



Artículo original

# El dimorfismo facial como predictor de valvulopatías cardíacas congénitas en fetos humanos

## Facial Dimorphism as A Predictor of Congenital Heart Valve Disease in Human Fetuses

Isvel Zaldivar Garit,<sup>1</sup> Elisa Maritza Linares Guerra,<sup>2</sup> Deysi Licourt Otero<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Pinar del Río, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Pinar del Río “Hermanos Sainz Montes de Oca”. Pinar del Río, Cuba.

<sup>3</sup>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:** Desarrollar un modelo predictivo de defectos valvulares congénitos, a partir del dimorfismo facial en fetos humanos. **Métodos:** Se efectuó una investigación observacional analítica y transversal a 60 fetos humanos, productos de interrupciones de embarazo, a los cuales se les realizó, durante la autopsia, la medición de las 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 predictoras de valvulopatías congénitas en la muestra estudiada. **Palabras Clave:** dimorfismo facial; valvulopatía congénita; defecto congénito.

### Abstract

**Introduction:** The connection between craniofacial and cardiac development was discovered more than two decades ago, when the involvement of neural crest cells in the formation of the face and heart was demonstrated. This strong relationship between the different processes of embryonic development has been the starting point for this research. **Objective:** Develop a predictive model of congenital valvular defects, based on facial dysmorphism in human fetuses. **Methods:** An analytical and cross-sectional observational investigation was carried out on 60 human fetuses, products of pregnancy interruptions, who underwent, during autopsy, the measurement of facial structures and the study of heart valves. For inferential statistics, tests based on the Chi-square distribution were applied. The strength of the association was estimated by calculating the corresponding odds ratio). In addition, multivariate analysis, specifically binary logistic regression, was used as an instrument of association. **Results:** It was observed that the dysmorphic facial profile was the most frequent dysmorphia (71.67%); 41.7% of the cases studied were carriers of a valve defect, more frequently in females; mouth dysmorphia showed higher probability (9.85 times higher) of having a congenital valve defect. Sex and gestational age increased the ability to predict the presence of congenital valve disease from the existence of fetal dysmorphia in the mouth and jaw. **Conclusions:** It is concluded that mouth and jaw dysmorphisms can be considered predictors of congenital valve disease in the sample studied. **Key Words:** facial dysmorphism; congenital valve disease; birth defect.

## Introducción

1. La dismorfología es el estudio de los defectos estructurales de origen prenatal que afectan 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 una consecuencia importante en la apariencia del cuello, cabeza y cara; se les denominan rasgos dismórficos faciales.<sup>(1)</sup>
2. Varias 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.<sup>(1)</sup>
- 3.
4. La evaluación ecográfica de la cara fetal ha comenzado a formar parte, recientemente, de la encuesta anatómica de rutina. 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; lo que ha facilitado la elaboración de normogramas de la frente, órbitas, nariz, cresta alveolar, mandíbula, surco nasolabial y la barbilla.<sup>(2)</sup>
- 5.
6. 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 que permanece 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.<sup>(3)</sup>
- 7.
8. 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, y generar un amplio espectro fenotípico de cardiopatías congénitas;<sup>(4)</sup> a su vez, intervienen en la formación de estructuras faciales, elemento que puede ser utilizado a favor del diagnóstico precoz de los defectos valvulares.
- 9.
10. Por el valor que tiene la existencia de dismorfias faciales en fetos con defectos a nivel de las válvulas cardíacas y el hecho de que la literatura científica no reporta su prevalencia, se dirige el presente estudio a la búsqueda de patrones dismórficos que faciliten el diagnóstico precoz de estos defectos congénitos y de esa forma, cooperar con la aplicación de tratamientos

oportunos, que elevarían la calidad de vida de los pacientes y disminuiría la frecuencia de complicaciones en estos.

- 11.
12. El presente estudio tiene como objetivo desarrollar un modelo predictivo de defectos valvulares congénitos, a partir del dimorfismo facial, en fetos humanos con edades entre 20 y 26 semanas.

## Método

13. Se realizó una investigación observacional analítica y transversal en fetos obtenidos a partir de las interrupciones de embarazos realizadas entre enero del 2019 y diciembre del 2020, en el Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado" de la provincia Pinar del Río, Cuba.
- 14.
15. 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, según el cumplimiento de los siguientes *criterios de inclusión*: Fetos producto de interrupciones de embarazo por indicación en consulta de genética provincial de Pinar del Río. Fetos con edad gestacional entre 20 y 26 semanas. Fetos con una o más dismorfias faciales detectadas por observación directa. Se *excluyeron* aquellos fetos que, por el demorado trabajo de parto, presentaban el rostro macerado y los que, producto de un periodo expulsivo trabajoso, sufrieron amputaciones o lesiones en la cara.
16. 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 la 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, las izquierdas, con la realización de un corte longitudinal en cada cavidad para una mejor exploración. Se tuvo 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 el perfil facial, la presencia de dismorfias en la región frontal y otras estructuras faciales como ojos, nariz, *filtrum*, boca, mandíbula y pabellón auricular. Todas las mediciones las realizó una misma persona, con un entrenamiento previo. Se utilizó el mismo instrumental para toda la muestra; se realizó la calibración periódica de los mismos. Las mediciones fueron realizadas en el siguiente orden:

1. **Mediciones de estructuras del macizo facial:** En relación con estas, no se incluyeron anomalías mayores internas. Para la evaluación de las dismorfias faciales se tuvieron en cuenta dos momentos del examen anatomopatológico: la evaluación directa durante la autopsia y la evaluación realizada, posteriormente, a partir de fotografías digitales, en los planos frontal y sagital, con la utilización de cámara profesional Cannon®, a una distancia de 60cm. Junto a la cara del feto se ubicó un pie de rey Vernier 1/128x6 pulgadas, utilizado como calibrador, y luego se utilizó software *Motic Images Plus 2.0ML* para la mensuración. Las dismorfias se identificaron por evaluación directa y a partir de fotografía digital de los planos frontal y sagital.

**2. Mediciones obtenidas por evaluación directa:** Dismorfias del pabellón auricular: se consideró dismórfico cuando se observó alteración de la morfología, presencia de fositas y de apéndices preauriculares.

**3. Mediciones obtenidas a partir de fotografía digital:**

A- En el plano frontal:

Dismorfias de la región frontal: se utilizó la técnica descrita anteriormente, pero esta vez para comparar proporciones de la región en cuestión, en relación del resto de las regiones de la cara. Se consideró dismorfia de la región frontal cuando esta se observó abombada, amplia o estrecha.

- *Dismorfias de los ojos:* En el feto normal, con edad gestacional entre 20 y 26 semanas, se ven las hendiduras palpebrales horizontales y libres de secreciones. En el presente estudio se consideró dismorfia a la existencia de hipotelorismo e hipertelorismo, teniendo en cuenta la distancia intercántica que se mide entre los cantos internos de los ojos y la posición oblicua de las hendiduras palpebrales. El hipotelorismo es la distancia intercántica menor que la medida entre el ángulo interno y externo del ojo; el hipertelorismo es la distancia intercántica mayor que la medida entre el ángulo interno y externo del ojo. En las hendiduras palpebrales se observó la simetría y la presencia de epicantos. En las facies mongoloides las hendiduras palpebrales tienen una inclinación de abajo-arriba desde el ángulo interno del ojo. En las facies antimongoloides las hendiduras palpebrales tienen una inclinación de arriba-abajo desde el ángulo interno del ojo.

- *Dismorfias de la boca:* se midió para comparar proporcionalidad, teniendo en cuenta que debe coincidir con 1,5 medidas de un ojo, de no ser así, se consideró dismorfia de la boca.

B- Plano sagital:

- *Perfil facial dismórfico:* se midió a partir del ángulo de convexidad facial, para el cual se trazó una línea por los puntos glabellar, subnasal y pogonión, punto más anterior de la barbilla;<sup>(5)</sup> este ángulo debe medir, en condiciones normales, entre 165° y 175°. Se consideró dismorfia del perfil facial, cuando el ángulo de convexidad facial tenía valores fuera del rango normal.

- *Dismorfias de la nariz:* se comprobó el tamaño de la nariz; es una vertical desde la base de la columela y el nasión. La amplitud nasal es una horizontal entre las márgenes externas de las alas nasales. Para las mediciones relacionadas con las dismorfias nasales, se realizaron fotografías digitales en los planos frontal y sagital.

- *Dismorfias del filtrum:* fue medido desde el borde posterior de la columela, a la parte superior del labio superior y comparado posteriormente con tablas, según edad gestacional, planteadas por estudio anterior.<sup>(6)</sup> Se consideró dismórfico los valores por encima del 90 percentil y por debajo del décimo percentil.

17.

- *Dismorfias de la mandíbula:* se trazaron las líneas correspondientes al plano Frankfort<sup>(5)</sup> que pasa por los puntos antropométricos, orbital y porión y línea facial. Se consideró la presencia de dismorfia mandibular cuando el ángulo formado por ambas líneas, indicó la presencia de ortognatia, prognatia o retrognatia.

**Análisis estadístico**

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

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

logística binaria como instrumento de asociación entre la presencia de dismorfias faciales y los defectos valvulares congénitos. El modelo logístico empleado fue:

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.

**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 dimorfismo más frecuente fue el de la mandíbula, pues se apreció en el 58,33 % de los casos; el menos observado fue la dismorfia del pabellón auricular. No existió ningún caso en el cual hubiera una dismorfia 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.	%		
<b>Aórtica</b>	4	16	3	12	7	28	0,33	0,57
<b>Mitral</b>	4	16	3	12	7	28	0,33	0,57
<b>Pulmonar</b>	2	8	4	16	6	24	0,68	0,41
<b>Tricúspide</b>	2	8	3	12	5	20	0,16	0,69
<b>Total</b>	12	48	13	52	25	100	-	-

Las válvulas correspondientes a las cavidades izquierdas (aórtica 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 <sup>2</sup>	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

Leyenda: X<sup>2</sup>. 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 que utilizó 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	2,133	54,014
	Dismorfia de la mandíbula	2,141	0,004	8,511	2,009	36,051
	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:

$$\text{Probabilidad (defectos valvulares modelo 1)} = \frac{1}{1 + e^{-(-0,901 + 2,287 * X_1)}}$$

$$\text{Probabilidad (defectos valvulares modelo 2)} = \frac{1}{1 + e^{-(-2,295 + 2,373 * X_1 + 2,141 * X_2)}}$$

Donde X<sub>1</sub> = Presencia de dismorfia de la boca

Donde X<sub>2</sub> = 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		

Leyenda: 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)

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

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.

## Discusión

El tema investigado es escasamente abordado, de forma explícita, en la literatura científica; sin embargo, a partir de investigaciones relacionadas con esta línea de investigación, se pueden analizar los resultados desde diferentes aristas.

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, y son los dimorfismos de estas regiones los que siguen en frecuencia.

En un estudio realizado en Villa Clara se plantea, en relación con las valvulopatías, que de forma general no existen diferencias significativas entre los dos sexos,<sup>(7)</sup> aspecto con el que coinciden los resultados de la presente investigación; además este estudio muestra que los defectos de la válvula pulmonar son más frecuentes, seguidos por los defectos valvulares aórticos.<sup>(7)</sup>

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.<sup>(8,9)</sup> Se direcciona 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. Las 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.<sup>(10)</sup>

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.<sup>(11)</sup>

La señalización de *Notch* es de gran importancia, además, para muchos aspectos del desarrollo del corazón. Las mutaciones de sus componentes pueden conducir a diferentes tipos de cardiopatías congénitas y limitar indirectamente su expresión, sobre todo a nivel

del canal auriculoventricular.<sup>(12,13)</sup>

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; además media el proceso de invasión e interacción de la cresta neural cardíaca, con el endocardio, para la formación de válvulas arteriales.<sup>(14)</sup>

No solo la vía de señalización de *Notch* desempeña un papel importante en la formación de la cara y las válvulas cardíacas; existen algunos factores de transcripción que son determinantes como 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, lo que da lugar a alteraciones medio faciales. Tanto el déficit como el exceso de ácido retinoico pueden producir defectos muy similares.<sup>(15)</sup>

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. En el desarrollo del corazón, el ácido retinoico actúa como factor de transcripción e influye en la expresión génica de las células de las crestas neurales cardíacas, lo que incide en el desarrollo del tracto de salida y el tabicamiento atrio ventricular. En el proceso de cardiogénesis se ha observado ante ausencia de ácido retinoico, falla en el desarrollo embriológico de los cojinetes endocárdicos.<sup>(16)</sup>

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 afectados simultáneamente.

## Conclusiones

Mediante el estudio se pudo determinar que las dismorfias de la boca y la mandíbula son predictoras 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 bibliográficas

- Ornoy A. Craniofacial malformations and their association with brain development: the importance of a multidisciplinary approach for treatment. *Odontology*. 2020[ acceso 30/6/2020];108:1-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172336/>.
- Goldstein I, Tamir A, Weiner Z, Jakobi P. Dimensions of the fetal facial profile in normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010

- [acceso 30/6/2020];35:191-94. 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. 2020 [acceso 23/4/2021];90(4):520-28. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-99402020000400520](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. 2019 [acceso 23/4/2021];11(4):307-16. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2078-71702019000400307&lng=pt&nrm=iso](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). Santiago de Cuba: 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. Côrte 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. 2016 [acceso 30/6/2020];57(4):223-8. 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. 2019 [acceso 14/4/2021];91(1): [aprox. 6p] Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312019000100007](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. 2020; [aprox. 6p]. DOI: <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. 2018 [acceso 14/4/2021]; 11: [aprox. 6p] 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. 2021 [acceso 14/4/2021];25(1): p. e4618. Disponible en: <http://revcompinar.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 [acceso 14/4/ abr 2021]: [aprox. 6p]. 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. 2021 [acceso 14/4/2021];10:11. 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. 2018 [acceso 14/4/2021]; 44(3): [aprox. 8p] Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2018000300010](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. 2021 [acceso 14/4/2021]; 10:3. 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. 2012 [acceso 14/4/2021]; 30(4): [aprox. 8p]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022012000400020>.

16. Cónsole-Avegliano G. Embriología molecular de las cardiopatías congénitas. 1a ed. La Plata: EDULP. 2018 [acceso 14/4/2021]; Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/71653>.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Isvel Zaldivar-Garit, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Pinar del Río, Cuba. E-mail: [isvelzg@infomed.sld.cu](mailto:isvelzg@infomed.sld.cu)

**Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.**



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).