasta la etapa neonatal. Aspectos clínicos y epidemiológicos

Congenital heart disease until the neonatal stage. Clinical and epidemiological aspects

**Dra. Tania Quesada Quesada<sup>1</sup>**  
**Dra. C Maribel Navarro Ruíz<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Neonatología. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales", Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: [maribelnr@hmmg.vcl.sld.cu](mailto:maribelnr@hmmg.vcl.sld.cu)

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Neonatología. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales", Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: [maribelnr@hmmg.vcl.sld.cu](mailto:maribelnr@hmmg.vcl.sld.cu)

## RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica de las cardiopatías congénitas hasta la etapa neonatal con el objetivo de caracterizar algunos aspectos clínicos y epidemiológicos: el concepto, la clasificación clínico-práctica, la incidencia, las causas de las cardiopatías congénitas, la clasificación -se tienen en cuenta el mecanismo genético y molecular invocado-, las características relevantes del período crítico del desarrollo embrionario del aparato cardiovascular, el diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas, los avances en el control genético de la morfogénesis del corazón, el estado actual y las perspectivas del diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas en Cuba, así como algunos aspectos del seguimiento de los neonatos con cardiopatías congénitas. Las cardiopatías congénitas tienen una amplia representación en la clínica pediátrica y, en la actualidad, son motivo muy frecuente de debate en la bibliografía médica mundial, con especial atención a su etiología, pues en el 90% de los casos se desconoce su patogenia. A pesar de los recientes y grandes progresos conjugados de la Biología molecular y la Embriología experimental la causa de las anomalías cardíacas, en muchos casos, es una interrogante y numerosos aspectos son controvertidos, por lo que su investigación constituye un reto permanente. Las cardiopatías congénitas son un problema de salud pues la mayoría de las malformaciones cardiovasculares diagnosticadas en la etapa neonatal son defectos graves que causan la muerte antes del primer año de vida. Se han producido importantes avances en el diagnóstico por imágenes de las cardiopatías congénitas, pero en los próximos años los avances no solo deben estar encaminados a la búsqueda de factores asociados a su etiología y orientados a su prevención, sino también al tratamiento prenatal, que debe intensificarse con la intervención quirúrgica cardíaca en el feto. La Cardiología

intervencionista y la intervención quirúrgica cardíaca tienen gran impacto terapéutico, por lo que la revisión bibliográfica tiene una contribución científica y social.

**Palabras clave:** cardiopatías congénitas, recién nacido, factores epidemiológicos, diagnóstico clínico

## ABSTRACT

It was performed a literature review of neonatal congenital heart disease until the neonatal stage in order to characterize some clinical and epidemiological aspects: the concept, the clinical- practical classification, the incidence, the causes of congenital heart disease, the classification all of them take into account the genetic and molecular mechanism invoked, the relevant characteristics of the critical period of embryonic development of the cardiovascular system, prenatal diagnosis of congenital heart disease, advances in the genetic control of morphogenesis of the heart, the current state and prospects of prenatal diagnosis of congenital heart disease in Cuba, as well as some aspects of monitoring of infants with congenital heart disease. Congenital heart disease have a broad representation in the pediatric clinic, and today, are very frequent subject of debate in the world medical literature, with special attention to their causes, as in 90% of cases the pathogenesis is unknown. Despite the recent great progress conjugates and molecular biology and experimental embryology cause cardiac abnormalities, in many cases, is a question and many aspects are controversial, so their research is an ongoing challenge. Congenital heart disease is a health problem because most cardiovascular malformations diagnosed in the neonatal period are serious defects that cause death before the first birthday. There have been significant advances in diagnostic imaging of congenital heart disease, but in the years progress should not only be aimed at finding factors associated with the etiology and directed to prevention, but also the prenatal treatment, which should intensified with cardiac surgery in the fetus. Interventional Cardiology and cardiac surgery have great therapeutic impact, so the literature review is a scientific and social contribution.

**Key words:** congenital heart disease, infant newborn, epidemiologic factors, clinical diagnosis

### Concepto

Las cardiopatías congénitas (CC) son todas las malformaciones cardíacas que están presentes en el momento del nacimiento y que se producen como consecuencia de alteraciones en la organogénesis.<sup>1-8</sup> Suelen ser producidas por alteraciones de una estructura normal en el proceso embrionario y por falta de crecimiento de esa estructura más allá de alguna fase temprana del desarrollo embrionario o fetal; a su vez, los patrones aberrantes del flujo, creados por el defecto anatómico, influyen en el desarrollo estructural y funcional del resto de la circulación.<sup>9</sup>

### Clasificación

La clasificación constituye un reto de difícil solución, se opta aquí por la sencillez que conjuga los aspectos clínico-prácticos y se toman como base las situaciones sindrómicas para un mejor seguimiento clínico.<sup>10</sup>

Clasificación clínico-práctica de las cardiopatías congénitas:

I-Acianóticas: con plétora: están los cortocircuitos a nivel venoso, nivel auricular, nivel ventricular y nivel arterial; sin plétora: se encuentran las estenosis pulmonar, aórtica y de coartación.

II-Cianóticas: con plétora: los cortocircuitos mixtos; con isquemia: los cortocircuitos mixtos con estenosis pulmonar.

Del neonato

I-Con insuficiencia cardíaca: con plétora: se incluyen los cortocircuitos arterio-venosos; con éxtasis: la hipoplasia izquierda, la concirculación mixta y la coartación aórtica (CoAo).

II-Con cianosis: con plétora: la transposición de los grandes vasos (TGV); con isquemia: la atresia pulmonar y la estenosis pulmonar.

Existen otras clasificaciones que pueden ser consideradas, por ejemplo, la que clasifica las cardiopatías congénitas en críticas, potencialmente críticas y no críticas. Otra clasificación las distribuye en cardiopatías congénitas acianóticas (con flujo pulmonar normal o disminuido, con flujo pulmonar aumentado) y cardiopatías congénitas cianóticas (con flujo pulmonar disminuido sin cardiomegalia, con flujo pulmonar aumentado con cardiomegalia, con flujo pulmonar disminuido con cardiomegalia). El registro cubano de malformaciones congénitas las clasifica en simples y complejas.

### **Incidencia**

Se estima en ocho de cada 1 000 RN (recién nacidos) vivos;<sup>11,12</sup> esta cifra no incluye la válvula aórtica bicúspide no estenótica, el prolapso mitral, ni los conductos arteriosos persistentes de los recién nacidos pretérminos. Según la Asociación estadounidense del corazón aproximadamente 35 000 bebés nacen cada año con algún tipo de malformación congénita cardíaca; la CC es responsable de más muertes en el primer año de vida que cualquier otro defecto de nacimiento.<sup>13,14</sup>

En España se producen aproximadamente 483 000 nacimientos anuales, por lo que alrededor de 4 000 niños nacen con una malformación cardíaca;<sup>15,16</sup> en Uruguay solamente las CC representan unos 450 nuevos pacientes cada año<sup>16</sup> y en Chile entre 2 500 y 3 000 niños nacen cada año con CC.<sup>16</sup> En un estudio realizado en Londres para evaluar recurrencias de CC en 6 640 mujeres se observó un promedio de 5.7% de recurrencia.<sup>16</sup> Actualmente hay dificultad para establecer motivos de prevalencias en nacidos: si se lleva a cabo un programa de diagnóstico prenatal las cifras de malformados en nacidos vivos (NV) disminuye de forma importante con respecto a los lugares donde no se efectúa; además, dependen de la eficacia del diagnóstico prenatal. Para resolver estas dicotomías se introdujo el concepto de prevalencia ajustada al término por Martina Cornell,<sup>17</sup> lo que evita que al informar prevalencias en NV se llegue a falsas conclusiones. En Cuba el Registro Cubano de Malformaciones congénitas (RECUMAC) publicó una prevalencia ajustada al término de 2.4 por mil en 2012;<sup>18</sup> en una investigación realizada en Villa Clara se informó una prevalencia en NV de 3.9 por mil en 2010.<sup>19</sup>

En 2006 el RECUMAC informó, a través del Centro Internacional que informa las enfermedades y defectos congénitos (CLEARINGHOUSE),<sup>20</sup> en la TGV una prevalencia de 1.39 por 10 000 nacidos, en la tetralogía de Fallot de 1.47, en la hipoplasia de cavidades izquierdas de 1.31 y en la CoAo de 0.33.

### **Causas de las cardiopatías congénitas**

Se desconocen las causas de las CC en un gran número de casos, aunque existen evidencias de que la herencia desempeña un papel decisivo en un 8% de los

afectados y los teratógenos están involucrados en solo del uno al 2% de ellos. La génesis del 90% restante es multifactorial; es decir, existe una predisposición hereditaria, dada por varios genes afectados más un desencadenador ambiental, que al actuar sobre un individuo susceptible favorece la expresión del genoma dañado.<sup>5,14,21</sup>

### **Causas genéticas**

Entre los factores genéticos la mayoría son multifactoriales (85-90%), también se presentan cromosomopatías numéricas y estructurales (5-8%), cambios monogénicos (3-5%) y mitocondriales y síndromes de genes contiguos.<sup>16</sup>

### **Anomalías cromosómicas y cardiopatías congénitas**

Los recién nacidos con cromosomopatías y algunos síndromes genéticos concentran una alta tasa de CC. De un cinco a un 8% de todos los RN con defectos congénitos del corazón tienen una anomalía cromosómica.<sup>16</sup>

Entre estas anomalías se encuentran el síndrome de Down -el 40% de los recién nacidos con este síndrome presentan malformaciones cardiovasculares, las más frecuentes son la comunicación interventricular (CIV), el defecto de septación aurículo-ventricular (canal AV) y la persistencia del conducto arterioso (PCA)-, la trisomía 18 -el 85% presentan CC, las más frecuentes son la CIV, la tetralogía de Fallot y la displasia nodular poli valvular-, la trisomía 13 -el 80% presenta CC, las más frecuentes son la CIV, la comunicación aurículo-ventricular (AV), la PCA, la tetralogía de Fallot y la displasia nodular valvular- y el síndrome de Turner -el 35% presenta CC, las más frecuentes son la CIV, la comunicación interauricular (CIA), la CoAo, la hipoplasia de cavidades izquierdas (HCI) y la válvula aórtica bicúspide-.<sup>22,23</sup>

Otras cromosomopatías también se asocian a las CC son el síndrome de Cri-du-chat (maullido del gato) y el síndrome de Wolf-Hirschhorn.<sup>22</sup>

### **Defectos del gen único y de las cardiopatías congénitas**

Se estima que hay alrededor de 50 000 genes en los 46 cromosomas de cada célula del cuerpo. Los síndromes genéticos que se asocian con una mayor incidencia a defectos cardíacos son el síndrome de Marfan -el 95% presenta CC, las más frecuentes son la raíz aórtica dilatada y los aneurismas de la aorta-, el síndrome de Noonan (del 50-80% presentan CC, las más frecuentes son la CIA, la estenosis valvular pulmonar, la estenosis de las arterias pulmonares y la miocardiopatía hipertrófica), el síndrome de Holt-Oram (el 90% presenta CC, las más frecuentes son la CIA, la CIV y el bloqueo AV), la esclerosis tuberosa -las malformaciones cardíacas más frecuentes son los rabdomiomas del corazón y se asocia a insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte súbita- y la displasia condroectodérmica -las malformaciones cardiovasculares más frecuentes son las dilataciones ventriculares-.<sup>22</sup>

Otros: los síndromes de Smith-Lemli-Opitz, de Ellis-Van-Creveld, de Apert, de Simpson-Golabi-Behmel, el cardiofaciocutáneo, el Costello, el LEOPARD, el MCH, el EP y enfermedades como la mucopolisacaridosis, la miocardiopatía hipertrófica familiar y la neurofibromatosis.<sup>22</sup>

### **Síndromes por microdelecciones y cardiopatías congénitas**

Síndrome de DiGeorge: se asocia más frecuentemente a la interrupción del arco aórtico, del arco aórtico a la derecha, del tronco arterioso común y de la tetralogía de Fallot.

Síndrome velocardiofacial: el 100% presenta CC, las más frecuentes son las anomalías del arco aórtico (a la derecha, doble, interrupción del arco aórtico), la CIV, la atresia pulmonar, la estenosis pulmonar y la tetralogía de Fallot.

Síndrome de Williams: el 100% presenta CC, las más habituales son la estenosis aórtica (EAo) supra valvular, la estenosis pulmonar periférica, la hipoplasia aórtica y la CoAo, entre otras).<sup>22</sup>

### **Causas mitocondriales y cardiopatías congénitas**

Son un grupo relativamente pequeño de enfermedades causadas por la alteración del pequeño cromosoma citoplasmático mitocondrial: la enfermedad de Kerns Sayre (debilidad muscular, daño cerebeloso y anomalías cardiovasculares).<sup>22</sup>

### **Factores multifactoriales y cardiopatías congénitas**

Debidas a una combinación de múltiples causas genéticas y ambientales. Son las más importantes y constituyen la mayoría de las causas de las CC, en ellas está presente la variación genotípica subyacente, suele haber predisposición para un defecto particular, el efecto fenotípico se produce cuando el nivel de predisposición genotípica y ambiental marcan un umbral a partir del que se expresa el defecto y a mayor severidad del defecto corresponde un genotipo más afectado. En la mayoría de los casos se trata de la interacción de factores ambientales sobre un terreno genéticamente predispuesto: de la quinta a la sexta semana de la vida intrauterina se producen los cambios principales en el tubo cardíaco primitivo, que es muy sensible a diferentes noxas patógenas.<sup>22</sup>

### **Otros factores de riesgo genético**

Los antecedentes de cromosomopatías,<sup>22</sup> los antecedentes de anomalías extracardíacas<sup>17</sup> y la consanguinidad parental.<sup>17</sup>

### **Causas ambientales y cardiopatías congénitas**

Entre los factores ambientales, también múltiples, se citan:

**Factores biológicos:** edad materna avanzada y madre adolescente,<sup>9</sup> edad paterna avanzada,<sup>9</sup> enfermedades maternas infecciosas en el primer trimestre del embarazo -virales: rubeola (descrita por primera vez por Gregg en 1941), citomegalovirus, sarampión, influenza, coxsackie B y otras virosis inespecíficas; bacterianas (no se conoce bien si las infecciones bacterianas se asocian de alguna forma con las CC, algunos autores la relacionan)<sup>9</sup> y parasitarias (toxoplasmosis),<sup>9</sup> enfermedades maternas no infecciosas -diabetes mellitus (el hijo de madre diabética presenta ocho veces más riesgo de cardiopatías congénitas), que se asocia con mayor frecuencia a CIV y miocardiopatía hipertrófica-,<sup>9</sup> incompatibilidad sanguínea materno-fetal (Rh/ABO),<sup>9</sup> asma bronquial,<sup>9,16</sup> epilepsia,<sup>9,16</sup> colagenosis,<sup>9,16</sup> hipertensión arterial crónica,<sup>9,16</sup> alteraciones de la tiroides,<sup>9,16</sup> anemia,<sup>9</sup> antecedentes de aborto,<sup>9</sup> malnutrición materna (bajo peso y sobrepeso)<sup>24</sup> e infertilidad (no está claramente demostrada su relación con las CC; no obstante, se informa en algunos trabajos).<sup>9</sup>

**Factores químicos:** exposición a sustancias químicas o metales tóxicos<sup>16</sup> y a drogas y teratógenos: anticonvulsivantes, ácido retinoico, litio, alcohol, ácido valproico, esteroideo dependiente, propiltiuracilo, fenitoína, progesterona, warfarina, hipervitaminosis, levotiroxina, ácido acetyl salicílico, indometacina, antibióticos, antihipertensivos, clomifeno, tabletas anticonceptivas y anestesia.<sup>24,25</sup>

**Factores físicos:** radiaciones,<sup>26</sup> hipertermia,<sup>26</sup> gestación múltiple<sup>15</sup> y dispositivo intrauterino (DIU).<sup>16</sup>

**Factores de riesgo por hábitos tóxicos:** hábito de fumar, ingestión de bebidas alcohólicas y hábito de tomar café.<sup>9,27</sup>

Ejemplos de síndromes del ambiente prenatal que cursan con cardiopatías congénitas: síndrome fetal alcohólico (se asocia con defectos septales), embriopatía por ácido retinoico (defectos conotruncuales, TGV, tetralogía de

Fallot, doble emergencia del ventrículo derecho -DEVD- y tronco arterioso común) e ingestión de litio (enfermedad de Ebstein).

### **Mecanismos genéticos de las cardiopatías congénitas<sup>28</sup>**

La clasificación que se presenta a continuación constituye una aproximación a lo que pudieran considerarse campos o zonas de desarrollo cardiovascular y establece nexos entre la morfogénesis cardíaca, la genética y la clínica e integra los mecanismos morfogenéticos básicos y su expresión clínica con los avances moleculares en este campo.

### **Clasificación de las cardiopatías congénitas de acuerdo con el mecanismo genético y molecular**

#### **I-Anomalías de la migración del ectomesénquima**

- **Posición anómala del cojinete troncoconal:** TGV
- **Defectos de los arcos branquiales:** interrupción del arco aórtico de tipo B, doble arco aórtico, arco aórtico derecho con imagen en espejo de los vasos e hipoplasia del arco aórtico.
- **Defectos de septación troncoconal:** tetralogía de Fallot, atresia pulmonar con CIV, ventana aorto-pulmonar, CIV sub aórtica o infundibular, tronco arterioso común, ventrículo derecho con doble salida e hipoplasia del tronco de la arteria pulmonar.

#### **II- Anomalías del flujo hemático intracardiaco izquierdo o derecho:** CIV perimembranosa (PM)

**Izquierdo:** válvula aórtica bicúspide, estenosis aórtica valvular, CoAo, interrupción del arco aórtico tipo A, HCI, estenosis mitral y atresia mitral.

**Derecho:** válvula pulmonar bicúspide, estenosis pulmonar valvular, CIA ostium secundum, hipoplasia de las cavidades derechas (HCD), estenosis valvular tricuspídea y atresia tricuspídea.

#### **III- Anomalías de la matriz extracelular:**

- Defectos del cojinete endocárdico: canal AV, CIA ostium primum y CIV de entrada.
- Defectos cardíacos que modifican las propiedades adhesivas o de migración de las células embrionarias mesodérmicas: displasia valvular: aórtica, pulmonar, tricúspide y mitral.
- Transformación del epitelio mesenquimatoso en las almohadillas endocárdicas: atresia pulmonar con septum interventricular intacto.

**IV- Anomalías en la muerte celular:** anomalía de Ebstein, CIV muscular (CIV M), persistencia de la vena cava superior izquierda (PVCSI) y persistencia de la vena cava inferior izquierda (PVCII).

**V- Crecimiento direccional anómalo:** cor triatum, atrium ventricular común, CIA seno venoso, drenaje anómalo de venas pulmonares, origen anómalo de la subclavia derecha y ausencia de vena cava inferior.

**VI- Anomalías del situs:** heterotaxia, situs inversus y dextrocardia.

**VII- No clasificadas:** acárdico, PCA y otros tipos de cardiopatías.

### **1.6 Período crítico del desarrollo embrionario del aparato cardiovascular. Características generales**

Gran parte del desarrollo cardíaco acaece entre la segunda y la octava semanas de la vida embrionaria y consiste en una serie compleja de transformaciones. Entre la segunda y la tercera semanas se forma un tubo cardíaco vertical, el corazón comienza a adquirir forma a partir de este tubo para constituir el bulbo arterial, el ventrículo primitivo, la aurícula primitiva y el seno venoso. En la quinta semana se forma el tronco arterioso y el seno venoso forma dos astas en las que desemboca gran cantidad de la sangre venosa y se inicia la división

interna mediante la formación de tabiques. Entre la sexta y la octava semanas un tabique divide el conducto atrioventricular común y se forman las válvulas tricúspide y mitral, el conducto auricular se divide por el septum primum, este tabique presenta dos orificios: el inferior u ostium primum, que desaparece, y el superior (futuro agujero oval), de las crestas endocárdicas se desarrolla el tabique del bulbo arterial y se divide el tronco arterioso en los troncos aórtico y pulmonar. Entre la sexta y la octava semanas se desarrollan las válvulas aórtica y pulmonar y los vasos aferentes y eferentes del corazón. En la tercera semana comienzan a formarse seis pares de arcos aórticos: el tercero, cuarto y sexto arcos participan en el desarrollo de los vasos permanentes y los otros desaparecen, el tercer arco forma la porción ascendente de la aorta y el cuarto arco derecho el tronco braquiocefálico y la primera porción de la arteria subclavia derecha, las arterias pulmonares se forman por el sexto par de arcos; el lado derecho del sexto arco (arteria pulmonar derecha) se separa de la aorta mientras que el izquierdo continúa unido para establecer la comunicación entre la arteria pulmonar izquierda y la aorta (conducto arterioso). El asta izquierda pierde sus conexiones y se transforma en el seno coronario, el asta derecha forma las porciones terminales de las venas cavas inferior y superior.

En la octava semana embrionaria la forma externa del corazón, la estructura interna y el sistema vascular están completos. Pueden producirse errores del desarrollo entre la segunda y la octava semanas, por eso la importancia de la valoración de la exposición a riesgos en esta etapa del embarazo para realizar un correcto diagnóstico prenatal.<sup>29,30</sup>

### **Diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas.**

#### **Ecocardiografía fetal. Importancia y actualidad**

No cabe duda de que uno de los capítulos más interesantes, desconocidos y con un futuro prospectivo mayor en el campo de la ecografía fetal es el estudio de la anatomía y la fisiología del corazón y de los grandes vasos. Con el eco procedente de las estructuras sólidas del corazón se obtiene información sobre la forma y la estructura cardíaca que se representa en los estudios en modo M y 2D. Con el sonido reflejado por los eritrocitos que circulan por su interior se reconstruye la imagen Doppler, que ayuda a valorar mejor los aspectos funcionales.<sup>31</sup>

La ecocardiografía prenatal contribuye a definir la anatomía y la función del corazón fetal y a identificar sus defectos congénitos, ayuda a determinar el sitio y la ruta del parto en caso de severas anomalías cardíacas, ha logrado aumentar la habilidad para proporcionar mejor consejo genético -que incluye la interrupción del embarazo-, permite la sofisticada monitorización de las arritmias cardíacas y es imprescindible en la intervención quirúrgica fetal.

El ultrasonido obstétrico a las 22 semanas de gestación no es suficiente, en ocasiones, para descartar totalmente una anomalía compleja del corazón fetal porque puede dar un falso negativo, como la tetralogía de Fallot y otras anomalías de difícil diagnóstico en etapas tempranas, debido a las características anatómicas y de la circulación del corazón fetal; por tanto, en relación con el diagnóstico posnatal, se acepta la posibilidad de orientarlo en un alto número de casos y utilizar los métodos de examen físico y exámenes complementarios habituales o el estudio hemodinámico si es necesario.<sup>32,33</sup>

#### **Ecocardiografía Doppler fetal**

La ecocardiografía Doppler se usa para estudiar la fisiología cardiovascular fetal a nivel cardíaco, umbilical y placentario y es de mucha utilidad en la evaluación de las cardiopatías congénitas.<sup>34,35</sup> La ecocardiografía fetal es un procedimiento

diagnóstico ultrasonográfico de tercer nivel; se conoce también como ecocardiografía el examen ultrasonográfico de nivel primario o secundario, en el que se realiza una evaluación del corazón fetal con menos detalles (visión de cuatro cámaras y tractos de salida).<sup>36-38</sup>

Tradicionalmente se ha propuesto reservar el estudio ecocardiográfico a pacientes de alto riesgo;<sup>39,40</sup> sin embargo, para algunos autores, existen fetos con diagnóstico de cardiopatía que presentan pocas evidencias de riesgo.<sup>34,41-43</sup>

La visión de cuatro cámaras se ha relacionado con un alto valor predictivo negativo. Un estudio prospectivo de cohorte concluyó que la visión de cuatro cámaras y tractos de salida realizada en una población de bajo riesgo tenía una sensibilidad muy por debajo que aquella obtenida por la ecocardiografía "detallada" en una población de alto riesgo (14.3% versus 62.5%).<sup>44</sup>

### **Otras técnicas diagnósticas en las cardiopatías congénitas. Actualidad**

De los avances diagnósticos en las cardiopatías congénitas se exponen los progresos en el diagnóstico por imagen referente a la ecocardiografía tridimensional, la resonancia magnética y la tomografía axial computadorizada.<sup>44</sup>

#### **Diagnóstico por la imagen**

Los avances y las novedades en el campo del diagnóstico por la imagen en las CC se refieren, sobre todo, a la ecocardiografía tridimensional (3D), la resonancia magnética nuclear y la tomografía axial computadorizada.<sup>45,46</sup>

La aparición en la escena clínica de la ecocardiografía 3D en tiempo real ha dado lugar a diferentes trabajos que valoran la fiabilidad del método desde el feto hasta el adulto.<sup>46</sup>

Se cree que en los próximos años esta técnica constituirá una auténtica revolución en el estudio y el tratamiento de las cardiopatías congénitas. La resonancia magnética tiene importantes ventajas para evaluar las CC pues no requiere radiación ionizante y la tomografía axial computadorizada por su rápida adquisición de imágenes y la capacidad de obtener gran volumen de datos.<sup>45</sup>

La Cardiología fetal comenzó hace más de 25 años como un tema de investigación clínica en el feto y en la actualidad constituye un capítulo importante dentro de la Cardiología con la detección y el diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas. Se asiste hoy al tratamiento farmacológico materno fetal de la insuficiencia cardíaca y de las arritmias en el feto junto al incipiente desarrollo de la Cardiología intervencionista y la intervención quirúrgica cardíaca.<sup>45</sup>

Actualmente, la Cardiología fetal tiene cuatro objetivos:<sup>41,45,46</sup> establecer un diagnóstico completo, comprender la fisiología fetal, ofrecer un tratamiento efectivo y predecir el pronóstico fetal y el neonatal.

Se han publicado diversos artículos relacionados con los grandes avances en Cardiología fetal para conocer el potencial de progresión de una lesión con vistas al pronóstico y la conducta prenatal y neonatal, el diagnóstico de las arritmias asociadas a enfermedades de la válvula tricúspide, los tumores y las miocardiopatías, el diagnóstico de bloqueo AV que se asocia a lesiones estructurales y el diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva en el feto que puede deberse a una anomalía estructural. Se han publicado unas guías para valorar la insuficiencia cardíaca en el feto y su pronóstico basadas en el progreso de la ecocardiografía fetal mediante la valoración del tamaño cardíaco, la hidropesía, el Doppler venoso y arterial y la disfunción miocárdica.<sup>46</sup>

Así como la ecocardiografía 2D-Doppler evolucionó la imagen cardíaca fetal, la introducción de la ecocardiografía 3D y 4D (imagen tridimensional en movimiento) probablemente revolucionará la imagen cardíaca fetal en los



próximos 20 años.<sup>47</sup> En cuanto al impacto logrado hasta hoy por el diagnóstico prenatal de las CC la mayoría de los estudios comunica una mejoría en la morbilidad, la mortalidad y en las condiciones preoperatorias del neonato; otros no encuentran mejoría estadísticamente valorable.<sup>45</sup>

Es probable que en los próximos años los avances en el tratamiento prenatal se intensifiquen. Hasta ahora, la detección prenatal y el diagnóstico de las CC ha tenido un impacto pequeño en el curso prenatal de la cardiopatía. En algunos centros seleccionados se ha llevado a cabo la valvuloplastia pulmonar y aórtica en el feto para prevenir el desarrollo de hipoplasia ventricular. La intervención quirúrgica cardíaca en el feto, con o sin exteriorización del corazón, todavía lucha con el problema de la inducción inadvertida de parto en el postoperatorio y el nacimiento prematuro, por lo que permanece todavía como un tema de investigación.<sup>45,48</sup>

### **Avances en el control genético de la morfogénesis del corazón.**<sup>44,45</sup>

En los últimos cinco años los progresos en Genética y Biología molecular relacionados con las cardiopatías congénitas han sido espectaculares debido a los adelantos técnicos producidos en la secuenciación del genoma humano. La aproximación molecular al origen de las CC ha conducido a una modificación de conceptos del desarrollo del corazón embrionario, así como a un mejor análisis de las formas familiares y los riesgos de recurrencia. Los avances genéticos se producen no solo en las cardiopatías congénitas, sino también en las miocardiopatías y las arritmias. Continúan las publicaciones sobre las mutaciones en la familia de los T-box genes, factores de transcripción que regulan programas específicos de expresión genética en el desarrollo cardíaco. Está demostrado que las mutaciones en TBX5 causan el síndrome de Holt-Oram. Se describen mutaciones de TBX5 en tejidos de pacientes con CIA y canal AV pero no en pacientes con CIV. Mutaciones en el gen NKX2 se han descrito en familias con bloqueos AV y defectos estructurales como la CIA y la tetralogía de Fallot. Se describen nuevas mutaciones en el NKX2 en tejidos de pacientes con diferentes cardiopatías congénitas y se comprueba, de nuevo, su asociación con los defectos estructurales cardíacos, aunque los mecanismos moleculares no están clarificados. Se ha demostrado la implicación del gen TBX1 en el síndrome de delección del cromosoma 22q11 y se destaca la descripción de la alteración de una región de 6.4cM en el cromosoma 11.p15 en la miocardiopatía familiar; estos hallazgos confirman la heterogeneidad de esta enfermedad. La identificación de los genes causantes de esta afección permitirá un pesquiasaje genético y ayudará a comprender la morfogenia miocárdica. Igualmente se ha identificado un nuevo síndrome de microdelección del cromosoma 1q21 que afectaría, al menos, a siete genes ligados a cardiopatías congénitas con perfil clínico variable que tienen en común la obstrucción del arco aórtico.<sup>45</sup>

Control genético de la morfogénesis de las válvulas cardíacas: división inicial del canal AV: en respuesta a una acción inductiva ejercida por el miocardio subyacente algunas células procedentes de dos áreas circunscritas del endocardio pierden su carácter epitelial y se transforman en células mesenquimatosas -solo responden las células de la región AV y el tracto de salida proximal-; las células endocárdicas auriculares y ventriculares no pierden su carácter epitelial.<sup>45</sup> El corazón primitivo está segmentado desde el punto de vista molecular. Los segmentos del endocardio que experimentan transformación mesenquimatosas expresan el gen Msx-1 y los otros no lo hacen. Las células endocárdicas contienen la molécula de adhesión celular N-CAM en su superficie y aquellas que se transforman en mesénquima disminuyen la producción de N-

CAM; esto facilita su conversión en células móviles. Poco antes de la transformación de estas células endocárdicas en mesénquima aparecen en la gelatina cardíaca unas partículas de 20-50nm de diámetro que son producidas por el miocardio subyacente y denominadas adherones que contienen un complejo de proteoglicano, fibronectina y varias proteínas; una de estas proteínas, la ES-30, también se expresa en otros tejidos. Se prevén nuevos avances en la Genética molecular, el diagnóstico molecular y las tecnologías transgénicas y de células madres, así como las previsiones futuras en estos campos, tanto en la investigación como en las aplicaciones clínicas, llamada la nueva era de la genómica.<sup>45</sup>

### **Estado actual y perspectiva del diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas en Cuba**

Desde el año 1959 el estado cubano ha brindado una atención priorizada al sector de la salud; la meta seguida por la Organización Mundial de la Salud de garantizar "salud para todos en el año 2000" Cuba ya la había alcanzado mucho antes de que finalizara el siglo y los indicadores de salud logrados la sitúan entre los países de mejores resultados en esta esfera a escala mundial.

El sistema de salud cubano ofrece servicios a la población de forma universal y gratuita mediante una infraestructura organizada y estructurada en tres niveles de atención que funcionan como una red nacional de servicios que se ha desarrollado y, con ellos, el campo de la Perinatología. El Programa nacional de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos fue iniciado en Cuba a inicios de la década de los 80 como parte del Programa de atención a la salud materno-infantil. Desde los inicios se estableció un subprograma para el diagnóstico prenatal de defectos congénitos por ultrasonido que comenzó en 1980. Se elaboró un manual de normas y procedimientos<sup>49</sup> que constituye una guía de buenas prácticas para la realización de ultrasonidos genéticos en el país, con calidad científica y ética, y que incluye estudios ultrasonográficos que comprenden el subprograma para el diagnóstico prenatal de defectos congénitos según el tipo de examen, la edad gestacional y los niveles de atención. Marcheco B. ha publicado varios artículos<sup>50</sup> sobre la Genética médica en Cuba en los que se refiere al ultrasonido del primer trimestre del embarazo.

### **Seguimiento de los neonatos con cardiopatías congénitas**

La cuarta parte de las cardiopatías congénitas que comienzan en la etapa neonatal son críticas, y en su mayoría ductus dependiente, y deben ser remitidas adecuadamente hacia el nivel terciario para realizar la intervención quirúrgica cardiovascular correctora o paliativa o para realizar el cateterismo intervencionista que corresponda, con el fin de preservar la vida del neonato. No es necesario establecer el diagnóstico específico de estas, sino el reconocimiento y el traslado oportuno del paciente en condiciones adecuadas. Las exploraciones clínicas, ecográficas y hemodinámicas, junto con discusiones ponderadas, constituyen un preámbulo casi tan importante como la intervención misma. Los criterios suelen basarse en el tipo y el grado de la lesión, la edad y el peso del paciente y los síntomas y las condiciones hemodinámicas. En la actualidad prácticamente todas las cardiopatías congénitas son tributarias de alguna actitud médico-quirúrgica. La terapéutica de las CC obliga a considerar diversos aspectos: médicos, quirúrgicos, críticos y generales, entre otros. Las normas generales de tratamiento son comunes para todos los niños con cardiopatías congénitas y el tratamiento básico depende del tipo de cardiopatía. En el mundo existen esquemas de atención para el RN con sospecha o diagnóstico de

cardiopatías congénitas; en Cuba, en el año 1997, se estableció el Primer Consenso Nacional de Neonatología, que se actualizó en el año 2011, y donde está protocolizado el enfoque diagnóstico de las cardiopatías congénitas y se detalla la conducta ante un neonato con sospecha de cardiopatía congénita crítica, con insuficiencia cardíaca o con hipoxemia.

### **Consideraciones generales**

Las cardiopatías congénitas tienen una amplia representación en la clínica pediátrica y, en la actualidad, son motivo de debate muy frecuente en la bibliografía médica mundial, con especial atención a la etiología, pues es desconocida su patogenia en un 90% de los casos.

Existen numerosos estudios epidemiológicos con variable consistencia en la literatura para factores de riesgo y diversos informes de teratógenos potenciales de utilidad para la prevención y por lo que los estudios epidemiológicos mantienen su interés.

A pesar de los recientes y grandes progresos conjugados de la Biología molecular y la Embriología experimental la causa de las anomalías cardíacas, en muchos casos, es una interrogante, y numerosos aspectos son controvertidos. Pese al progreso científico numerosos defectos permanecen sin estar adscritos a una etiología conocida, por lo que constituye un reto permanente a la investigación.

Las cardiopatías congénitas son un problema de salud porque la mayoría de las malformaciones cardiovasculares diagnosticadas en la etapa neonatal son defectos graves que causan la muerte antes del primer año de vida.

Se han producido importantes avances en el diagnóstico por imágenes de las cardiopatías congénitas. Teniendo en cuenta la complejidad de su etiopatogenia se considera que en los próximos años los avances no solo deben estar encaminados a la búsqueda de factores asociados a su etiología y orientados a su prevención, sino también al tratamiento prenatal, que debe intensificarse con la intervención quirúrgica cardíaca en el feto, la Cardiología intervencionista y la Cirugía cardíaca con mayores impactos terapéuticos.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Cardiopatías congénitas. MedLine Plus, enciclopedia médica [Internet]. 2013 [actualizado 11 May 2013; citado 27 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001114.htm>
2. Actualidades en el tratamiento quirúrgico de las cardiopatías congénitas. Rev Mex Pediatr. 2010 Sep-Oct; 77(5): 214-23.
3. Buendía Hernández A, Calderón Colmenero J. Aspectos de interés en las cardiopatías congénitas. Optimización de recursos, estudio y manejo. Arch Cardiol Méx. 2010 Abr-jun; 80(2): 65-6.
4. Centro de información cardiovascular. Anatomía del corazón [Internet]. Estados Unidos: Texas HeartInstitit; Cop 1996-2013 [actualizado 3 Ago 2012; citado 30 Feb 2013]. Disponible en: [http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Anatomy\\_Esp/anato\\_sp.cfm](http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Anatomy_Esp/anato_sp.cfm)
5. Personal médico de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). MedLine Plus [Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2011 [citado 8 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007241.htm>
6. Abu-Rustum RS, Daou L, Abu-Rustum SE. Role of ultrasonography in early gestation in the diagnosis of congenital heart disease. J Ultrasound Med. 2010; 29: 817-21

7. Moran A, Odden M. Tendencias de la mortalidad en España y Estados Unidos: ¿una carrera cuesta abajo o cuesta arriba en el siglo XXI? Rev Esp Cardiol. 2012;65:1069-71.
8. Fundación Española del Corazón. Tipos de cardiopatías congénitas [Internet]. España: FEC; © 2012 [actualizado 18 Sep 2012; citado 20 Jun 2010]. Disponible en: <http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedadescardiovasculares/cardiopatias-congenitas/tipos-de-cardiopatias-congenitas.html>
9. Información sobre la cardiopatía congénita de la válvula pulmonar [Internet]. España: Medtronic Ibérica S. A; 2010 [actualizado 22 Sep 2010; citado 20 Jun 2010]. Disponible en: <http://www.medtronic.es/su-salud/cardiopatia-congenita/index.htm>
10. Kliegman R. Cardiopatía pediátrica. En: Nelson. Tratado de Pediatría I. Vol 17. 19 ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
11. Suárez MA, Palmero Ponce EG, Mustelier Cajigal NI, Muga Hernández JA, Pomo González M. Factores epidemiológicos asociados a las cardiopatías congénitas en el Área del Policlínico Centro de la ciudad de Sancti Spiritus. Gac Méd Espirituana [Internet]. 2008 [citado 3 Feb 2012];10(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.10.%281%29\\_05/p5.html](http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.10.%281%29_05/p5.html)
12. Dolk H, Loane M, Garne E. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality. Circulation. 2011 Mar 1;123(8):841-9.
13. Navarro Ruiz M, Herrera Martínez M. Mortalidad infantil por cardiopatías congénitas en un período de nueve años en Villa Clara. Medicent Electrón [Internet]. 2013 [citado 2 May 2013];17(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://medicentroajs.vcl.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/1428>
14. Espinosa C. Enfermedades del corazón [Internet]. España: About.com; © 2013 [citado 21 Dic 2013]. Disponible en: <http://enfermedadescorazon.about.com/b/2012/12/11/cardiopatias-congenitas-sintomas-diagnostico-y-tratamiento.htm>
15. Las cardiopatías congénitas y la mortalidad infantil. Rev Argent Cardiol. 2010;78(2):190-2.
16. Cardiopatía congénita [Internet]. Washington: Wikipedia, la enciclopedia libre; 2013 [actualizado 25 Oct 2013; citado 2 Jun 2014]. Disponible en: [http://es.wikipedia.org/wiki/Cardiopat%C3%ADa\\_cong%C3%A9nita](http://es.wikipedia.org/wiki/Cardiopat%C3%ADa_cong%C3%A9nita)
17. Cornel MC. Common language for measures of occurrence of congenital anomalies and genetic diseases: Incidence or birth prevalence. Community Genet. 1999;2(4):162-4.
18. Pérez Mateo MT. Registro cubano de malformaciones congénitas (RECUMAC). La Habana: Centro Nacional de Genética Médica; 2010.
19. Navarro Ruíz M. Comportamiento de las cardiopatías congénitas en un quinquenio. Medicent Electrón [Internet]. 2010 [citado 3 Jul 2012];12(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://medicentroajs.vcl.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/469>
20. Harris J, Bower C, Yamanaka M. Congenital malformations. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) [Internet]. Atlanta: World Health Organization; 2010 [citado 5 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2009.pdf>
21. Ecocardiografía fetal. MedLine Plus [Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2012 [citado 20 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007340.htm>
22. de León Ojeda NE, Pérez Mateo MT, Estévez Perera A, García García A, García Martínez D. Defectos cardiovasculares congénitos en niños cubanos con síndrome Down Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2008 [citado 9 Ago 2010];2(1):22-7. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n1/rcgc02108%20.htm>

23. Cuidados Intensivos pediátricos. Cardiopatías congénitas. En: Principios de Urgencias emergencias y cuidados críticos [Internet]. España: SAMIUC; 2010. [citado 9 Ago 2010]. Disponible en: <http://tratado.uninet.edu/c120402.html>
24. González Trujillo ML, Margarita Torres Clúa A, Rodríguez Zorrilla L, Larrondo Castañeda BE, González Rodríguez R. Díaz Martínez M. Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas. *Medicentro Electrón* [Internet]. 2011 [citado 20 Sep 2012]; 15(3): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/pdf/Sumario/ano%202011/v15n3a11/002factores111revisado.pdf>
25. Naranjo ICh Guerra Chang E, Yane Calderón M, Rubio, PR, Pérez Torga JE, Pérez Felpeto R. Repercusión del embarazo en gestantes con diagnóstico de cardiopatía congénita. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2012 Apr-Jun; 38(2): 170-81.
26. University of Maryland Medical Center. Cardiopatías congénitas. Overview [Internet]. Baltimore: UMMC; © 2012 [citado 3 Dic 2012]. Disponible en: [http://www.umm.edu/esp\\_ency/article/001114.htm](http://www.umm.edu/esp_ency/article/001114.htm)
27. El vino y la salud cardíaca. *MedLine Plus* [Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2012 [citado 4 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001963.htm>
28. Huang JB, Liu YL, Sun Pi, Lu XD, Du M, Fan XM. Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Fetal Pediatr Pathol*. 2010; 29(5): 359-72.
29. Sadler TW. *Lagman Embriología Médica*. 8va ed. Colombia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
30. Moore K, Persaud T. Circulación fetal y neonatal. En: *Embriología clínica, el desarrollo del ser humano*. 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2010. p. 368-75.
31. El tratamiento para la cardiopatía congénita [Internet]. Madrid: Medtronic Ibérica, S.A; © 2013 [citado 8 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.medtronic.es/salud/cardiopatia-congenita/tratamiento/index.htm>
32. McBrien A, Sands A, Craig B, Donan J, Casey F. Impact of a regional training program in fetal echocardiography for sonographers on the antenatal detection of major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 36: 279-84.
33. García C, Savío A, García C, Serrano A, Sarnoza F, Arencibia FJ, et al. Hemitronco izquierdo y arco aórtico derecho en el feto, presentación de un caso. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2011; 40(4): 171-3.
34. Volpe P, Tuo G, De Robertis V, Campobasso G, Marasini M, Tempesta A, et al. Fetal interrupted aortic arch: 2D-4D echocardiography, associations and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 35: 302-9. doi: 10.1002/uog.7530.
35. Khanderia BJ. Non invasive imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 45(Suppl B): 187-9.
36. Lee W, Riggs T, Amula V, Tsimis M, Cutler N, Bronsteen R, et al. Fetal echocardiography: z-score reference ranges for a large patient population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 35: 28-34.
37. Morin L, Lim K. Ultrasound in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Jun; 33(6): 643-56.
38. García Guevara C, Arencibia Faife J, Hernández Martínez Y, Crespo del Río A, García Morejón C, Savío Benavides A. Valor de la vista ecocardiográfica de los tres vasos en el pesquiasaje de cardiopatías congénitas. *Rev Cubana Genet Comunit* [Internet]. 2010 [citado 27 Abr 2012]; 4(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n1/rcgc020110.pdf>
39. García GC, Savío BA, García MC, Arencibia FJ, Hernández MY, Hernández AB. Anomalías de la cruz del corazón. Su importancia en el diagnóstico ecocardiográfico prenatal de las cardiopatías. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2010; 39(4): 264-7.
40. Gómez O, Bennasar M, Crispi F, Marimon E, Martínez JM. Protocolo ecocardiografía fetal [Internet]. 2014 [citado 15 Feb 2014]. Disponible en: [http://www.medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia\\_fetal/ecocardiografia%20fetal.pdf](http://www.medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_fetal/ecocardiografia%20fetal.pdf)

41. Rogers L, Li J, Liu L, Balluz R, Rychik J, Ge S. Advances in fetal echocardiography: early imaging, three/four dimensional imaging, and role of fetal echocardiography in guiding early postnatal management of congenital heart disease. *Echocardiography*. 2013 Apr; 30(4): 428-38. doi: 10.1111/echo.12211.
42. Valderrama P, Hernández I. Concordancia entre ecocardiografía prenatal y postnatal en pacientes con cardiopatías congénitas: hospital de niños Dr. Roberto del río. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2010; 75(4): 234-9.
43. Finch Ana D. La importancia de la ecocardiografía fetal en la detección y el manejo de las malformaciones cardíacas congénitas. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59(Supl 3): 23-8.
44. Gotsch F, Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Erez O, Hassan S, et al. Prenatal diagnosis of truncus arteriosus using multiplanar display in 3D ultrasonography. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23: 297-307.
45. Santos de Soto J. Temas de actualización en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol*. 2008; Supl 5: 77-89.
46. Botto LD, Correa A. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Prog Pediatr Cardiol*. 2003; 18: 111-21.
47. Cuadros M, Llanos A, Cuadros A, Villegas R. Ecografía 4D para el diagnóstico de malformaciones congénitas. *Progr Obstet Ginecol*. 2010 Jul; 53(7): 267-72.
48. Williams GD, Cohen RS. Perioperative management of low birth weight infants for open-heart surgery. *Pediatric Anaesth*. 2011 May; 21(5): 538-3.
49. Detección prenatal de defectos congénitos por ultrasonido genético. Manual de normas y procedimientos. La Habana: Centro Nacional de Genética Médica; 2012.
50. Marcheco B. Cubas National Medical Genetics Program. *MEDICC REVIEW*. 2009; 11(1): 11-3.

Recibido: 16-12-13

Aprobado: 22-5-14

**Tania Quesada Quesada.** Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales". Avenida 26 de Julio. Reparto Escambray. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)(42)272245. Correo electrónico: [maribelnr@hmmg.vcl.sld.cu](mailto:maribelnr@hmmg.vcl.sld.cu)