

De la embriogénesis a la prevención de cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural y de pared abdominal

From embryogenesis to the prevention of congenital cardiopathies, defects of the neural tube and the abdominal wall

Dra. Grecia Martínez Leyva, Dra. María Elena Blanco Pereira, Dra. Yasmín Rodríguez Acosta, Dra. Lorayne Enríquez Domínguez, Dra. Iriilia Marrero Delgado

Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Los defectos congénitos constituyen una causa importante de mortalidad infantil y discapacidad. Las cardiopatías y los defectos del tubo neural y de la pared abdominal son de los más frecuentes.

Objetivo: sistematizar los referentes teóricos sobre la embriogénesis y la epidemiología de estas anomalías del desarrollo, que contribuyan a la capacitación de médicos y estudiantes como promotores de salud.

Materiales y Métodos: se realizó la revisión de 32 artículos científicos, búsqueda en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed, en las bases de datos Medline Complete, Pubmed Central, Clinical Key, Scielo regional y Scielo Cuba. La búsqueda se realizó entre los meses de octubre de 2014 y febrero de 2015, y quedó limitada a los últimos 8 años.

Resultados: los defectos cardiacos se producen por fallas en la embriogénesis, entre la quinta y décima semanas de embarazo; los del tubo neural en la tercera y cuarta semana de embarazo y los de pared anterior entre la cuarta y la duodécima semana de embarazo. La etiología obedece a factores genéticos, ambientales y multifactoriales, y el riesgo de recurrencia depende de la causa. Existen tres niveles de prevención: preconcepcional, prenatal y postnatal.

Conclusiones: el más importante es el preconcepcional, pues es el más eficaz, humano y económico.

Palabras clave: cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural, defectos de pared abdominal, embriogénesis, epidemiología, prevención.

ABSTRACT

Background: congenital defects are an important cause of infantile mortality and disability. Cardiopathies and defects of the neural tube and the abdominal wall are among the most frequent ones.

Aim: systematizing theoretical referents on embryogenesis and epidemiology of these developmental anomalies, to contribute to physicians' and students' training as health promoters.

Materials and methods: 32 scientific articles were reviewed, searching in the Health Virtual Library of Infomed, in the databases Medline Complete, Pubmed Central, Clinical Key, regional Scielo and Scielo Cuba. The search was made from October 2014 to February 2015, and was restricted to the last 8 years.

Outcomes: heart defects are produced by failures in embryogenesis, between the fifth and the seventh weeks of pregnancy; the neural tube ones, between the third and fourth weeks of pregnancy, and the ones of the front wall, between the fourth and the twelfth weeks of pregnancy. Etiology is due to genetic, environmental and multifactorable reasons; the recurrence risk depends on the cause. There are three prevention levels: pre-conceptual, prenatal and postnatal.

Conclusions: the most important level is the pre-conceptual one, because it is the most efficacious, human and economic.

Key words: congenital cardiopathies, neural tube defects, abdominal wall defects, embryogenesis, epidemiology, prevention.

INTRODUCCIÓN

El nacimiento de un niño sano es un acontecimiento feliz que tradicionalmente se celebra, sin embargo, para muchas familias la reproducción puede ser sombría, con morbimortalidad para el producto de la concepción, la madre o ambos.⁽¹⁾

Desde épocas remotas, las malformaciones congénitas han impresionado y conmovido a la humanidad. En la actualidad constituyen una causa frecuente de mortalidad infantil durante el primer año de vida, discapacidad física y psíquica para quienes la padecen, con nefasto impacto para la familia, la comunidad y el país.^(2,3)

Saddler TW,⁽⁴⁾ considera defecto congénito, malformación congénita y anomalía congénita como sinónimos para definir trastornos estructurales, de la conducta, funcionales y metabólicos presentes en el recién nacido. La Organización Mundial de la Salud (OMS) adiciona a este concepto la alternativa de que sea interno o externo, familiar o esporádico, hereditario o no, único o múltiple, y resultante de una embriogénesis defectuosa.⁽³⁾

A pesar de los adelantos en la Teratología, es difícil determinar con exactitud la etiología de muchos defectos congénitos. No obstante, se acepta que 16 % son de naturaleza genética, 10 % ambiental, 26 % multifactorial, 1 % asociado a la gemelaridad y 46 % restante desconocida.⁽⁴⁾ Por tanto, corresponde a la comunidad médica la tarea impostergable de identificar factores incógnitos y el trazo de estrategias preventivas eficaces.

Toda política salubrista en el campo de los defectos congénitos debe encaminarse a lograr la prevención preconcepcional, cuyo objetivo es evitar los factores de riesgo. Sin embargo, los resultados obtenidos son limitados por la complicada etiología de muchos defectos frecuentes como las cardiopatías congénitas (CC), defectos del tubo neural (DTN) y de pared abdominal (DPA), y porque existen barreras bien identificadas como: escasa cultura de planificación del embarazo, falta de conocimiento y percepción de riesgo de defectos congénitos en la población, control preconcepcional deficiente, captación de embarazos en avanzado período de vulnerabilidad y pobre labor de promoción y educación para la salud.^(1,5,6)

Problema científico: ¿cuál es el momento de máxima vulnerabilidad de la embriogénesis para el desarrollo de cardiopatías, defectos del tubo neural y de pared abdominal, y cuáles los factores de riesgo relacionados a su expresión fenotípica?

Objetivo: Sistematizar los referentes teóricos sobre la embriogénesis y la epidemiología de las cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural y de pared abdominal, que contribuyan a la capacitación de médicos y estudiantes como promotores de salud, en función de la prevención preconcepcional de estos defectos del desarrollo humano.

MATERIALES Y MÉTODOS

La revisión de bibliografía actualizada se realizó mediante una búsqueda en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed en las bases de datos Medline Complete, Pubmed Central, Clinical Key, Scielo regional y Scielo Cuba, así como cuatro libros de las especialidades Embriología Médica y Clínica, Ultrasonografía Diagnóstica Fetal, Obstetricia y Ginecológica y Genética Médica. Se utilizaron los descriptores: cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural, defectos de pared abdominal, embriogénesis, epidemiología y prevención.

La búsqueda se realizó entre los meses de octubre de 2014 y febrero de 2015, y quedó limitada a los últimos 8 años.

Se seleccionaron los estudios originales, notas clínicas o revisiones bibliográficas sobre embriogénesis, epidemiología y prevención de CC, DTN y DPA. Fueron revisados 130 trabajos, de los cuales se escogieron 32 por ajuste al objetivo de la investigación.

La información fue procesada utilizando el paquete de programas Microsoft Office 2013.

DISCUSIÓN

Cardiopatías congénitas

Embriogénesis normal. El aparato cardiovascular se origina del mesodermo esplácnico y del ectomesénquima de la cresta neural. Su esbozo inicial aparece a finales de la tercera semana de vida prenatal, y su desarrollo se extiende hasta el primer año de vida con el cierre anatómico del foramen oval entre los atrios.^(4,5) A medida que se expresan los genes involucrados en su morfogénesis durante la tercera semana, se forma un plexo vascular en la región cefálica del disco embrionario, el campo cardiogénico que se transforma en dos tubos endocárdicos, y estos se fusionan durante la cuarta semana en un corazón tubular que recibe en el seno venoso caudal las venas primitivas y de su extremo cefálico emergen los precursores de las grandes arterias. El tubo cardíaco se encorva sobre sí mismo, originando en la quinta semana el asa cardíaca o bulboventricular.^(1,6,7)

Entre la quinta y la octava semana se produce el tabicamiento, lo que determina las cuatro cavidades cardíacas y el tracto de salida arterial. Este período es considerado por Chagimes Batista Y⁽¹⁾ y Navarro Ruiz M⁽⁸⁾ el de máxima vulnerabilidad teratogénica, que según criterio de Oliva Rodríguez JA,⁽⁹⁾ puede extenderse hasta la décima semana, compartido este por las autoras.

Definición de cardiopatía congénita. Aunque la mayoría de las referencias consultadas solo consideran en la definición de CC las alteraciones de estructura,^(4,7,9) las autoras del trabajo parten del concepto de defecto congénito, y asumen como CC todo defecto estructural o funcional del corazón y grandes vasos presente en el recién nacido como consecuencia de un error en su embriogénesis, o a lesiones en útero posteriores a su formación.

Frecuencia. Las CC son las malformaciones congénitas más frecuentes y el problema cardiovascular más importante de la edad pediátrica. La frecuencia es de 8 a 9 por cada mil nacidos vivos, y de 27 por cada mil muertes fetales, con ligero predominio del sexo masculino. Todas no tienen igual frecuencia, la comunicación interventricular supera al resto con alrededor de 25 % del total.⁽⁹⁻¹¹⁾

Etiología y factores de riesgo. 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 8 % de los afectados, y los teratógenos están involucrados en solo 1 a 2 % de ellos. La génesis del resto (90 %) es multifactorial.⁽⁹⁾

Causas genéticas^(4,7-9)

Mutaciones genómicas por ganancia o pérdida de cromosomas: trisomía 21 o síndrome de Down, trisomía 18 o síndrome de Edwards, trisomía 13 o síndrome de Patau, monosomía X o síndrome de Turner.

Mutaciones cromosómicas o estructurales: los síndromes anteriores pueden producirse también por translocación cromosómica, deleción parcial del brazo corto del cromosoma 5 o síndrome del maullido del gato, y deleción parcial del brazo largo del cromosoma 13 o síndrome 13q.

Síndromes de microdeleción: síndrome de Di George (22q11) y síndrome de Williams (7q11.23).

Mutaciones genéticas por deleciones parciales o completas de un gen, o por sustitución de una base por otra: síndrome de Marfán (15q21), mucopolisacaridosis, glucogenosis, síndrome de Holt-Oram (gen TBX5 sobre 12q24.1), síndrome Waardenburg tipo I y III (gen Pax-3 sobre 2q37), comunicación interatrial familiar (gen NKx2.5 sobre 5q35), anomalía de lateralidad (gen ZIC3 sobre Xq24 y 2q7), síndrome de Ellis Van Creveld (gen EUC sobre 4p16) y síndrome de QT largo (diferentes genes sobre diferentes cromosomas).

Mutaciones genéticas mitocondriales: enfermedad de Kerns Sayre (mutación de de 5 000 pares de base de ADN mitocondrial).

Herencia multifactorial: acción combinada de factores ambientales y de dos o más genes mutantes cuyos efectos se suman, expresándose solo cuando las influencias combinadas superan cierto umbral. El efecto genético depende de la dosis, es decir, cuanto mayor sea el número de genes nocivos heredados, más graves son las manifestaciones de la enfermedad.

Defectos genéticos de causa desconocida: síndrome de Noonan, síndrome Cornelia de Lange, síndrome de Goldenhar, asociación de CHARGEy asociación de VACTERL.

Causas ambientales^(4,8,12)

Enfermedades maternas no infecciosas: diabetes mellitus, fenilcetonuria, epilepsia, lupus eritematoso sistémico, hipertensión arterial y distiroidismo.

Enfermedades maternas infecciosas: rubéola, coxsackievirus, mixovirus de la parotiditis epidémica y enterovirus.

Factores químicos: alcohol, tabaco, fármacos (talidomida, antiepilépticos, dextroanfetamina, litio, corticosteroides, contraceptivos orales, ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos, ácido retinoico, trimetoprim-sulfametoxazol, propanolol y enalapril) y sustancias químicas ambientales (solventes orgánicos, tintes y lacas para cabello, tintes de serigrafías, barnices y pinturas, humo de carbón y combustible de biomasa, monóxido de carbono, herbicidas y pesticidas).

Factores físicos: hipoxia, hipertermia y radiaciones.

Factores nutricionales: carencia de ácido fólico.

Otros: edad materna extrema, edad paterna avanzada y gemelaridad.

Riesgo de recurrencia

Modelo aditivo multifactorial: un niño previo con CC, 1,5 a 5 %; dos niños previos con CC, 5 a 10 %; madre con CC, 6,7 %; padre con CC, 1,5 a 3 %; las CC obstructivas de izquierda reaparecen con mayor frecuencia que otros defectos cardíacos.^(8,11)

Herencia de tipo monogénico: herencia autosómica dominante con penetrancia completa, 50 %; herencia autosómica recesiva, 25 % cuando el afectado es un hermano, si el afectado es uno de los progenitores, el riesgo es inferior; herencia recesiva ligada al sexo, 50 % para la descendencia masculina; herencia dominante ligada al sexo, 50 % para ambos sexos.^(8,11)

CC asociadas a cromosomopatías: por no disyunción, 1 %; translocación, 10 %; madre con síndrome de Down, 30-40 % y microdelección, 50 %.^(8,11)

Defectos de cierre del tubo neural

Embriogénesis normal. El sistema nervioso central se origina a partir del tubo neural, que se forma del ectodermo a través de la neurulación primaria y secundaria, se inicia a finales de la tercera semana y se extiende hasta la octava. Dos teorías explican el cierre del tubo neural, de la cremallera, la cual plantea que el cierre comienza en la región del futuro cuello y se extiende de manera continua en sentido rostral y caudal; y el cierre multisitio, simultáneo, segmentario y de regulación molecular independiente, la más aceptada y la que asumen las autoras del trabajo.^(4,13,14)

Tradicionalmente se ha aceptado que la embriogénesis de los DTN radica en fallas de la neurulación, sin embargo, análisis detallados indican anomalías en la gastrulación, por lo que la vulnerabilidad se extiende de la tercera a la octava semana, máxima tercera y cuarta.⁽¹⁵⁾

Definición de defectos del tubo neural. Grupo heterogéneo de anomalías del desarrollo del encéfalo y médula espinal (anencefalia, encefalocele y espina bífida), causado por alteraciones en el desarrollo del tubo neural, acompañado generalmente de defectos en los tejidos suprayacentes.^(4,9)

Frecuencia. Los DTN se caracterizan por presentar una de las tasas de incidencia más elevadas, estas varían entre las poblaciones, aunque se aceptan cifras medias globales de 2 a 3 por mil nacidos, con predominio general en el sexo femenino.^(5,7)

Etiología y factores de riesgo. Al igual que las CC, la mayoría de los DTN son de causa multifactorial.⁽¹³⁾

Causas genéticas

El principal factor genético es la mutación del gen situado en el brazo corto de cromosoma 1 (1p36.3), codificante de la enzima metiltetrahidrofolato reductasa, cuya función es permitir que el folato alcance su forma activa.^(14,15)

Causas ambientales⁽¹⁴⁻¹⁸⁾

Factores nutricionales: deficiencia de ácido fólico y obesidad.

Factores físicos: radiaciones, exposición a campos electromagnéticos e hipertermia.

Factores químicos: fármacos (antagonistas del ácido fólico, antiepilépticos, ácido retinoico), exposición a plomo, glicolíteres, solventes orgánicos, gases anestésicos, mercurio, antisépticos, alcohol, tabaco, humo de carbón y combustible de biomasa.

Variaciones estacionales: el cambio de las condiciones ambientales relacionado con las estaciones influye en la disponibilidad de ciertos nutrientes, por lo tanto, la estacionalidad no es directamente un factor causal.

Edad de los progenitores: edad materna extrema y paterna avanzada.

Antecedentes obstétricos: multiparidad, abortos y muertes fetales previas, período intergenésico corto.

Gemelaridad: la modalidad más frecuentemente vinculada a embarazos múltiples es la anencefalia.

Enfermedades maternas no infecciosas: diabetes mellitus y distiroidismo.

Otras: estrés, residencia materna próxima a vertederos.

Riesgo de recurrencia. Hijo afectado, 4 %; dos hijos afectados, 10-12 %; tres hijos afectados, 25 %; padre o madre afectados, 4 %; pariente de segundo grado afectado, 2 %; pariente de tercer grado afectado, 1 %; varios parientes de segundo o tercer grado afectados, 4 %.⁽¹³⁾

Defectos de pared abdominal

Embriogénesis normal. El intestino primitivo se origina durante la cuarta semana de vida prenatal por incorporación del saco vitelino al cuerpo del embrión, una vez ultimado el plegamiento cefalocaudal y lateral. Entre la quinta y décima semanas, por crecimiento acelerado del intestino medio se produce la hernia umbilical fisiológica, la cual se reduce entre la décima y duodécima semana, coincidiendo con el cierre definitivo de la pared abdominal.^(4,7,9)

Definición de defecto de pared abdominal. Grupo heterogéneo de anomalías (gastrosquisis, onfalocele, hernia umbilical, extrofia de la cloaca, síndrome de Beckwith-Wiedemann, pentalogía de Cantrell, complejo de pared abdominal extremidad) que llevan implícita una eventración de vísceras a través del defecto de la pared abdominal y se agrupan en varias categorías, según sus características anatomopatológicas y patogenia.^(9,19)

Frecuencia y riesgo de recurrencia. Algunas presentan frecuencia común, otras son de rara aparición. En conjunto, se presentan entre 7 y 8 por cada diez mil nacimientos, aunque se reportan actualmente aumento de casos.^(9,19) Merecen particular interés por su frecuencia y morbilidad el onfalocele con cifras de 1 a 3 por cada mil o tres mil embarazos, más frecuente en el sexo masculino y riesgo de recurrencia de 1 %; la gastrosquisis varía de 1 a 5 por cada diez mil nacidos vivos con riesgo de recurrencia entre hermanos de 3,5 %.⁽¹⁹⁾

Onfalocele

Se presenta como una tumefacción voluminosa del cordón umbilical recubierta por amnios, y se produce por el no retorno del asa intestinal primitiva a la cavidad abdominal,^(4,9) secundaria a un defecto del desarrollo del mesodermo a nivel del saco vitelino o por disrupción vascular de las venas umbilicales durante la cuarta semana del desarrollo.⁽²⁰⁾

Etiología. Factores de riesgo

Causas genéticas. Hasta 70 % están asociados a otras malformaciones o síndromes genéticos. De 10 a 40 % se asocian cromosomopatías (trisomías 13, 18 y 21, síndrome de Turner y triploidía). Pueden formar parte de síndromes o secuencias como la pentalogía de Cantrell (onfalocele, ectopia cordis, fisura esternal, defectos diafragmáticos, defectos de pared supraumbilical y CC), síndrome de Beckwith-Wiedemann (onfalocele, macroglosia, gigantismo, e hipoglucemia) y complejo OEIS (onfalocele, extrofia de la vejiga, ano imperforado y espina bífida).⁽¹⁹⁻²¹⁾

Causas ambientales. Hábitos tóxicos (alcohol y tabaco), factores nutricionales (obesidad materna) y fármacos (antidepresivos del tipo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y misoprostol).⁽¹⁹⁻²¹⁾

Gastrosquisis. Defecto de la pared abdominal generalmente en región paraumbilical derecha. Las asas intestinales y otras vísceras herniadas no están cubiertas, por lo que quedan expuestas al líquido amniótico y muestran inflamación variable. El cordón umbilical permanece intacto.⁽⁴⁾ En cuanto a su embriogénesis, la teoría más aceptada plantea que una disrupción de la arteria vitelina derecha en la región umbilical ocasiona infarto y necrosis de la base del cordón, permitiendo la eventración visceral,⁽²²⁾ criterio al cual se acogen las autoras.

Etiología y factores de riesgo. De causa poco conocida, probablemente multifactorial. Algunas investigaciones reportan asociación única con factores genéticos y ambientales.⁽²²⁾

Factores genéticos. Mutaciones en los genes NOS3 (sintasa de óxido nítrico 3), NPPA (péptido natriurético auricular), ADD1 (alfa aducina 1) y ICAM1 (molécula de adhesión celular 1), relacionados con los mecanismos de génesis e integridad de los vasos sanguíneos, lo que apoyaría la hipótesis de un compromiso vascular en el origen de este defecto.⁽²²⁻²⁴⁾

Factores ambientales. Madres menores de 20 años, fármacos (vasoconstrictores, antiinflamatorios no esteroideos), hábitos tóxicos (alcohol, tabaco y drogas ilegales), estado nutricional (bajo peso materno y carencia de ácido fólico), infección genitourinaria materna (*Chlamydia trachomatis*), tóxicos ambientales (hidrocarburos aromáticos policíclicos) y otros (primiparidad, prematuridad, período intergenésico corto y cambio de figura paterna).⁽²⁵⁻²⁶⁾

Prevención. Existen tres niveles de prevención con dos enfoques para los defectos congénitos:

Primero: primario, preconcepcional o de ocurrencia; secundario, prenatal o de continuidad y terciario, postnatal o de rehabilitación.^(5,27)

Segundo: primario, preconcepcional o basada en opciones reproductivas postconcepcionales; secundario o preclínico y terciario o de las manifestaciones clínicas.⁽²⁸⁾

Las autoras sostienen el criterio de que el primero es el más adecuado, pues respeta el estatus del embrión, abogando por el reconocimiento y acogimiento del mismo en su inviolable dignidad de ser humano y primer paciente, no como un mero apéndice del cuerpo materno.^(29,30)

La prevención primaria se sustenta en el asesoramiento genético y educación sanitaria preconcepcional a la población en edad fértil, es la que menos sufrimiento humano depara y la más económicamente factible; de acuerdo a la etiología y factores de riesgo reportados, que a juicio de las autoras pocos son causales y en la gran mayoría favorecedores y asociados, las medidas a cumplimentar serían: planificación de la gestación, chequeo médico preconcepcional, supresión de hábitos tóxicos, estimulación de la reproducción en edades óptimas, identificación de parejas con riesgo genético, vacunación antirubeólica, control y no exposición a la hipertermia, control de enfermedades maternas no infecciosas, educación dietética e ingestión de suplemento vitamínico de ácido fólico periconcepcional y de acuerdo a la prescripción médica, no exposición a agentes potencialmente mutágenos y

teratógenos, control adecuado del estrés, visita al médico ante la menor sospecha de embarazo y buscar asesoría médica especializada ante cualquier duda.^(1,6,15,18,31)

El diagnóstico prenatal y el asesoramiento genético postconcepcional respaldan el nivel secundario. La monitorización del embarazo mediante la dosificación de alfafetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica (beta-HCG), estriol no conjugado (uE3), índice acetilcolinesterasa-pseudocolinesterasa, estudios citogenéticos y la ultrasonografía, permite la detección de muchos de estos defectos congénitos. Es trascendente que la madre consuma ácido fólico y no interactúe con teratógenos potenciales, sobre todo en el primer trimestre de la gestación.^(8,13,21,22)

La prevención terciaria se dirige a los recién nacidos afectados, mediante el tratamiento médico inmediato, la corrección del defecto y la rehabilitación.^(27,28)

CONCLUSIONES

La embriogénesis de los defectos estudiados queda enmarcada entre la tercera y la duodécima semana del desarrollo prenatal; la frecuencia de ocurrencia es elevada; el riesgo de recurrencia depende de la causa, con incremento en las mutaciones genéticas y microdelecciones, y los factores de riesgo son diversos y muchos modificables a través del diseño e implementación de intervenciones educativas en la comunidad, lo cual contribuye a su prevención más eficaz: la preconcepcional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Chagimes Batista Y, Hernández Fernández A, Sánchez Álvarez de la Campa AI, Marín González MC, Rivera Alonso D. Comportamiento del riesgo preconcepcional genético. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [Internet]. 2013 jul-ago [citado 16 feb 2015];17(4). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 2- Dyce Gordon E, Chikuy Ferrá M. Registro, incidencia y diagnóstico prenatal de las malformaciones congénitas mayores más severas. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 1999 [citado 16 feb 2015];15(4). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251999000400010
- 3- Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 [actualizado abr. 2015; citado 18 jun 2015]. Centro de Prensa. Anomalías congénitas. Nota descriptiva N° 370. Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>
- 4- Saddler TW, Langman J. Embriología médica con orientación clínica. 11na ed. Buenos Aires, Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2007.
- 5- Fabre E, Bermejo R, Doval JL, Pérez Campos E, Martínez Salmeán J, Lete I. Estudio observacional, transversal, de una muestra representativa de las mujeres españolas en edad fértil, sobre los cuidados, hábitos y promoción de la salud previamente y durante el embarazo: Estudio Gestmujer. Progresos de Obstetricia y Ginecología [Internet]. 2014 [citado 16 feb 2015];57(7). Disponible en:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304501314001198?via=sd&cc=y>

- 6- Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Recomendaciones para la práctica del control preconcepcional, prenatal y puerperal [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2013 [citado 17 feb 2015]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000158cnt-g02.control-prenatal.pdf>
- 7- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embriología clínica. 8va ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2008.
- 8- Navarro Ruiz M. Estudio clínico, epidemiológico y etiopatogénico de las cardiopatías congénitas en Villa Clara [Internet]. Tesis en opción del grado científico de Doctor en Ciencias Médicas. Santa Clara: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara; 2013 [citado 16 feb 2015]. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/711/1/Tesis_Dra._Maribel_Navarro_Ruiz-Villa_Clara.pdf
- 9- Oliva Rodríguez JA. Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstétrica y ginecológica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.
- 10- Navarro Ruiz M, Herrera Martínez M. Mortalidad infantil por cardiopatías congénitas en un período de nueve años en Villa Clara. Medicentro Electrón [Internet]. 2013 ene-mar [citado 16 feb 2015];17(1). Disponible en: <http://medicentro.vcl.sld.cu/paginas%20de%20acceso/Sumario/ano%202013/v17n1a13/mortalidad.htm>
- 11- Vega Gutiérrez E, Rodríguez Velásquez L, Gálvez Morales V, Sainz Cruz LB, García Guevara C. Incidencia y tratamiento de las cardiopatías congénitas en San Miguel del Padrón. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2012 jul-sep [citado 24 feb 2015];28(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000300002&nrm=iso
- 12- Al Día [Internet]. La Habana: Infomed; 1999-2002 [actualizado 3 mar 2011; citado 3 feb 2015]. Fumar durante el primer trimestre del embarazo puede provocar males congénitos en el corazón del bebé Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2011/03/03/fumar-durante-primer-trimestre-puede-provocar-males-congenitos-en-el-corazon-del-bebe/>
- 13- Sanchis Calvo A, Martínez Frías ML. Estudio clínico epidemiológico de los defectos del tubo neural clasificados por los cinco puntos de cierre del mismo. Anales de Pediatría [Internet]. 2001 [citado 6 feb 2015];54(2). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403301786730>
- 14- Suárez Obando F, Ordóñez Vásquez A, Zarante I. Defectos del tubo neural y ácido fólico: patogenia, metabolismo y desarrollo embriológico. Revisión de la literatura. Rev Colombiana Obstet Ginecol [Internet]. 2010 [citado 19 oct 2014];61(1). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342010000100007
- 15- Rodríguez Domínguez PL, Collazo Cantero I. Embarazo y uso del ácido fólico como prevención de los defectos del tubo neural. Rev. Med Electrón [Internet]. 2013 [citado 7 oct 2014];35(2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242013000200002&lng=es

- 16- Al Día [Internet]. La Habana: Infomed; 1999-2002 [actualizado 22 jul 2011; citado 17 ene 2015]. Contaminantes orgánicos generan defectos congénitos. Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2011/07/22/contaminantes-organicos-generan-defectos-congenitos/>
- 17- Al Día [Internet]. La Habana: Infomed; 1999-2002 [actualizado 22 mar 2011; citado 17 ene 2015]. Aportan más evidencias sobre prevención de malformaciones congénitas por ácido fólico. Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2011/03/22/aportan-mas-evidencias-sobre-prevencion-de-malformaciones-congenitas-por-acido-folico/>
- 18- Li Z, Zhang L, Ye R, Pei L, Liu J, Zheng X, Ren A. Indoor Air Pollution from Coal Combustion and the Risk of Neural Tube Defects in a Rural Population in Shanxi Province, China. *Am J Epidemiol.* 2011;174(4):451-8. Citado en PubMed; PMID: 21659350.
- 19- Holcomb GW, Murphy JP, Ostlie DJ. *Ashcraft's Pediatric Surgery.* 6th ed. London/New York: Saunders/Elsevier; 2014.
- 20- Rivas Perdomo E, Mendivil Ciódaro C. Onfalocele gigante: presentación de un caso. *Rev ciencias biomédicas [Internet].* 2012 [citado 17 ene 2015]; 3(2):355-9. Disponible en: <http://www.revistacienciasbiomedicas.com/index.php/revcienciomed/article/viewFile/224/182>
- 21- Del Río Romero L, Blanco Figueredo N, Rodríguez Domínguez Z. Diagnóstico prenatal de onfalocele mediante ultrasonografía. *Rev cubana Obstet Ginecol [Internet].* 2014 [citado 17 ene 2015]; 40(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000200013
- 22- Olivares Concha DS, Delgado Gutiérrez J, Quintero Mejía JC. Diagnóstico prenatal de gastrosquisis recurrente en Cali, Colombia: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev colombiana Obstet Ginecol [Internet].* 2014 [citado 18 nov 2014]; 65(2). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195231646008>
- 23- Yazdy MM, Mitchell AA, Werler MM. Maternal Genitourinary Infections and the Risk of Gastroschisis. *Am J Epidemiol.* 2014; 180(5):518-25. Citado en PubMed; PMID: 25073472.
- 24- Romay Bello AB, Soler Ruiz P, Asenjo de la Fuente E, Costales Badillo C, Montalvo Montes J. Defectos de cierre de la pared abdominal: gastrosquisis. *Progresos de Obstetricia y Ginecología Madrid [Internet].* 2010 [citado 18 nov 2014]; 54(12). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304501311003086>
- 25- Lacarrubba J, Genes L, Céspedes E, Mendieta E, Rivarola C, Rovira A, et al. Gastrosquisis. Experiencia en los últimos 30 meses. *Pediatr (Asunción) [Internet].* 2013 [citado 18 nov 2014]; 40(3). Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032013000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=es

- 26- Cánovas Conesa A, Gomariz Peñalver V, Sánchez Sauco MF, Jaimes Vega DC, Ortega García JA, Aranda García MJ, et al. Asociación de la adherencia a la dieta mediterránea al inicio del embarazo y riesgo de gastrosquisis en la descendencia: un estudio de casos-controles. *Cir Pediatr [Internet]*. 2013 [citado 18 nov 2014];26(1):37-43. Disponible en:
http://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2013_26-1_37-43.pdf
- 27- Bernal J, Zarante I. Malformaciones y anomalías congénitas: impacto y futuro. *Biomédica [Internet]*. 2009 mar [citado 10 nov 2015];29(1). Disponible en:
<http://www.redalyc.org/html/843/84311628001/index.html>
- 28- Rojas Betancourt I. Prevención de las enfermedades genéticas y asesoramiento genético. En: Lantigua Cruz A. *Introducción a la Genética Médica*. 2ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. p. 344-6.
- 29- Mendoza Cárdenas HA, López García S. Inicio y fin de la vida: "aspectos biojurídicos". *Rev Bioética y Derecho [Internet]*. 2011 [citado 15 dic 2014];22:15-23. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4199174>
- 30- Aznar Lucea J, Pastor García LM. Estatuto biológico del embrión humano. En: Aznar Lucea J, coord. *La vida humana naciente: 200 preguntas y respuestas*. Madrid: BAC; 2007.
- 31- Proenza Rodríguez R, Martínez Álvarez FF, Pimentel Benítez H, Moras Bracero F de J. Estrategia de educación, promoción y prevención para la percepción del riesgo genético en las mujeres en edad fértil. *Rev Hum Med [Internet]*. 2011 ene-abr [citado 15 dic 2014];11(1). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202011000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Recibido: 17 de noviembre de 2015.
Aceptado: 19 de enero de 2016.

Grecia Martínez Leyva. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Carretera Central Km 102. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: mariabp.mtz@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Martínez Leyva G, Blanco Pereira ME, Rodríguez Acosta Y, Enríquez Domínguez L, Marrero Delgado I. De la embriogénesis a la prevención de cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural y de pared abdominal. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 2016 Feb-Mar [citado: fecha de acceso];38(2). Disponible en:
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2956/1717>