



Cuba Salud

IV Convención
Internacional de Salud
17-21 de octubre, 2022

Predicción desde el dismorfismo facial de defectos valvulares cardíacos congénitos

Dr. Isvel Zaldivar Garit¹
Dra.C. Elisa Maritza Linares Guerra²
Dra. Deysi Licourt Otero³

¹. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”. Pinar del Río, Cuba.
isvelzg@infomed.sld.cu

². Universidad de Pinar del Río “Hermanos Saiz Montes de Oca”. Pinar del Río, Cuba.

³. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río, Cuba.

Resumen:

Introducción: El vínculo entre el desarrollo craneofacial y cardíaco fue descubierto hace más de dos décadas cuando se demostró la participación de las células de las crestas neurales en la formación de la cara y el corazón, esta fuerte relación entre los diferentes procesos de desarrollo embrionario ha sido punto de partida de la presente investigación.

Objetivo: identificar el valor predictivo del dismorfismo facial en relación a los defectos valvulares congénitos, en fetos humanos con edades entre 20 y 26 semanas.

Métodos: se realizó una investigación observacional analítica y transversal a 60 fetos humanos producto de interrupciones de embarazo, a los cuales se les realizó durante la autopsia, medición de estructuras faciales, y el estudio de las válvulas cardíacas. Para la estadística inferencial se aplicaron pruebas basadas en la distribución Chi-cuadrado. La fuerza de la asociación se estimó mediante el cálculo de la correspondiente razón de disparidades: odds-ratio (OR), además se utilizó el análisis multivariado, específicamente la regresión logística binaria como instrumento de asociación.

Resultados: se observó que el perfil facial dismórfico fue la dismorfia más frecuente (71,67%), el 41,7% de los casos estudiados era portador de un defecto valvular, con mayor frecuencia en el sexo femenino, las dismorfias de la boca mostraron una mayor probabilidad (9,85 veces mayor) de portar un defecto valvular congénito. El sexo y la edad gestacional aumentaron la capacidad de predecir la presencia de valvulopatías congénitas a partir de la existencia de dismorfias fetales en boca y mandíbula.

Conclusiones: se concluye que las dismorfias de la boca y la mandíbula, pueden ser consideradas predictores de valvulopatías congénitas en la muestra estudiada.

Palabras Clave

Palabras clave: dismorfismo, facie, valvulopatía congénita, defecto congénito

I. INTRODUCCIÓN

La dismorfología es el estudio de defectos estructurales de origen prenatal que afecta la anatomía (morfología) del individuo. Es una herramienta importante en el enfoque de genética clínica que ha permitido la estandarización de la terminología descriptiva, utilizada para definir desviaciones de la estructura normal. Muchos defectos del nacimiento que afectan el complejo craneofacial tienen un efecto importante en la apariencia del cuello, cabeza y cara, denominándoseles rasgos dismórficos faciales. (1)

Muchas características anormales de la cara son continuas, por lo tanto, pueden medirse. Sin embargo, también hay características discontinuas que causan dismorfismo facial, por ejemplo: hoyos pre auriculares que no se observan en la cara normal. Si tales desviaciones están presentes de forma aislada, son consideradas malformaciones menores y tienen poca importancia clínica. Sin embargo, si hay una combinación de varias características dismórficas "menores", pueden ser parte de una entidad clínica de mayor significado. Los cambios en el complejo craneofacial son comunes, no solo en malformaciones craneofaciales aisladas sino también en una gran cantidad de malformaciones sistémicas. (1)

La evaluación ecográfica de la cara fetal ha comenzado recientemente a formar parte de la encuesta anatómica de rutina. (2) Es posible obtener imágenes del perfil facial fetal en la mayoría de los exámenes de ultrasonido después de las 12 semanas de gestación. Las vistas axial y coronal de la cara fetal se han estudiado y descrito previamente (2) lo que ha facilitado la elaboración de normogramas de la frente, órbitas, nariz, cresta alveolar, mandíbula, surco nasolabial y la barbilla. (2)

Por su parte, los defectos valvulares congénitos son enfermedades complejas y heterogéneas. Su espectro puede consistir, en su extremo más benigno, en un hallazgo incidental, permaneciendo como anomalía subclínica a lo largo de la vida, o bien, en un extremo más grave, llegar a ser origen de una disfunción valvular que pueda condicionar el pronóstico a corto plazo del paciente. (3)

La cardiogénesis, y como parte de ella, la formación de las válvulas cardíacas, es un complejo y dinámico proceso que requiere una cooperación espacio-temporal exacta de múltiples genes que codifican factores de transcripción y de crecimiento específicos, morfógenos, vías de señalización intercelular, proteínas estructurales y canales iónicos. Diferentes factores genéticos y epigenéticos pueden alterar estos mecanismos moleculares y celulares, generar un amplio espectro fenotípico de cardiopatías congénitas (4) y a su vez intervienen en la formación de anomalías en estructuras faciales, elemento que puede ser utilizado a favor del diagnóstico precoz de los defectos valvulares.

II. MÉTODO

Se realizó una investigación observacional analítica y transversal en fetos obtenidos a partir de interrupciones de embarazo realizadas entre enero del 2019 y diciembre del 2020 en el Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado" de la provincia Pinar del Río, Cuba.

Durante el periodo señalado, se realizaron 138 interrupciones, de las cuales solo fue posible estudiar 60 fetos seleccionados a través de un muestreo no probabilístico de tipo intencional.

Se excluyeron aquellos fetos que por el demorado trabajo de parto presentaban rostro macerado y los que producto de un periodo expulsivo trabajoso sufrieron amputaciones o lesiones en la cara.

Los fetos se obtuvieron por inducción del parto. Durante las necropsias fetales, después de realizar la búsqueda de las dismorfias faciales se realizó la incisión en Y para abrir pared anterior, se retiró

en cada caso el bloque cardio-pulmonar. Se conservó en Formol al 10 % durante 24 horas para luego extraer el corazón cortando los grandes vasos a nivel de la bifurcación de la arteria pulmonar.

El estudio macroscópico del corazón fetal permitió inspeccionar primeramente las cavidades derechas y posteriormente cavidades izquierdas realizando un corte longitudinal en cada cavidad para una mejor exploración de las mismas. Se tuvieron en cuenta la presencia de defectos valvulares. La observación de las diferentes estructuras valvulares se realizó con la utilización de estereoscopio Motic con objetivo 1X, y un aumento de la imagen de 50 veces.

En cada uno de los fetos se realizaron mediciones antropométricas para conocer: perfil facial, presencia de dismorfias en región frontal y otras estructuras faciales como ojos, nariz, filtrum, boca, mandíbula y pabellón auricular. Todas las mediciones fueron realizadas por una misma persona, previo entrenamiento. Se utilizó el mismo instrumental para toda la muestra; se realizó la calibración periódica de los mismos.

Todos los datos obtenidos se almacenaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel para Window 2010. El análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Science) versión 22.

Los datos se describieron mediante estadígrafos de agregación (porcentajes). 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. La fuerza de la asociación se estimó mediante el cálculo de la correspondiente razón de disparidades: odds-ratio (OR) como medida de asociación y su intervalo de confianza.

Se utilizó el análisis multivariado, específicamente la regresión logística binaria como instrumento de asociación entre la presencia de dismorfias faciales y los defectos valvulares congénitos. El modelo logístico empleado fue:

$$\text{Probabilidad (defectos valvulares)} = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n)}}$$

La variable dependiente o respuesta fue la presencia de defectos valvulares en el feto, codificada como una variable binaria: presencia=1; ausencia=0.

Las variables independientes correspondieron a todos los tipos de dismorfias faciales que mostraron una asociación significativa con los defectos valvulares al 95 % de confianza en el análisis univariado. Se utilizó la misma codificación que para el caso de la variable respuesta.

Se aplicó el método de selección por pasos para detectar en el conjunto de dismorfias faciales, aquellas que mejor predicen la respuesta. Se fijó un nivel de significación para la entrada de 0,05 y para la salida de 0,10.

El nivel de asociación de las variables independientes con la variable respuesta se identificó a partir de la razón de ventajas (odds ratio); su intervalo de confianza, y su relación con el coeficiente beta de las variables independientes del modelo logístico.

III. RESULTADOS

En los 60 fetos humanos que conformaron la muestra del presente estudio, se encontraron ocho tipos diferentes de dismorfia facial, cuyas frecuencias absolutas y relativas porcentuales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de las dismorfias faciales en la muestra.

Dismorfias	No.	%
Perfil facial dismórfico	43	71,67
Dismorfias de la Mandíbula	35	58,33
Dismorfias de la región frontal	30	50,00
Dismorfias del Filtrum	30	50,00
Dismorfias de los Ojos	25	41,67
Dismorfias de la Nariz	24	40,00
Dismorfias de la Boca	15	25,00
Dismorfias de Pabellón auricular	9	15,00

El 71,67% de los casos estudiados presentaron perfil facial dismórfico, el segundo dismorfismo más frecuente fue el de la mandíbula, observándose en el 58,33% de los casos y los menos observados fueron la dismorfias del pabellón auricular. No se observó ningún caso en el cual existiera una dismorfia sola de forma aislada.

Con relación al sexo, 21 eran femeninos y 39 masculinos. Solo 25 de los fetos (41,7%) presentaban algún tipo de valvulopatía (12 femeninos y 13 masculinos). La presencia o no de defecto valvular en la muestra estudiada resultó independiente del sexo (Chi-cuadrado de Pearson= 3,18; p= 0,074)

La frecuencia con que fueron observados estos defectos teniendo en cuenta las válvulas afectadas y el sexo se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Asociación entre la válvula afectada y el sexo.

Válvula afectada	Sexo						Comparación	
	Femenino		Masculino		Total		X2	p
	No.	%	No.	%	No.	%		
Aórtica	4	16	3	12	7	28	0,33	0,57
Mitral	4	16	3	12	7	28	0,33	0,57
Pulmonar	2	8	4	16	6	24	0,68	0,41
Tricúspide	2	8	3	12	5	20	0,16	0,69
Total	12	48	13	52	25	100	-	-

Las válvulas correspondientes a cavidades izquierdas (Aortica y Mitral) resultaron estar afectadas en el 56% de los fetos con defectos valvulares. Se observa también que el sexo y la válvula afectada son independientes, al realizar la prueba de Chi cuadrado en ningún caso se obtuvo una significación estadística menor que 0,05.

El estudio de asociación realizado entre la presencia de dismorfias faciales y los defectos valvulares demostró relación entre ambas entidades (tabla 3).

Tabla 3. Relación de las diferentes dismorfias faciales y los defectos valvulares.

Dismorfias	X ²	Sig.	Odds Ratio	Intervalo de Confianza	
				Inferior	Superior
Dismorfias de la Boca	12,09	<0,001*	9,85	2,38	40,73
Dismorfias de la Mandíbula	11,62	<0,001*	7,88	2,22	27,91

Dismorfias de la región frontal	8,30	<0,001*	4,93	1,61	15,07
Dismorfias de Pabellón auricular	5,68	0,020*	6,42	1,20	34,19
Perfil facial dismórfico	5,63	0,020*	4,89	1,23	19,49
Dismorfias del Filtrum	5,55	0,021*	3,60	1,22	16,64
Dismorfias de los Ojos	3,62	0,060	2,78	0,96	8,05
Dismorfias de la Nariz	2,57	0,111	2,36	0,82	6,83

Nota. X². Chi cuadrado

Se encontró asociación significativa, para un nivel de certeza del 95%, entre los defectos valvulares y todos los tipos de dismorfias identificadas, con excepción de las dimorfias de los ojos y la nariz.

Los fetos con dismorfias de la boca tuvieron aproximadamente un riesgo 10 veces mayor de presentar un defecto valvular congénito que aquellos que no tenían ese tipo de dismorfia, seguido de los que presentan dismorfismo mandibular.

En la tabla 4 se resumen los resultados del análisis multivariado de regresión logística utilizando como variable dependiente, la presencia de defectos valvulares congénitos (Presentes=1; Ausentes=0) y como variables independientes, todas las dismorfias faciales que resultaron significativas al 95 % de confianza cuando se relacionaron con la variable respuesta en el análisis univariado.

Tabla 4. Variables que permanecen en la ecuación al estimar la función de regresión logística. Variable dependiente: defectos valvulares congénitos

Modelos	Variables independientes	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Inferior	Superior
1	Dismorfia de la Boca	2,287	0,002	9,846	2,380	40,731
	Constante	-0,901	0,006	0,406		
2	Dismorfia de la Boca	2,373	0,004	10,734	2,009	54,014
	Dismorfia de la Mandíbula	2,141	0,004	8,511		
	Constante	-2,295	0,001	0,101		

Leyenda: β: Coeficiente de cada variable independiente en el modelo logístico. Exp(β)= Exponencial del coeficiente (OR)

El primer modelo logístico obtenido (Modelo 1), incluyó solo a las dismorfias de la boca y el segundo modelo logístico (Modelo 2) incluyó además las dismorfias mandibulares, ambos modelos responden a las siguientes ecuaciones:

$$\text{Probabilidad (defectos valvulares modelo 1)} = \frac{1}{1 + e^{-(-0,901 + 2,287 * X1)}}$$

$$\text{Probabilidad (defectos valvulares modelo 2)} = \frac{1}{1 + e^{-(-2,295 + 2,373 * X1 + 2,141 * X2)}}$$

Donde X1= Presencia de dismorfia de la boca

Donde X2= Presencia de dismorfia mandibular

Ambos modelos generaron una clasificación correcta de casos del 73,3 % y aunque la especificidad fue del 91,4 %, la sensibilidad no fue alta, sólo 48,0%.

Los modelos anteriores se ajustaron para la variable sexo (masculino=1; femenino=0) y edad gestacional, para ello se utilizó el método introducir y la salida del programa SPSS que se obtuvo aparece en la tabla 5.

Tabla 5. Estimación de la función de regresión logística ajustada para la variable sexo (masculino=1; femenino=0) y la edad gestacional

Variables independientes	B	Error estándar	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Dismorfia de la Boca	2,143	0,848	0,012	8,524	1,617	44,925
Dismorfia de la Mandíbula	2,389	0,795	0,003	10,899	2,295	51,770
sexo	-0,863	0,738	0,243	0,422	0,099	1,794
Edad gestacional	0,293	0,226	0,195	1,341	0,861	2,090
Constante	-8,687	5,447	0,111	0,000		

Legenda: β: Coeficiente de cada variable independiente en el modelo logístico, Exp(β)= Exponencial del coeficiente (OR)

El modelo resultante fue el siguiente:

Probabilidad (defectos valvulares)

$$= \frac{1}{1 + e^{-(-8,687 + 2,143 * X1 + 2,389 * X2 - 0,863 * \text{sexo} + 0,293 * \text{edad gestacional})}}$$

Donde sexo=1 para el masculino y sexo=0 para el femenino

Con este modelo se obtuvo una clasificación correcta de casos del 76,7%, presentó una especificidad del 85,7% y una sensibilidad de 64 %. De manera que el ajuste con el sexo y la edad gestacional aumentó la sensibilidad del modelo, y, por tanto, su capacidad de predecir la presencia de valvulopatías congénitas a partir de la presencia de dismorfias fetales en boca y mandíbula.

El hecho de ser el perfil facial dismórfico lo más observado, está dado por la dependencia que este tiene de las características de la región frontal y la mandíbula, siendo los dimorfismos de estas regiones los que siguen en frecuencia.

Sobre las valvulopatías en un estudio realizado en Villa Clara se plantea que de forma general no existen diferencias significativas entre los dos sexos,⁽⁷⁾ aspecto con el que coinciden los resultados de la presente investigación, además el estudio antes mencionado muestra a los defectos de la válvula pulmonar como, los más frecuentes, seguidos por los defectos valvulares aórticos.⁽⁷⁾

La no coincidencia de este resultado, con la presente investigación puede estar dada por la diferencia existente entre las muestras de ambas investigaciones. No obstante, la relación observada entre el dimorfismo facial y los defectos valvulares están bien justificadas por conocimientos precedentes^(8,9), direccionando el análisis hacia algunos procesos del desarrollo y las bases moleculares involucradas en la formación normal del complejo craneofacial y el corazón, el cual comprende procesos tempranos durante la embriogénesis, que incluye el desarrollo de las Células de la Cresta Neural.

La cresta neural es una población de células madre multipotentes que forman estructuras esenciales del cuerpo de los vertebrados. Surgen dentro del neuroectodermo después de la gastrulación, células de la cresta neural pre migratoria ubicadas en el dorso del tubo neural, expresan numerosos factores de transcripción. Alrededor del momento del cierre del tubo neural, las células de la cresta neural se separan de este, al experimentar una transición de epitelio a mesénquima y luego migra

ampliamente para poblar sitios distantes en el embrión entre los que se encuentran la región facial y el corazón.⁽¹⁰⁾

El primer paso para la formación de las células de las crestas neurales es la inducción; este es un proceso complejo que involucra señales moleculares reguladas, entre otras, por la vía de señalización Notch en el borde de la placa neural. Esta vía, durante el posterior desarrollo craneofacial, regula eventos críticos como la migración, proliferación y diferenciación de las células de las crestas neurales encargadas de la formación de estructuras faciales.⁽¹¹⁾

La señalización de Notch es de gran importancia, además, para muchos aspectos del desarrollo del corazón, y las mutaciones de sus componentes pueden conducir a diferentes tipos de cardiopatías congénitas. Pueden limitar indirectamente su expresión sobre todo a nivel del canal auriculoventricular.^(12,13)

Otra función de la señalización de Notch es promover la transición epitelio-mesénquima durante la formación del cojín endocárdico, que luego se convierte en válvulas en el tracto de salida del corazón, la señalización Notch media el proceso de invasión e interacción de la cresta neural cardíaca, con el endocardio, para la formación de válvulas arteriales.⁽¹⁴⁾

No solo la vía de señalización de Notch juega un papel importante en la formación de la cara y las válvulas cardíacas, existen algunos factores de transcripción que desempeñan un rol determinante. Tal es el caso del ácido retinoico.

El proceso frontonasal es una estructura destacada en las primeras fases del desarrollo facial, y su formación resulta de un sistema de señales muy sensible, que comienza con la síntesis de ácido retinoico en una región del ectodermo localizada frente al mesencéfalo. El ácido retinoico, posiblemente a través de la mediación de la población más rostral de células de la cresta neural, mantiene las señales de determinados genes, tanto en el prosencéfalo anterior como en el ectodermo frontonasal que lo cubre, estimulando así, la proliferación celular en el mesénquima de la cresta neural del proceso frontonasal. La ausencia de estas señales produce un aumento de la muerte celular en dicha región, así como una disminución de la proliferación celular, lo que da a lugar a alteraciones medio faciales. Tanto el déficit como el exceso de ácido retinoico pueden producir defectos muy similares.⁽¹⁵⁾

En el corazón, las células más caudales del campo cardíaco primario están expuestas a un gradiente de ácido retinoico por el que adoptan una identidad auricular, mientras que las células de la zona craneal de dicho campo, no expuestas al ácido retinoico, adoptan una identidad ventricular. Mientras se desarrolla el corazón el ácido retinoico actúa como factor de transcripción e influye en la expresión génica de las células de las crestas neurales cardíacas, actuando de esa forma en el desarrollo del tracto de salida y el tabicamiento atrio ventricular, pues en el proceso de cardiogénesis se ha observado ante ausencia de ácido retinoico, falla en el desarrollo embriológico de los cojinetes endocárdicos.⁽¹⁶⁾

Ya sea por la acción excesiva de factores reguladores de la vía de señalización Notch que modifican la acción de esta sobre las células de las crestas neurales o por las modificaciones de las concentraciones de ácido retinoico u otro factor de transcripción durante la etapa embrionaria, el proceso de formación de la cara y el corazón pueden verse afectado simultáneamente.

IV. CONCLUSIONES

Se concluye que las dismorfias de la boca y la mandíbula, son predictores de valvulopatías congénitas, que incrementan su sensibilidad si se tiene en cuenta el sexo y la edad gestacional. Estos resultados son de gran valor en el diagnóstico precoz de las valvulopatías congénitas..

REFERENCIAS

1. Ornoy A. Craniofacial malformations and their association with brain development: the importance of a multidisciplinary approach for treatment. *Odontology*. [Internet]. 2020[citado 30 jun 2020]; 108: p. 1-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172336/>.
2. Goldstein I, Tamir A, Weiner Z, Jakobi P. Dimensions of the fetal facial profile in normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [Internet]. 2010 [citado 30 jun 2020]; 35: p. 191–194. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/uog.7441>.
3. Junco-Vicente A, Rodríguez I, Solache-Berrocal G, Cigarrán H. Válvula aórtica bicúspide: ¿qué debo conocer? Revisión actualizada de sus aspectos clínicos y fisiopatológicos. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2020 [citado 23 abr 2021]; 90(4): p. 520-528. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402020000400520.
4. 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 23 abr 2021]; 11(4): p. 307- 316. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702019000400307&lng=pt&nrm=iso.
5. González Espangler L. Modelo cefalométrico predictivo para el brote de los terceros molares. Tesis de doctorado. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Departamento de Ortodoncia; 2019. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=713>.
6. Côte Real I, Braga A, Nogueira R. Growth pattern of the philtrum in cases of normal and pathological fetal development. *Rev Port Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial* [Internet]. 2016[citado 30 jun 2020]; 57(4): p. 223–228. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-portuguesa-estomatologia-medicina-dentaria-330-articulo-growth-pattern-philtrum-in-cases-S164628901630036X>.
7. García Meneses C, Aguiar Mota C, González Ojeda G, Llanes Camacho M, Blanco Barbeito N. Caracterización de las enfermedades valvulares congénitas en la edad pediátrica. *Rev Cubana Pediatr*[Internet]. 2019[citado 14 abr 2021]; 91(1): p. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312019000100007.
8. Schussler O, Gharibeh L, Mootosamy P. Cardiac Neural Crest Cells: Their Rhombomeric Specification, Migration, and Association with Heart and Great Vessel Anomalies. *Cellular and Molecular Neurobiology* [Internet]. 2020[citado 14 abr 2021];: p. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00863-w>.
9. Peterson J. Bicuspid aortic valve formation: Nos3 mutation leads to abnormal lineage pattern in g of neural crest cells and the second heart field. *The Company of Biologists* [Internet]. 2018 [citado 14 abr 2021]; 11: p. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242109/>.
10. Zaldivar Garit I, Linares Guerra E, Licourt Otero D, Díaz del Pino R, León García M. Coexistencia de dismorfias faciales y malformaciones congénitas en fetos humanos. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2021 [citado 14 abr 2021]; 25(1): p. e4618. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4618>.
11. Castro Larios L. Efectos de la pérdida de función de la vía Notch en el desarrollo craneofacial de embriones de pollo (*Gallus gallus*). Estadios HH18 y HH21. Universidad Nacional de Colombia. 2018 [citado 14 abr 2021];: p. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/69251>.

12. Gao J. The interaction of Notch and Wnt signaling pathways in vertebrate regeneration. *Cell Regeneration* [Internet]. 2021 [citado 14 abr 2021]; 10: p. 11. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s13619-020-00072-2.pdf>.

13. Taboada Lugo N. La vía de señalización Notch en el origen de algunas malformaciones congénitas. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2018 [citado 14 abr 2021]; 44(3): p. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2018000300010.

14. Huicong L. The roles and activation of endocardial Notch signaling in heart regeneration. *Cell Regeneration* [Internet]. 2021 [citado 14 abr 2021]; 10: p. 3. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13619-020-00060-6>.

15. Meruane M, Smok C, Rojas M. Desarrollo de Cara y Cuello en Vertebrados. *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2012 [citado 14 abr 2021]; 30(4): p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022012000400020>.

16. Cónsole-Aveglano G. *Embriología molecular de las cardiopatías congénitas*. 1a ed. La Plata : EDULP. 2018 [citado 14 abr 2021];: p. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/71653>.