




## ARTÍCULO ORIGINAL

### Cardiopatías congénitas en fetos humanos con defectos extra cardiacos

Congenital heart defects in human fetuses with extra cardiac defects

**Isvel Zaldivar-Garit**<sup>1</sup> , **Madelyn Guerra-Sanchez**<sup>1</sup> , **Aimee Lucía Carbó-Ordaz**<sup>1</sup> ,  
**Milay Arteaga-Domínguez**<sup>1</sup> , **Dianelys Nuñez-Hernández**<sup>1</sup> , **Yamila Velázquez-Hernández**<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Pinar del Río, Cuba.

**Recibido:** 29 de abril de 2022

**Aceptado:** 18 de noviembre de 2022

**Publicado:** 29 de diciembre de 2022

**Citar como:** Zaldivar-Garit I, Guerra-Sanchez M, Carbó-Ordaz AL, Arteaga-Domínguez M, Nuñez-Hernández D, Velázquez-Hernández Y. Cardiopatías congénitas en fetos humanos con defectos extra cardiacos. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(6): e5620. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5620>

#### RESUMEN

**Introducción:** las malformaciones cardiacas son los defectos congénitos más frecuentes en los seres humanos. Estas son alteraciones estructurales y funcionales del corazón, del sistema circulatorio y de los grandes vasos, que se desarrollan durante la embriogénesis cardiaca. Estos defectos repercuten en la calidad de vida de los pacientes y familiares, conocer mejor estos defectos permite su prevención, diagnóstico y tratamiento.

**Objetivo:** identificar la asociación entre las cardiopatías congénitas y los defectos extra cardiacos, en fetos humanos.

**Métodos:** se realizó una investigación observacional analítica y transversal en fetos humanos obtenidos a partir de interrupciones de embarazo realizadas por indicación de Genética Médica entre enero del 2019 y mayo del 2020 en Pinar del Río, Cuba. La muestra estuvo representada por 42 fetos, seleccionados a través de un muestreo no probabilístico de tipo intencional. La información se obtuvo de los informes de autopsias y las solicitudes de interrupción, a los datos obtenidos se les aplicaron estadística descriptiva e inferencial.

**Resultados:** en el estudio se observó que la mayor parte de los fetos estudiados eran del sexo masculino; la comunicación interventricular fue el defecto cardiovascular más frecuente y que entre los defectos extra cardiacos, los de mayor incidencia fueron los del sistema Osteomioarticular, mostrando estos defectos una asociación significativa a la Comunicación interventricular.

**Conclusiones:** en los fetos humanos, los defectos del sistema osteomioarticular se asocian a malformaciones cardiovasculares específicas.

**Palabras clave:** Cardiopatía Congénita; Malformación Congénita; Feto; Corazón.

## ABSTRACT

**Introduction:** cardiac malformations are the most frequent congenital defects in humans. These are structural and functional alterations of the heart, circulatory system and great vessels that develop during cardiac embryogenesis. These defects have an impact on the quality of life of patients and their families, and a better understanding of these defects allows their prevention, diagnosis and treatment.

**Objective:** to identify the association between congenital heart disease and extracardiac defects in human fetuses.

**Methods:** an analytical and cross-sectional observational research was carried out in human fetuses obtained from pregnancy terminations performed by indication of Medical Genetics between January 2019 and May 2020 in Pinar del Rio, Cuba. The sample was represented by 42 fetuses, selected through a non-probabilistic purposive sampling. The information was obtained from autopsy reports and requests for termination. Descriptive and inferential statistics were applied to the data obtained.

**Results:** the study showed that most of the fetuses studied were male; ventricular septal defect was the most frequent cardiovascular defect and that among the extracardiac defects, those with the highest incidence were those of the osteomyoarticular system, showing a significant association with ventricular septal defect.

**Conclusions:** in human fetuses, osteomyoarticular system defects are associated with specific cardiovascular malformations.

**Keywords:** Heart Defects; Congenital; Skin Abnormalities; Fetus; Heart.

## INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas (MC) tienen un gran impacto en la morbilidad y la mortalidad pediátricas. Ocupan los primeros puestos como causa de mortalidad infantil en países que han logrado disminuir la mortalidad por causas infecciosas y perinatales.

Se estima que su prevalencia mundial oscila entre 4-9 % nacimientos. En Cuba, en el año 2017 las MC, deformidades y anomalías cromosómicas ocuparon la segunda causa de muerte en menores de un año, con 108 fallecidos para una tasa de mortalidad infantil (TMI) de 0,9 % nacidos vivos.<sup>(1,2)</sup>

Las cardiopatías congénitas (CC) son los defectos congénitos más frecuentes en los seres humanos. Estas son alteraciones estructurales y funcionales del corazón, del sistema circulatorio y de los grandes vasos, que se desarrollan durante la embriogénesis cardíaca.<sup>(3)</sup>

La CC es la más común anomalía que afecta a los recién nacidos y también causa principal de mortalidad y morbilidad entre los recién nacidos. A pesar de que todavía es en gran parte ambigua la fisiopatología de CC, los factores genéticos fueron encontrados para contribuir a la etiología en muchos casos. Además, se encontró que numerosos incidentes de CC tenían anomalías cromosómicas; particularmente entre casos con malformaciones de múltiples órganos asociadas, retrasos mentales y anormalidades de crecimiento.<sup>(4)</sup>

Se ha descrito que la incidencia de anomalías cardíacas congénitas aumenta en pacientes con escoliosis congénita en comparación con la población general. Por lo tanto, la presencia de escoliosis congénita impone un eco detallado de evaluación cardiográfica. Otra alteración esquelética que guarda relación con las CC es la displasia campomelica (CD). Es una forma rara de displasia esquelética causada por la desregulación de la expresión de SOX9 durante la condrogénesis.<sup>(5)</sup>

Las CC también están presentes en los principales síndromes causados por aneuploidías, estas últimas son defectos cromosómicos en los cuales el componente normal de 46 cromosomas está alterado, por exceso o por defecto. Se deben a una falla en la segregación de los cromosomas en los gametos durante la división meiótica, o también en la primera división mitótica del cigoto. Las más frecuentes son las trisomías 21, 13, 18, el síndrome de Klinefelter (trisomía XXY) y el síndrome de Turner o monosomía del cromosoma X3. Estas aneuploidías traen consigo múltiples malformaciones congénitas, entre ellas las cardíacas que son algunas de las más frecuentes.<sup>(6)</sup>

No existe una exacta correlación genotipo-fenotipo entre los mecanismos moleculares y los defectos morfológicos de las cardiopatías congénitas por lo que es posible que en un mismo defecto congénito estén implicadas diferentes vías y mutaciones génicas, o que debido al efecto pleiotrópico de mutaciones en uno de los genes críticos en el proceso de cardiogénesis, se originen diferentes tipos de cardiopatías congénitas.

Aunque las CC son causa frecuente de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, los mecanismos genéticos y moleculares básicos que subyacen en ellas están, en gran parte, por determinar. En las últimas décadas han empezado a aplicarse los grandes avances realizados en la tecnología de la genética molecular al campo de la cardiología pediátrica, lo que ha permitido la identificación de muchos genes que intervienen en la etiología primaria o que son factores de riesgo significativos en el desarrollo de los defectos congénitos cardiovasculares. Hasta la fecha existe evidencia de mutaciones en más de 60 genes que se relacionan con la aparición de diferentes tipos de CC.<sup>(7)</sup>

La prevalencia de las CC en Europa fue recientemente informada, las cifras muestran un total de 8 por 1000 el cual varía entre 3,5% y 13,7% de los nacidos vivos. Las CC en los países en vías de desarrollo es claramente importante, ya que la gran mayoría de los pacientes nacen en estos países teniendo en cuenta que los factores etiológicos presentan una mayor incidencia dado el alto índice de pobreza y el bajo desarrollo tecnológico que impide el temprano diagnóstico prenatal de estas afecciones. Los defectos congénitos constituyen una de las diez primeras causas de mortalidad infantil en 22 de 28 países de América Latina, ocupan entre el segundo y el quinto lugar entre las causas de defunción en los menores de un año.<sup>(8)</sup>

Cuba resulta una excepción pues, aunque es un país con escasos recursos económicos, ha logrado reducir este indicador a 7 por cada 1 000 nacidos vivos, lo cual la ubica entre los primeros 23 países de todo el mundo, incluyendo los industrializados. La erradicación o control de un gran número de enfermedades transmisibles, posibilita una disminución progresiva del índice de mortalidad infantil y la transformación del cuadro de la mortalidad pediátrica. Aunque la frecuencia es variable, aquí nacen aproximadamente 1250 niños con cardiopatías anualmente, muchas de las cuales producen la muerte en el primer año de vida.<sup>(9)</sup>

El desarrollo del programa de detección de anomalías congénitas en Pinar del Río ha permitido una reducción considerable de los fallecidos por CC; pero se conoce que precisamente es el territorio pinareño quien reporta más casos de CC graves en los últimos años (casos interrumpidos a través del programa de genética), igualando las cifras con lo de Ciudad de la Habana, siendo objeto de preocupación por parte de los evaluadores del programa la no contar con un trabajo que permita responder las interrogantes de si realmente existe un incremento en la prevalencia, el porqué de la misma y la evolución concreta de todos los casos evaluados.<sup>(10)</sup>

## MÉTODOS

Se realizó una investigación observacional analítica y transversal en fetos humanos obtenidos a partir de interrupciones de embarazo realizadas por indicación de Genética Médica entre enero del 2019 y mayo del 2020.

El universo estuvo representado por 77 fetos humanos producto de interrupciones de embarazo realizadas por indicación de Genética Médica, entre enero del 2019 y mayo del 2020 en el Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". de la provincia Pinar del Río, Cuba.

La muestra se representó por 42 fetos, seleccionados a través de un muestreo no probabilístico de tipo intencional.

Se utilizaron los métodos empíricos de observación y medición, así como la técnica de análisis documental, se revisaron los informes del examen macroscópico y se conformó la planilla de recolección de datos.

Los fetos se obtuvieron por inducción del parto. Durante las necropsias fetales, se realizó la incisión en Ye para abrir pared anterior, se retiró en cada caso el bloque visceral íntegro. Se conservó en Formol al 10 % durante 24 horas para su posterior disección.

El estudio macroscópico de los diferentes sistemas de órganos fetales se realizó con la utilización de estereoscopio Motic con objetivo 1X, y un aumento de la imagen de 50 veces, se tuvo en cuenta para el estudio la presencia o ausencia de malformaciones visibles con el equipamiento utilizado, en los sistemas nervioso, cardiovascular, digestivo, osteomioarticular, genitourinario y endocrino.

Con los conocimientos previos se identificaron las variables cualitativas y cuantitativas que permitió aplicar elementos de la estadística descriptiva e inferencial.

La información obtenida fue almacenada en una hoja de cálculos, creada con el software Microsoft® Excel 2010 y procesada con la versión 22 de SPSS trabajando sobre Windows XP.

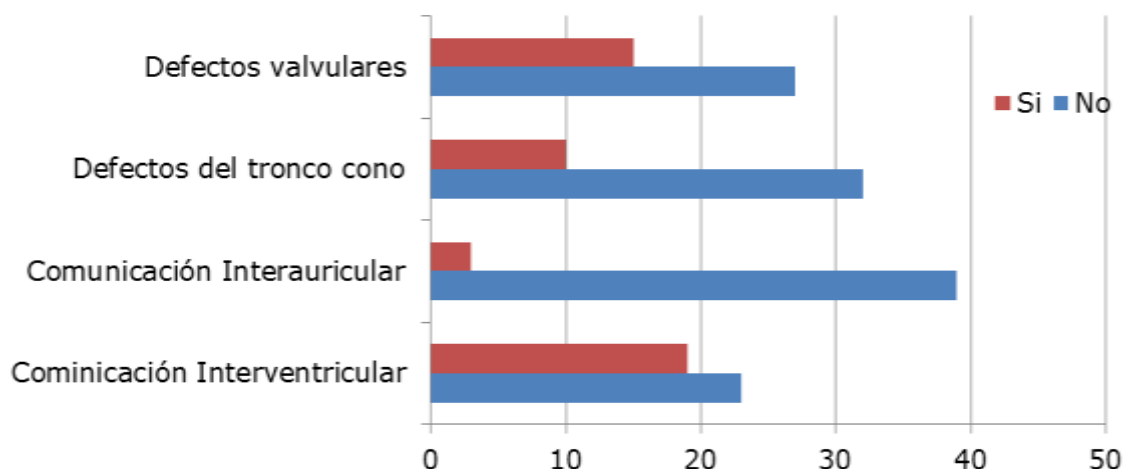
Para el procesamiento estadístico se calcularon las frecuencias absolutas y relativas porcentuales, además, para la estadística inferencial se aplicaron pruebas basadas en la distribución Chi-cuadrado después de distribuir los valores en una tabla de contingencia de 2 x 2, y para la comparación de medias se sometió la variable edad materna a la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov resultando, no tener distribución normal por lo que se utilizó la prueba estadística U de Mann Whitney para comparar. También se realizó la correlación bivariada de Spearman entre las variables codificadas como ficticias. En todos los casos se consideró una asociación significativa cuando el valor de p resultó  $\leq 0,05$ .

El proyecto fue revisado y evaluado desde el punto de vista ético, científico y metodológico por el Concejo Científico y Comité de ética de la Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”, el cual dictaminó, que estaba acorde con los principios éticos requeridos para realizar investigaciones científicas. Esta investigación se realizó en correspondencia con las regulaciones establecidas en la última versión de la declaración del Helsinki,<sup>(11)</sup> relacionado con las investigaciones médicas en humanos.

El consentimiento informado fue solicitado de modo escrito a las madres, en la consulta de asesoramiento genético donde la pareja luego de ser dado el diagnóstico decide interrumpir el embarazo y autoriza la realización de la interrupción del embarazo y el posterior estudio del feto y anexos.

## RESULTADOS

Existe una gran variedad de cardiopatías congénitas, en el presente estudio se agruparon teniendo en cuenta aspectos del desarrollo embrionario del corazón, agrupándose estas en defectos valvulares, defectos del tronco cono, comunicación interauricular y comunicación interventricular. La Figura 1 muestra la distribución de la muestra, teniendo en cuenta estos grupos.



**Fig. 1** Cardiopatías congénitas observadas en la muestra y sus frecuencias absolutas. Hospital General Docente “Abel Santamaría Cuadrado”. Pinar del Río.

En la figura 1 se muestra como se distribuyen los casos con cardiopatías congénitas teniendo en cuenta los diferentes defectos cardiovasculares observados en la investigación. La comunicación interventricular (CIV) resultó ser la cardiopatía congénita más frecuente, presente en 19 casos, ya sea de forma aislada o formando parte de defectos más complejos, seguida de los defectos valvulares.

Conociendo esta distribución se analizó entonces la presencia de defectos extra cardíacos (Tabla 1)

**Tabla 1.** Defectos extra cardíacos más frecuentes en fetos humanos con malformaciones cardiovasculares.

Sistemas afectados (No.(%))	Malformaciones cardiovasculares		
	No	Si	Total
Defectos extra cardíacos	16(38,1)	22(52,4)	38(90,5)
Sistema osteomioarticular	9(21,4)	19(45,2)	28(66,7)
Sistema digestivo	7(16,7)	7(16,7)	14(33,3)
Sistema nervioso central	6(14,3)	6(14,3)	12(28,6)
Sistema genitourinario	2(4,8)	3(7,1)	5(11,9)
Sistema endocrino	1(2,4)	4(9,5)	5(11,9)

Gran parte de los fetos estudiados presentaban defectos extra cardíacos, siendo en el sistema osteomioarticular donde mayor número de defectos se encontró, los 28 casos que tenían malformaciones en este sistema representan el 66,7 % de la muestra.

Se puede observar como el 52,4 de los casos estudiados presentaban además de la malformación cardiovascular un defecto en otro sistema de órganos. Los defectos del sistema osteomioarticular fueron los de mayor presencia en los fetos con malformaciones cardiovasculares, seguidos de los defectos del sistema digestivo, los defectos menos frecuentes en los casos con malformaciones cardíacas fueron los del sistema genitourinario.

Al obtener los resultados antes expuestos se hizo necesario buscar la existencia de una relación significativa desde el punto de vista estadístico entre los defectos extra cardíacos y las diferentes malformaciones cardiovasculares estudiadas, Tabla 2.

**Tabla 2.** Asociación entre los defectos extra cardíacos y diferentes variantes de malformaciones cardiovasculares.

(No. (p))	Malformaciones cardiovasculares			
	Comunicación Interventricular	Comunicación Interauricular	Defectos del Tronco cono	Defectos Valvulares
Sistema osteomioarticular	16(0,028)*	3(0,204)	6(0,608)	9(0,495)
Sistema nervioso central	5(0,769)	0(0,256)	0(0,022)*	1(0,019)*
Sistema digestivo	5(0,381)	1(1,000)	1(0,073)	5(1,000)
Sistema genitourinario	2(0,802)	0(0,509)	2(0,365)	3(0,227)
Sistema endocrino	1(0,227)	0(0,509)	1(0,831)	3(0,227)

Leyenda. \* Significación estadística de la prueba de Spearman

El procesamiento estadístico de los datos permitió encontrar una relación inversa entre los defectos del Sistema Nervioso Central y los defectos cardiovasculares presentes a nivel de las válvulas cardíacas y de los derivados del tronco cono, lo cual indica, que la presencia de defectos del Sistema Nervioso Central está significativamente asociados a la baja incidencia de defectos valvulares y de los derivados de la región toncoconal, con un 95 % de certeza.

Los defectos del sistema Osteomioarticular se mostraron significativamente asociados a la Comunicación interventricular con una significación estadística de 0,028; menor que 0,05. De los 19 casos donde se observó algún defecto del Sistema Osteomioarticular, 16 presentaban una Comunicación interventricular.

## DISCUSION

Con respecto al sexo, la literatura médica mundial señala que muchas de las afecciones neonatales como las cardiopatías y otras, tienen lugar en los bebés masculinos, mostrando un predominio ligeramente superior del sexo masculino coincidiendo con esta serie.<sup>(12,13)</sup> Behtman en su serie observó una incidencia de 8,1 por 1000 nacidos vivos donde aproximadamente 1/3 de todos los que presentaron defectos cardíacos congénitos al nacer, fallecieron en el primer mes de vida sin existir diferencias significativas entre el sexo y el tipo de cardiopatía, no obstante propone una explicación genética, donde trata de demostrar que el sexo masculino tiene una mayor predisposición para diferentes entidades que guardan relación con la expresión genética ligada al cromosoma X en etapas precoces del desarrollo embrionario, y la resistencia del sexo femenino depende de la heterocigocidad.<sup>(14)</sup>

Sobre la edad materna, estudios cubanos reportan resultados de que las edades maternas extremas, identificadas como un factor de riesgo para otros defectos congénitos tales como los defectos del tubo neural y las cromosomopatías también constituyeron factores de riesgo para las CC en general.<sup>(13,15)</sup> Este no es el caso del presente estudio donde la edad materna promedio no se observó en edades extremas en ninguna de los dos grupos estudiados.

Un trabajo similar a este se realizó en México donde se estudió la asociación de transposición de grandes vasos con otras cardiopatías y malformaciones extra cardíacas, donde el 47 % de su muestra presentaba otras malformaciones congénitas, entre ellas, las gastrointestinales, lo que coincide con este estudio, además de las genitourinarias, respiratorias, hematopoyéticas, musculo esqueléticas.<sup>(16)</sup>

La asociación existente entre los defectos extra cardiacos y las diferentes variantes de malformaciones cardiovasculares, se puede apreciar que es mayor con el sistema osteomioarticular, ambos sistemas tienen un origen común, el mesodermo paraxial.

La vía de señalización Notch ha sido objeto de investigación en múltiples áreas, como en procesos de desarrollo del corazón, esquelético y muscular. Estas proteínas se expresan, en la fase inicial de la embriogénesis en mamíferos, en los tejidos que constituyen al mesodermo pre-somita, en particular, en áreas densas a nivel del borde anterior del mesodermo.<sup>(17)</sup> Además la función de la señalización Notch involucra una gran variedad de procesos celulares incluyendo el mantenimiento de células troncales, especificación del destino celular, diferenciación, proliferación y apoptosis, por lo que posee efectos pleiotrópicos en diferentes órganos. La activación/inhibición cíclica de Notch coincide con el ligando delta, lo cual ayuda a sincronizar adecuadamente todos los eventos de especialización celular que ocurren, un ejemplo de esto es en la formación del somita.<sup>(18)</sup>

Esta vía de señalización desempeña un papel importante en el desarrollo del periodo embrionario, donde se producen numerosas diferenciaciones tisulares (histogénesis), aparecen los esbozos de la mayor parte de los órganos (organogénesis) y se gesta la forma definitiva del embrión (morfogénesis). Resulta fundamental para que las capas germinales den origen a los tejidos que constituyen un organismo multicelular y controla críticamente las decisiones del destino celular en numerosos tejidos y en diversos tiempos de la diferenciación celular. Por ello, es razonable pensar entonces que cualquier desregulación de la función de Notch, como consecuencia de mutaciones en cualquiera de los múltiples genes involucrados en esta vía, puede resultar en diferentes tipos de MC.<sup>(19)</sup>

Se han identificado más de 70 mutaciones en el gen TBX5 causantes de alteraciones tanto del sistema cardiovascular como del sistema osteomioarticular, la mayoría de estas mutaciones evitan la producción de la proteína T-box5, otras mutaciones cambian aminoácidos que participan en esta proteína. Se cree que un cambio de aminoácidos deteriora la capacidad de la proteína en la transferencia de ADN, como resultado, los genes que son importantes para el desarrollo del corazón y las extremidades superiores no se activan. Este gen puede ser uno de los responsables de lo encontrado en esta investigación pues juega un papel importante en la formación de tejidos y órganos durante el desarrollo embrionario y durante este desarrollo activa genes implicados en el desarrollo normal de las extremidades superiores y también activa los genes que intervienen en el crecimiento y desarrollo del corazón, esta proteína parece ser importante para la formación del septo que separa los lados derechos e izquierdo del corazón.<sup>(20)</sup>

En el presente trabajo se puede concluir, que la comunicación interventricular fue el defecto cardiovascular más frecuente. Entre los defectos extra cardiacos, los de mayor incidencia fueron los del sistema Osteomioarticular, mostrando estos defectos una asociación significativa a la Comunicación interventricular.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

**IZG, MGS:** participación importante en la idea y diseño de la investigación, redacción de la versión final del trabajo y aprobación de la versión a publicar.

**ALCO:** revisión crítica de la versión final y aprobación de la versión a publicar.

**MAD, DNH:** revisión de la literatura, participación en la redacción del borrador del trabajo y aprobación de la versión a publicar.

**YVH:** revisión documental, recopilación de datos y revisión del manuscrito.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iglesias Rojas M. Detección de defectos congénitos por ultrasonido durante el diagnóstico prenatal. Revista Cubana de Genética Comunitaria. [Internet]. 2018 [citado 13/09/2020]; 12(3). Disponible en: <http://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/18/0>
2. Taboada Lugo N. Consideraciones éticas en el diagnóstico prenatal y asesoramiento genético. Rev. Hum Med[Internet]. 2017[citado 13/09/2020]; 17(1): 2-16. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-81202017000100002&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202017000100002&lng=es&tlng=es).



3. Suluba E, Shuwei L, Xia Q. Congenital heart diseases: genetics, noninherited risk factors, and signaling pathways. *Egyptian journal of Medical Human Genetics*. 2020[citado 25/11/2020]; 21(11). Disponible en: <https://jmhg.springeropen.com/articles/10.1186/s43042-020-0050-1>
4. Xiao-li W, Fang F, Min P, Jin H. Chromosome microarray analysis in the investigation of children with congenital heart disease. *BMC Pediatrics*[Internet]. 2017[citado 16/09/2020]; 17(117). Disponible en : <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-017-0863-3>
5. Linte A, Balaneuscu A, Onorato E. Percutaneous closure of a large atrial septal defect in a child with severe dextroscoliosis; A case report. *Exp Ther Med*[Internet]. 2019[citado 20/09/2020]; 18(2): 972-975. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6639945/>
6. Góngora Gómez O, Gómez Vázquez Y, Bauta Milord R. Cardiopatías congénitas en los principales síndromes causados por aneuploidías. *Corsalud*[Internet]. 2019[citado 20/09/2020]; 11(4): 353-356. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2078-71702019000400353&script=sci\\_arttext&tling=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2078-71702019000400353&script=sci_arttext&tling=pt).
7. Taboada Lugo N. Avances en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de las Cardiopatías Congénitas. Parte 2 y última: Cardiopatías congénitas. *CorSalud*[Internet]. 2019[citado 20/09/2020]; 11(4): 307-316. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/560>.
8. Valentín A. Cardiopatías congénitas en edad pediátrica, aspectos clínicos. *Rev Med Electrón*[internet]. 2018[citado 20/09/2020]; 40(4). Disponible en [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242018000400015](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000400015)
9. González N, Jimenez R, Orcaña M. Cardiopatías congénitas diagnosticadas prenatalmente en Cienfuegos. Estudio de 10 años. *Finlay*[Internet]. 2019[citado 21/09/2020]; 9(1) 20-25. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/684>.
10. Orraca M, Almenares S, Álvarez S. Características Clínico Epidemiológicas de las Cardiopatías Congénitas, Pinar del Río, Mayo 1999-Mayo 2001. *CITMA, Ciencia Tecnología y Medio Ambiente*[Internet]. 2004[citado 14/09/2020]; 6(1): p. Disponible en: <http://www.ciget.pinar.cu/Revista/No.2004-1/cardiopatias.htm>
11. AMM. Declaración de Helsinki de la AMM- Principios éticos para la investigación en seres humanos. *AMM*[Internet]. 2017 [citado 30/06/2020]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
12. Benavides A, Faerron J, Romero J. Epidemiología y registro de las cardiopatías congénitas en Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica*[Internet]. 2011[citado 20/08/2020]; 30(1). Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/9486/v30n1a05.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
13. Blanco M, Almeida S, Rodríguez G. Actualización sobre la cardiogénesis y epidemiología de las cardiopatías congénitas. *Rev. Med. Electrón*[Internet]. 2009[citado 20/09/2020]; 31(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242009000300011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242009000300011)

14. Piloña S, Acosta R, Martínez O. Características clínico-epidemiológicas de las cardiopatías congénitas. Rev.Ciencias Médicas[Internet]. 1999[citado 23/08/2020]; 3(2). 2-12.Disponible en:  
<http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/65>.
15. Sarmiento Y, Navarro MD, Milian RI, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de las cardiopatías congénitas. Rev.Ciencias Médicas.[Internet]. 2013 [citado 23/08/2020]; 17(2): p. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/contenido.cgi?IDPUBLICACION=4315>
16. Quispe E, Durán M, Ramón G. Malformaciones cardíacas y extracardíacas asociadas a transposición de grandes vasos.Revisión de 15 casos. Rev Med del Hosp Gene Mex[Internet]. 2006[citado 30/09/2020]; 69(3): 144-148.Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2006/hg063d.pdf>.
17. Taboada Lugo N. La vía de señalización Notch en el origen de algunas malformaciones congénitas. Rev Cubana de Obstetricia y Ginecología.[Internet]. 2018[citado 23/11/2020]; 44(3). Disponible en:  
<http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/383>.
18. Boareto M, Jolly M, Lu M. Jagged-Delta asymmetry in Notch signaling can give rise to a sender/receiver hybrid phenotype. Proc Natl Acad Sci USA[Internet]. 2015[citado 24/11/2020]; 112(5): E402-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605936>.
19. Moore K. Control del desarrollo embrionario.En:Embriología Clínica. 8th ed. Barcelona.; 2011.
20. Hariri F, Nemer M, Nemer G. T-box factors:insights into the evolutionary emergence of the complex heart. Ann Med[Internet]. 2012[citado 24/11/2020]; 44(7): 680-93.Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21923612/>