

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA Y PREVENCIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN CHILE

Valentina Calvo Verdugo^a

Tamara Dukes Berry^a

Elisa Irarrázabal Álvarez^a

Isabel Klein Borquez^a

María Vial Alliende^a

Josefa Vignau Pastor^a

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

Artículo recibido el 17 de mayo, 20221. Aceptado en versión corregida el 24 de junio, 2022.

RESUMEN

Introducción: Las cardiopatías congénitas corresponden a defectos estructurales del corazón y/o válvulas cardíacas y/o grandes vasos secundarios a errores en la embriogénesis cardíaca que están presentes al nacer. El diagnóstico puede ser clínico e imagenológico al momento del nacimiento o antenatal mediante la ecografía fetal. El pronóstico está determinado por las condiciones al momento de la cirugía y por la existencia de malformaciones asociadas. **Objetivo:** Evaluar las medidas de prevención que existen a nivel nacional para identificar oportunidades para su mejoría. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica en la plataforma SciElo y en documentos del MINSAL. Se seleccionaron 8 artículos que se utilizaron para esta revisión. **Resultado:** La prevención primaria se basa en identificar factores de riesgo, vacunación contra la Rubéola y suplementación. A nivel secundario existe principalmente ecografía de pesquisa y seguimiento ante el diagnóstico mediante el GES. Finalmente, la prevención terciaria consiste en el tratamiento sintomático y eventual resolución quirúrgica. **Discusión:** Chile aún tiene espacio para crecer en métodos de prevención en todos los niveles. A nivel primario es necesario aumentar la cobertura de educación y control prenatal. A nivel secundario es imperativo formar a los profesionales de salud para implementar estudios ecográficos tanto antenatales como postnatales. Y en prevención terciaria se pueden implementar medidas de rehabilitación y tratamientos paliativos **Conclusión:** La pesquisa y tratamiento precoz mediante métodos de tamizaje durante el período prenatal permitiría aumentar la sobrevivencia y disminuir la necesidad de cirugía.

Palabras clave: Cardiopatías congénitas, Malformaciones congénitas, Epidemiología, Chile.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las malformaciones congénitas se definen como “anomalías estructurales o funcionales, que ocurren durante la vida intrauterina y se detectan durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida”^{1,2}. En el caso de las cardiopatías congénitas (CC), estas son defectos estructurales del corazón y/o válvulas cardíacas y/o grandes vasos, secundarios a errores en la embriogénesis cardíaca³, originados principalmente entre la 2^o y 8^o semana de gestación, que están presentes al nacimiento⁴.

Las CC se clasifican en cianóticas y no cianóticas⁵, según si hay presencia de *shunt* (cortocircuito) de derecha a izquierda, saltándose la circulación pulmonar y la correcta oxigenación de la sangre, generando el paso de sangre desoxigenada hacia la circulación sistémica⁶. Las consideradas cianóticas (con presencia de *shunt*) se caracterizan por hipoxemia, con cianosis en piel y mucosas⁷.

La incidencia de CC es de 4-12 por 1.000 recién nacidos (RN) vivos, tanto en Chile como a nivel mundial^{8,9}. Actualmente ha habido un aumento de la incidencia debido a que las técnicas de diagnóstico han mejorado^{2,4,10}.

Los defectos cardíacos son las malformaciones congénitas mayores más frecuentes¹¹⁻¹³, presentes

en un 3-4% de los RN en Chile^{8,9}. Las CC están dentro de las principales causas de muerte por malformaciones congénitas^{14,15}, siendo un 20% de las muertes neonatales y casi un 50% de la mortalidad infantil^{15,16}.

En Chile, las anomalías congénitas como grupo son la segunda causa de muerte en menores de 1 año^{4,5}, responsables de un 32% de las defunciones para este grupo de edad⁴. Un 30% de las CC están asociadas a otras malformaciones congénitas¹⁷⁻¹⁸, y de los pacientes con CC, un tercio enfermará críticamente y fallecerá dentro del primer año de vida a menos que reciba un tratamiento quirúrgico²⁰.

Actualmente se ha observado un aumento de la incidencia de CC²¹, especialmente las más leves (comunicación interauricular y comunicación interventricular)²², mientras que la prevalencia de las más severas ha permanecido constante (transposición de grandes arterias o síndrome del corazón izquierdo hipoplásico)^{4,23,24}.

Las CC presentan diferencias sociodemográficas y determinantes sociales en cuanto a su incidencia¹⁴. “La epidemiología y contexto social juegan un rol crucial en determinar la carga de una enfermedad y modular los posibles resultados, mientras que el diagnóstico y tratamiento siguen siendo principalmente dependientes de los recursos”^{15,17}. Se

*Correspondencia: mariviala@udd.cl
2022, Revista Confluencia, 5(1), 92-97



ha visto que ciertas patologías son más prevalentes en población caucásica²⁵, y el ser de bajo nivel socioeconómico se asoció a un mayor riesgo de CC como Transposición de Grandes Vasos¹⁷.

El diagnóstico de las CC se realiza mediante un examen físico completo e imagenología del recién nacido^{23,24}. Ante sospecha, se realiza un ecocardiograma que permite observar las malformaciones intracardiacas o de grandes vasos^{19,26}. Es importante recalcar que el diagnóstico se puede realizar de manera antenatal en la ecografía fetal después de las 16 semanas en algunos casos^{27,28}, permitiendo un tratamiento precoz y mejor pronóstico¹⁶.

Ha habido un aumento en el diagnóstico de ciertos tipos de CC en embarazadas de nivel socioeconómico alto²⁹ y de población caucásica²⁵ que podrían explicarse por un “mejor acceso a test diagnósticos” y mayor acceso a ultrasonido^{17,26}. Esto implica que hay factores modificables en los cuales se puede intervenir a nivel de factores de riesgo, herramientas diagnósticas y oportunidad de tratamiento precoz, mejorando el pronóstico en estas enfermedades.

La clínica y las secuelas van a depender de la patología específica en cada caso, pudiendo variar desde no presentar secuelas a largo plazo, hasta mortalidad precoz^{3-5,7,10,11,13,25}. Las secuelas más frecuentes son; insuficiencia cardíaca cianótica o congestiva, arritmias y soplos^{20,21,24,27,30}. En la población con CC, un 65% va a requerir cirugía en algún momento de sus vidas, siendo un 35% de estas dentro del primer año de vida⁴.

En las etapas tempranas de la vida el pronóstico está influenciado por las condiciones en las cuales el paciente llega a la cirugía y la presencia de malformaciones asociadas³¹, por lo que el diagnóstico prenatal y cirugía neonatal precoz juegan un rol precoz en evitar el daño secundario y progresivo de órganos como el corazón, pulmones y sistema nerviosos central (SNC)²⁰.

Actualmente, las CC se consideran una prioridad sanitaria para Chile^{20,32,33}, y debido a esto es que fueron incluidas en el Régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES) desde el primer decreto. La implementación del GES ha permitido mejorar la detección y cobertura para las CC, por lo que la pesquisa de estas en el período prenatal ha aumentado significativamente en relación al período pre-GES (1,12 / 1.000 RN vivos en comparación a 0,29 / 1.000 RN vivos pre-GES). Cabe mencionar que antes de que se implementara el plan GES, un 33% de RN con CC fallecían a la espera de un diagnóstico cardiológico²⁰. El GES permite reducir en un 24,1% la mortalidad por CC diagnosticadas en el período prenatal (sin GES la mortalidad es de 50%), por lo que se asocia a una mejoría de la sobrevivencia neonatal²⁰.

En el marco de la Salud Pública basada en la

evidencia, se realizó una revisión bibliográfica de las cardiopatías congénitas, dado que son un problema de salud con un impacto significativo^{2,8,21}. Además, este grupo de patologías implican una alta carga económica y de morbi-mortalidad asociada, tanto a nivel nacional como internacional^{10,23,31}.

El objetivo del presente documento es recopilar de manera clara, ordenada y precisa la información disponible sobre las estrategias existentes a nivel nacional para abordar este problema de salud, pudiendo así detectar áreas que requieran mejoras y nuevas medidas.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la plataforma Scielo y artículos del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). La estrategia de recopilación bibliográfica fue por niveles de prevención, primaria, secundaria y terciaria. Las palabras clave fueron: “Cardiopatías congénitas” y “prevención”. Se encontraron 53 artículos, de los cuales se realizó una revisión superficial, descartando los documentos que no cumplieran con los requerimientos. Se seleccionaron 14 artículos para lectura completa y se sometieron a un nuevo proceso de exclusión. Finalmente, 8 archivos fueron resumidos y tabulados en tablas de Excel para su análisis y realización de gráficos que permitieron la organización de datos y su utilización en este informe.

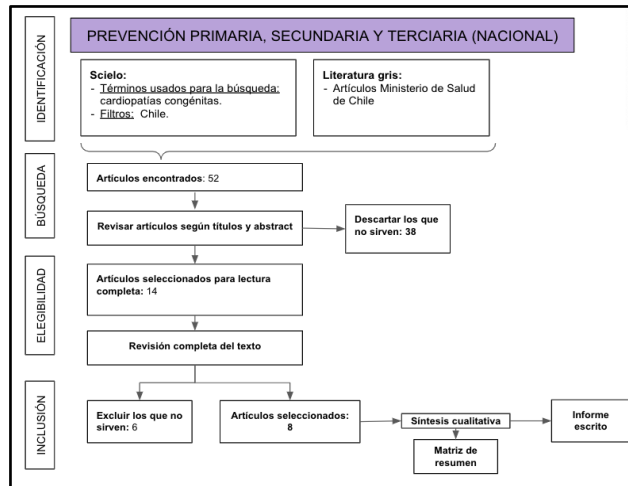


Figura 1. Flujograma de metodología para la búsqueda de información

RESULTADO

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura existente sobre las estrategias de prevención para CC a nivel nacional. A continuación, se presentan las estrategias revisadas según nivel de prevención.

En prevención primaria se incluyó el análisis de factores de riesgo y vacunación preventiva. La revisión de Nazer³⁴, realizada en Chile, analiza los factores de riesgo involucrados en la patología de las malformaciones congénitas, siendo los más



estudiados: enfermedades no transmisibles como diabetes, enfermedades transmisibles como la Rubéola en las primeras semanas de embarazo³⁵, fármacos como la isotretinoína, hábitos como el alcohol, drogas³⁶ y factores ambientales³⁷⁻³⁹.

Las Guías clínicas del MINSAL^{26,32}, recomiendan como prevención primaria específica de cardiopatías congénitas el adecuado control de diabetes materna⁴⁰, vacunar contra la rubéola³⁵ (mujeres que desean embarazo se recomienda administrar un refuerzo⁴⁰), suplementación de Ácido Fólico⁴¹⁻⁴³ y evitar la exposición a teratógenos (sobre todo fármacos anticonvulsivantes) durante el embarazo⁴⁴.

En relación a la prevención secundaria, se ve un gran impacto en el aumento de diagnósticos luego de la implementación del plan AUGE⁴² "Cardiopatías congénitas operables en menores de 15 años", incluido en el problema de salud GES N°2. Este incluye ecografía y ecocardiografía diagnóstica como método confirmatorio²⁶. La herramienta fundamental para el tamizaje es la ecografía obstétrica prenatal de las 18-20 semanas de gestación (parte del programa Chile Crece Contigo), ya que es la primera instancia para detectar hallazgos sospechosos que permitan activar el GES²⁶. En pacientes de alto riesgo se realiza una ecocardiografía fetal para la confirmación diagnóstica, lo cual ha logrado aumentar el número de diagnósticos. Se encuentra en duda todavía la utilidad de aplicarlo a toda la población²⁶.

También se cuenta con el Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO) en el 2003⁴⁵, centro que gestiona la derivación de pacientes con sospecha o diagnóstico de CC operables según GES a los distintos Servicios de Salud de la Red MINSAL, que permite actuar en prevención secundaria y terciaria. Este realizó un seguimiento de embarazadas con diagnóstico prenatal de CC y de los neonatos hasta el año vida, con buenos resultados en términos de diagnóstico, derivación y seguimiento, pero con una edad gestacional al momento del diagnóstico tardía. Además, se demostró disminución de la mortalidad con diagnóstico prenatal en las cardiopatías ductus dependientes⁴⁵.

Una vez diagnosticada la patología, la prevención terciaria se relaciona con el acceso a un tratamiento según la causa específica, complicaciones y patologías acompañantes de cada CC. Se cuenta con la Guía Clínica MINSAL "Cardiopatías Congénitas operables en menores de 15 años"³³, la cual diferencia entre las no operables y operables, siendo estas últimas, parte del programa GES con el mismo nombre. Usualmente se inicia con manejo sintomático y de soporte para luego finalizar en resolución quirúrgica. Cabe destacar que las más graves se deben operar dentro de las primeras 48 horas, las CC que se manifiesten como insuficiencia cardíaca requieren de manejo farmacológico y las asintomáticas, deben ser observadas. En Chile los medicamentos y la cirugía de CC operables están

cubiertos en todo menor de 15 años por GES, lo que aumenta la cobertura de los sectores más vulnerables⁴⁵.

DISCUSIÓN

A nivel de prevención primaria en Chile, no se abarca la promoción de salud en forma dirigida hacia las CC, pero sí se hace énfasis en la importancia de la consejería preconcepcional. Esta se logró realizar en 53.867 embarazos de los 244.670 que llegaron a término en el año 2016³⁰, representando una cobertura del 22% de los embarazos anuales. Esta cifra no es suficiente para la población chilena, por lo que se debería hacer énfasis en su importancia y educar a los trabajadores de la salud en cómo realizarla correctamente. Esta instancia educacional desaprovechada va de la mano con el vacío de cobertura que existe en relación a la suplementación con ácido fólico en embarazadas, dado que no se está alcanzando a la población de bajo nivel socioeconómico. Se implementó a nivel nacional en el programa Chile Crece Contigo, pero no se ha estudiado el impacto que este tiene mediante cifras objetivas.

En relación a la prevención secundaria, el diagnóstico prenatal, a pesar de no mejorar sustancialmente la sobrevida, mejora el pronóstico del paciente con CC²⁶. El diagnóstico precoz permite planificar cuidados y realizar el parto en un centro especializado²⁶.

El principal problema de la detección precoz en Chile es la falta de personal entrenado y recursos en sectores rurales y más precarios, por lo que se produce un vacío de cobertura en estos grupos vulnerables. Esta evidencia se puede objetivar al observar las tablas del Departamento de Estadísticas Nacionales, donde se puede ver la diferencia entre la cantidad de embarazos y el número de ecografías realizadas por trimestre de embarazo en las distintas regiones²⁸.

Para mitigar estos problemas se fundó el CERPO, que permite que sus beneficiarias (embarazadas con sospecha de CC) puedan acceder a un diagnóstico y seguimiento oportuno⁴⁵. La detección prenatal se logró en un 50-70% de los casos, quedando incluso un 20-30% sin detectar luego de una evaluación física postnatal³³.

A nivel nacional se hace énfasis en el diagnóstico prenatal de las CC, pero no existe un protocolo de métodos de screening postnatal, por lo que no existen medidas de tamizaje estandarizadas⁴⁶. El ecocardiograma postnatal es el *gold estándar*, permitiendo el diagnóstico de CC de baja complejidad y en etapas asintomáticas de la enfermedad⁴⁷. Su principal problema es su alto costo y la baja disponibilidad de técnicos capacitados en los distintos centros, haciendo difícil su implementación.

Finalmente, en relación a la prevención terciaria, mencionamos la existencia del programa GES que



garantiza la cobertura de fármacos y cirugías de CC operables en menores de 15 años³³, pero en esta guía no existen recomendaciones estandarizadas y de fácil acceso que hagan referencia a la rehabilitación o cuidados paliativos de estos pacientes (lo cual no descarta que esta indicación se esté dando de manera independiente).

En relación a los cuidados paliativos, lo más importante es el manejo de la sintomatología para garantizar la comodidad de los pacientes. Con recomendaciones tanto no farmacológicas como farmacológicas para la disnea, dolor y depresión^{48,49}. Dentro de lo más estudiado para aliviar sintomatologías en pacientes complicados (especialmente en CC cianóticas), son las cirugías cardíacas que buscan aumentar el flujo pulmonar mediante *shunts* arteriales o la mezcla arteriovenosa con *shunts* de izquierda a derecha⁵⁰⁻⁵².

Resulta evidente el vacío que hay en relación a la disponibilidad y cobertura de estas herramientas, que resultan imprescindibles para el manejo integral del paciente con CC.

CONCLUSIÓN

La importancia de las CC radica en que son malformaciones frecuentes, que se asocian a una alta mortalidad neonatal si no se tratan precozmente y pueden traer complicaciones en la vida del RN. La implementación del GES ha permitido pesquisar precozmente estos diagnósticos en el período prenatal y esto ha tenido buenos resultados en aumentar la sobrevida al nacer y disminuir el número de cirugías posterior al nacimiento. Dado que no existen factores que puedan prevenir su ocurrencia, la única manera de tener un buen pronóstico es realizando un diagnóstico y un tratamiento precoz.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Ximena Aguilera, docente de la Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago – Universidad del Desarrollo, por su consejería y apoyo durante el desarrollo de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Anomalías Congénitas [Internet]. Ginebra: OMS; 2016 [citado el 20 de abril, 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
2. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-11. Estadísticas de morbilidad y mortalidad - ICD-11 [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado el 20 de abril, 2020]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es>
3. Sánchez Fernández PL, Martín García A, García Cuenillas L, Plata B, Maroto E. Cardiopatías congénitas. *Medicine* [Internet]. 2017 [citado el 20 de abril, 2020];12(45):2683-99. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-cardiopatias-congenitas-articulo-S0304541217302986>

4. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica. Cardiopatías Congénitas Operables en menores de 15 años. Serie Guías Clínicas MINSAL [Internet]. Santiago: MINSAL; 2010 [citado el 20 de abril, 2020]. 52 p. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/720bfefe91e0d2e04001011f010ff2.pdf>
5. Síntesis. Cardiopatías congénitas [Internet]. Santiago: Universidad de Chile; 2012 [citado el 20 de abril, 2020]. Disponible en: <https://sintesis.med.uchile.cl/index.php/profesionales/informacion-para-profesionales/medicina/condiciones-clinicas2/pediatria/1337-2-01-1-050>
6. Pontificia Universidad Católica de Chile. Cortocircuitos Intracardiácos [Internet]. Santiago: UC; 2018 [citado el 20 de abril, 2020]. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/publicacion/cortocircuitos-intracardiacos/>
7. Center for Disease Control and Prevention. Congenital Heart Defects (CHDs) [Internet]. USA: CDC; 2020 [citado el 20 de abril, 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/facts.html>
8. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr*. 2008 Dec;153(6):807-13. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.05.059. Epub 2008 Jul 26. PMID: 18657826; PMCID: PMC2613036.
9. Center for Disease Control and Prevention. Improved National Prevalence Estimates for 18 Selected Major Birth Defects --- United States, 1999--2001 [Internet]. USA: MMWR; 2006 [citado el 20 de abril, 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5451a2.htm>
10. Cartón Sánchez F, Gutiérrez-Larraya A. Cardiopatías congénitas: evolución con la edad y seguimiento. *Pediatr Integral* [Internet]. 2016 [citado el 26 de abril, 2020];XX(8):539-47. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-10/cardiopatias-congenitas-evolucion-con-la-edad-y-seguimiento-en-atencion-primaria/>
11. Castro A, Castro J, Yong B, Mas C, Gutiérrez R, Faerron J. Cierre espontáneo de la comunicación interventricular muscular aislada y la perimembranosa con aneurisma del septum. *Rev. costarric. cardiol* [Internet]. 2006 [citado el 26 de abril, 2020];8(3):7-9. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&id=S1409-41422006000300002&lng=en
12. Bruce C. Embriología Humana y Biología del del Desarrollo. Barcelona, España: Elsevier; 2014.
13. Leonard L. Chapter 16: Congenital Heart Disease. En *Pathophysiology of Heart Disease*. Baltimore: Wolters Kluwer; 2011. P. 369-84.
14. Wong P, Denburg A, Dave M, Levin L, Morinis JO, Suleman S, Wong J, Ford-Jones E, Moore AM. Early life environment and social determinants of cardiac health in children with congenital heart disease. *Paediatr Child Health*. 2018 Apr;23(2):92-95. doi: 10.1093/pch/pxx146. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29686491; PMCID: PMC5905484.
15. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide:



- a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Nov 15;58(21):2241-7. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025. PMID: 22078432.
16. Barrera Quezada F. Guías de Práctica Clínica en Pediatría [Internet]. Santiago: Hospital Clínico San Borja Arriarán, Ministerio de Salud & Universidad de Chile; 2018 [citado el 20 de abril, 2020]. Disponible en: https://www.savagnet.cl/revistas/guias_pcp_2018/files/assets/common/downloads/publication.pdf
 17. Agha MM, Glazier RH, Moineddin R, Moore AM, Guttman A. Socioeconomic status and prevalence of congenital heart defects: Does universal access to health care system eliminate the gap? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(12):1011-8.
 18. Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, Rouleau J, Van den Hof M, Sauve R, Kramer MS; Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circulation.* 2013 Aug 6;128(6):583-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001054. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23812182.
 19. Tanner K, Sabrine N, Wren C. Cardiovascular malformations among preterm infants. *Pediatrics.* 2005 Dec;116(6):e833-8. doi: 10.1542/peds.2005-0397. PMID: 16322141.
 20. Concha F, Pastén N, Espinosa V, López F. Impacto de la implementación del plan AUGÉ en la detección prenatal de cardiopatías congénitas. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2008 [citado el 20 de abril, 2020];73(3):163-72. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262008000300005&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262008000300005>
 21. Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation.* 2009 Jul 28;120(4):295-301. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.857987. Epub 2009 Jul 13. PMID: 19597048.
 22. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2007 Jun 12;115(23):2995-3014. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183216. Epub 2007 May 22. PMID: 17519397.
 23. Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys.* 2015 Jul;72(3):857-60. doi: 10.1007/s12013-015-0551-6. PMID: 25638345.
 24. Su W, Zhu P, Wang R, Wu Q, Wang M, Zhang X, Mei L, Tang J, Kumar M, Wang X, Su L, Dong N. Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes. *Clin Genet.* 2017 Mar;91(3):349-354. doi: 10.1111/cge.12835. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27426723.
 25. Mangones T, Manhas A, Visintainer P, Hunter-Grant C, Brumberg HL. Prevalence of congenital cardiovascular malformations varies by race and ethnicity. *Int J Cardiol.* 2010 Sep 3;143(3):317-22. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.03.054. Epub 2009 Apr 3. PMID: 19345430.
 26. Ministerio de Salud de Chile. Gestantes en control con ecografía por trimestre de gestación (en el semestre), por Región y Servicio de salud, SNSS 2018 (Datos preliminares). Santiago: Gobierno de Chile.
 27. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, Keavney BD. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019 Apr 1;48(2):455-463. doi: 10.1093/ije/dyz009. PMID: 30783674; PMCID: PMC6469300.
 28. Pose G, Abdala D. Uso de la ecocardiografía neonatal como screening para la detección temprana de cardiopatías congénitas. *Arch. Pediatr. Urug.* [Internet]. 2015 Dic [citado el 20 de abril, 2020];86(4):309-12. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492015000400008&lng=es.
 29. Pawluk M, Campaña H, Gili J, Comas B, Giménez L, Villalba M et al . Determinantes sociales adversos y riesgo para anomalías congénitas seleccionadas. *Arch. argent. pediatr.* [Internet]. 2014 Jun [citado el 20 de abril, 2020];112(3):215-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.215>.
 30. National Health Services. Congenital heart disease – Diagnosis [Internet]. USA: NHS; 2020 [citado el 20 de abril, 2020]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/congenital-heart-disease/diagnosis/#:~:text=Congenital%20heart%20disease%20may%20initially,to%20confirm%20the%20exact%20diagnosis>
 31. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016 Oct 8;388(10053):1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6. Erratum in: *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):e1. PMID: 27733282; PMCID: PMC5055577.
 32. Ministerio de Salud de Chile. Guía Perinatal [Internet]. Santiago: MINSAL; 2015 [citado el 20 de abril, 2020]. 466 p. Disponible en: https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf
 33. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica. Cardiopatías Congénitas Operables en menores de 15 años. Serie Guías Clínicas MINSAL [Internet]. Santiago: MINSAL; 2010 [citado el 20 de abril, 2020]. 52 p. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/720bfefe91e0d2e404001011f010ff2.pdf>
 34. Nazer J, Cifuentes L. Congenital malformations in Latin America in the period 1995-2008. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2011 [citado el 20 de abril, 2020];139(1):72-8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000100010&lng=en. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000100010>.
 35. Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, Katz M, Cooper L, Schwartz B, Zimmerman-Swain L, Danovaro-Holliday MC, Wharton M. Preparing for elimination of congenital



- Rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis*. 2000 Jul;31(1):85-95. doi: 10.1086/313928. Epub 2000 Jul 25. PMID: 10913402.
36. Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):e647-53. doi: 10.1542/peds.2010-1399. Epub 2011 Feb 28. PMID: 21357347.
 37. Ou Y, Mai J, Zhuang J, Liu X, Wu Y, Gao X, Nie Z, Qu Y, Chen J, Kielb C, Lauper U, Lin S. Risk factors of different congenital heart defects in Guangdong, China. *Pediatr Res*. 2016 Apr;79(4):549-58. doi: 10.1038/pr.2015.264. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26679154.
 38. Gorini F, Chiappa E, Gargani L, Picano E. Potential effects of environmental chemical contamination in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2014 Apr;35(4):559-68. doi: 10.1007/s00246-014-0870-1. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24452958.
 39. Dadvand P, Rankin J, Rushton S, Pless-Mulloli T. Ambient air pollution and congenital heart disease: a register-based study. *Environ Res*. 2011 Apr;111(3):435-41. doi: 10.1016/j.envres.2011.01.022. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21329916.
 40. Ministerio de Salud de Chile. Controles de salud sexual y reproductiva según tipo de control, por Región y Servicio de Salud, SNSS 2016 (Datos preliminares) [Internet]. Santiago: MINSAL; 2016 [citado el 20 de abril, 2020]. Disponible en: <https://reportesdeis.minsal.cl/REM/2016/REM01SECCIONA/REM01SECCIONA.aspx>
 41. Ministerio de Salud de Chile. Pontificia Universidad Católica de Chile. Informe final estudio de carga de enfermedad y carga atribuible [Internet]. Santiago: MINSAL y PUC; 2007 [citado el 20 de abril, 2020]. Disponible en: <http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/602/3895.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 42. Castaño E, Piñuñuri R, Hirsch S, Ronco AM. Folatos y Embarazo, conceptos actuales: ¿Es necesaria una suplementación con Acido Fólico?. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2017 Abr [citado el 20 de abril, 2020];88(2):199-206. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062017000200001&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062017000200001>.
 43. Ingrid Goh Y, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006 Aug;28(8):680-689. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32227-7. PMID: 17022907.
 44. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, Finkel-Pekarsky V, Arnon J, Kennedy D, Erebara A, Einarson A, Ornoy A. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry*. 2014 Jul;171(7):785-94. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.12111402. PMID: 24781368.
 45. Centro de Referencia Perinatal Oriente. Docencia [Internet]. Santiago: CERPO;2003 [citado el 20 de abril, 2020]. Disponible en: <https://www.cerpo.cl>
 46. Luna MS, Muñuzuri AP, López ES, Castellanos JL, Fernández IB, Campillo WR, et al. Pulse oximetry screening of critical congenital heart defects in the neonatal period. The Spanish National Neonatal Society recommendation. *An Pediatr* [Internet]. 2018. [citado el 20 de abril, 2020];88(2):112-e1. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/en-pulse-oximetry-screening-critical-congenital-articulo-S2341287917302211>
 47. Armoiry X, Viprey M, Constant H, Aulagner G, Roux AS, Huot L, Roubertie F, Ninet J, Henaine R. Potential interest of a new absorbable collagen membrane in the prevention of adhesions in paediatric cardiac surgery: a feasibility study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013 Aug-Sep;106(8-9):433-9. doi: 10.1016/j.acvd.2013.05.003. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23906681.
 48. Cooley DA. Palliative surgery for cyanotic congenital heart disease. *Surg Clin North Am*. 1988 Jun;68(3):477-96. doi: 10.1016/s0039-6109(16)44529-9. PMID: 2453932.
 49. Center for Disease Control and Prevention. Screening for Critical Congenital Heart Defects [Internet]. USA: CDC; 2020 [citado el 20 de abril, 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/screening.html>
 50. Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP, Smith FC, Hoke TR, Koppel R, Gidding SS, Beekman RH 3rd, Grosse SD; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery, and Committee on Fetus and Newborn. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009 Aug 4;120(5):447-58. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192576. Epub 2009 Jul 6. PMID: 19581492.
 51. Plana MN, Zamora J, Suresh G, Fernandez-Pineda L, Thangaratinam S, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD011912. DOI: 10.1002/14651858.CD011912.pub2
 52. Narayen IC, Blom NA, Ewer AK, Vento M, Manzoni P, te Pas AB. Aspects of pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: when, how and why? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Mar;101(2):F162-7. doi: 10.1136/archdischild-2015-309205. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26369369.

