



## Diagnóstico prenatal de paladar hendido mediante ultrasonografía 3D

Maynor Alfonso García-López,\* María de la Luz Bermúdez-Rojas,\*\* Carlos Oaxaca-Escobar\*\*\*

Nivel de evidencia: III

### RESUMEN

Se reporta el caso de un feto de 33.2 semanas de gestación al que se le diagnosticó labio hendido mediante ultrasonido de rutina. Se describen los pasos secuenciales que sustentaron el diagnóstico multidisciplinario del paladar hendido, mediante la reconstrucción de imágenes tridimensionales originalmente obtenidas para demostrar la superficie de la cara fetal. Al nacimiento se confirmaron los hallazgos prenatales y se estableció el diagnóstico de labio hendido y paladar duro y blando hendidos. El diagnóstico de hendiduras faciales puede realizarse prenatalmente con relativa facilidad; sin embargo, el índice de detección de hendiduras faciales en estudios de rutina es sólo de 20%. Hasta hace algunos años el diagnóstico de paladar hendido no se consideraba posible; sin embargo, en años recientes los avances en la tecnología tridimensional han favorecido el desarrollo de técnicas para evaluar el paladar. Se discuten las ventajas y desventajas de metodologías relativamente nuevas y se destaca el valor de este tipo de información para los padres con un hijo afectado. **Palabras clave:** hendiduras faciales, labio y paladar hendido, paladar secundario, ultrasonido de tercera dimensión, diagnóstico prenatal.

### ABSTRACT

A case of a fetus seen at 33.2 weeks of gestation who was diagnosed with cleft lip in the third quarter by routine ultrasound. Describes the sequential steps that led to a multidisciplinary support the diagnosis of cleft palate by three-dimensional image reconstruction, which were originally obtained to demonstrate the fetal face surface. Birth confirmed the prenatal findings and established the diagnosis of cleft lip and cleft hard and soft palate. It has been reported that the diagnosis of facial clefts can be done with relative ease prenatally, but the detection rate of facial clefts in routine tests is only 20%. Until recently the diagnosis of cleft palate is not considered possible, however in recent years advances in three-dimensional technology has made possible the development of techniques for the assessment of the palate and various authors have reported promising results of ingenious applications that make think that in the near future will approach the palate a fact. We discuss the advantages and disadvantages of these methods are relatively new and highlights how valuable this information is for parents of the affected creature.

**Key words:** facial clefts, cleft lip, palate, three-dimensional ultrasound, prenatal diagnosis.

### RÉSUMÉ

On rapporte le cas d'un fœtus de 33.2 semaines de gestation à qui on a diagnostiqué lèvre fendue au moyen d'ultrason de routine. On décrit les pas séquentiels qui ont appuyé le diagnostic multidisciplinaire du palais fendu, à l'aide de la reconstruction d'images tridimensionnelles obtenues originellement pour montrer la superficie de la face fœtale. À la naissance on a confirmé les découvertes prénatales et on a établi le diagnostic de lèvre fendue et palais dur et molle fendus. Le diagnostic de fentes faciales peut se réaliser avant la naissance avec une relative facilité; toutefois, l'indice de détection de fentes faciales en études de routine est seulement de 20%. Il y a quelques années le diagnostic de palais fendu ne se considérait pas possible; cependant, récemment les avancements dans la technologie tridimensionnelle ont bénéficié le développement de techniques pour évaluer le palais. On discute les avantages et désavantages de méthodologies relativement nouvelles et on remarque la valeur de ce type d'information pour les parents ayant un enfant touché.

**Mots-clés:** fentes faciales, lèvre et palais fendus, palais secondaire, ultrason de troisième dimension, diagnostic prénatal.

## RESUMO

Comunica-se o caso de um feto de 33,2 semanas de gestação ao qual se diagnosticou lábio rachado mediante ultrassom de rotina. Descrevem-se os passos sequenciais que sustentaram o diagnóstico multidisciplinário do lábio rachado, mediante a reconstrução de imagens tridimensionais originalmente obtidas para demonstrar a superfície da cara fetal. Ao nascer se confirma os exames pré-natais e se estabeleceu o diagnóstico de lábio rachado e paladar duro e leve.

O diagnóstico de rachaduras faciais pode ser realizado no pré-natal com relativa facilidade; entretanto, o índice de detecção de rachaduras faciais nos exames de rotina é somente de 20%. Faz alguns anos que o diagnóstico de lábio rachado não se considerava possível; entretanto em anos recentes os avanços da tecnologia tridimensional vêm favorecendo o desenvolvimento de técnicas para avaliar o paladar. São discutidas as vantagens e desvantagens de metodologia relativamente novas e se destaca o valor deste tipo de informação para os pais com filho afetado.

**Palavras-chave:** rachaduras faciais, lábio rachado, paladar secundário, ultrassom 3 D, diagnóstico pré-natal.

Las hendiduras faciales son unas de las anomalías congénitas más comunes. Su incidencia universal es de 1 a 2 casos por cada 1,000 nacidos vivos, con importantes variaciones étnicas.<sup>1</sup> La tasa de 1.39 casos por cada mil niños nacidos vivos en México implica que cada año nacen 3,521 infantes con este problema (con 2.6 millones de nacimientos al año).<sup>2</sup> Las notables diferencias interestatales (Jalisco 2.22 vs Colima 0.07 por cada 1,000 nacidos vivos en 2004)<sup>3</sup> podrían reflejar subregistro de los casos.

En el año 2007, en el estado de Guanajuato se realizó un estudio que reportó, en un centro de referencia, como la Unidad de Medicina de Alta Especialidad número 48 del Instituto Mexicano del Seguro Social, que concentra población de varios estados (Guanajuato, San Luis Potosí, Zacatecas, Michoacán, entre otros) los siguientes datos: en 17,546 embarazos se registró una tasa de 5.5 x 1000 recién nacidos vivos (98 casos). Los defectos cardiacos más frecuentes representaron 15.3% (15 casos), del tubo digestivo 14.2% (14 casos), rubro en el que se detectaron

tres recién nacidos con labio y paladar hendido, 11 casos con malformaciones en el sistema nervioso central y 13.2% con síndromes genéticos específicos (10 casos de cromosomopatías). Se registraron diez defunciones ocasionadas por los defectos congénitos (13.2%). No hubo diferencias entre los grupos relacionados con la edad materna, ocupación, medicamentos administrados y frecuencia de las citas de control prenatal. Antes del nacimiento se identificaron 13 casos con defectos congénitos, por medio de estudios ultrasonográficos.

El diagnóstico prenatal ultrasonográfico de las hendiduras faciales sigue siendo un desafío. Muchos estudios han demostrado una variación considerable en las tasas de detección, que permanecen muy bajas en los estudios de rutina, casi siempre inferiores a 20%.<sup>4</sup> Cuando el estudio es extremadamente cuidadoso, realizado por profesionales experimentados y con atención especial en la evaluación facial, el índice de detección puede aumentar, incluso a 65% o más.<sup>1</sup>

En la actualidad, la mayor parte de las guías clínicas para evaluación estándar de la anatomía fetal incluyen vistas de la cara fetal (corte nasomentoniano).<sup>5</sup> Este tipo de evaluación excluye al paladar secundario. El paladar hendido ha sido particularmente difícil de diagnosticar antes del nacimiento, debido a la sombra acústica producida por las estructuras adyacentes.<sup>6</sup> Se ha llegado a considerar “extremadamente difícil, si no imposible” que se reconozca un paladar hendido aislado con la valoración de 2D.<sup>5</sup> De hecho, los defectos del paladar blando han sido ignorados incluso en la evaluación postnatal, hasta 28% durante el primer día.<sup>7</sup>

El ultrasonido de tercera dimensión (3D) dista mucho de ser una herramienta de tamizaje, pero supera al 2D en la visualización del labio y sus imágenes son mejor

\* Subespecialista en Medicina materno fetal. Director Médico.

\*\* Directora administrativa.

Centro de Diagnóstico Fetal Integral, León, Guanajuato.

\*\*\* Cirugía plástica, reconstructiva, de mano y microcirugía. Hospital Médica Campestre, León, Guanajuato.

Correspondencia: Dr. Maynor Alfonso García López. Centro de Diagnóstico Fetal Integral. Blvd. Campestre 503, colonia Jardines del Moral, León, Gto. Correo electrónico: cedfi2705@hotmail.com Recibido: junio, 2010. Aprobado: junio, 2010.

Este artículo debe citarse como: García-López MA, Bermúdez-Rojas ML, Oaxaca-Escobar C. Diagnóstico prenatal de paladar hendido mediante ultrasonografía 3D. Ginecol Obstet Mex 2010;78(11):626-632.

www.nietoeditores.com.mx

comprendidas por los padres y los médicos no especialistas.<sup>7</sup> Los avances en imágenes en tercera dimensión han incrementado la probabilidad de evaluar en el futuro el hueso del paladar y de diagnosticar el paladar hendido con más frecuencia.

Entre las técnicas de tercera dimensión para evaluar el paladar están: revisión del paladar antes de la osificación a las 12-24 semanas,<sup>8</sup> imágenes en tercera dimensión multiplanares y tomográficas,<sup>9</sup> imagen multiplanar con isonación angulada,<sup>10</sup> cara facial en reversa en plano coronal<sup>11</sup> (Figura 1), cara volteada en plano axial<sup>12</sup> (Figura 2) y cara oblicua.<sup>13</sup>

En opinión de muchos autores, la visualización del paladar blando aún es dudosa con estos métodos.<sup>7</sup>

## CASO CLÍNICO

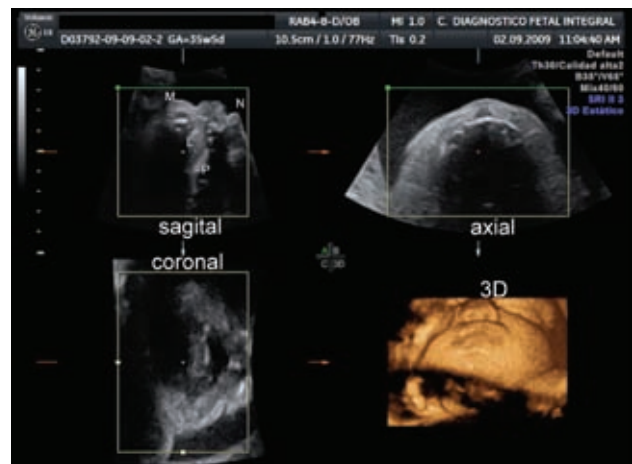
El caso corresponde a un feto visto a las 33.2 semanas de gestación, a quien se le diagnosticó labio hendido unilateral. La madre tenía entonces 33 años de edad y el esposo 32 años, no eran consanguíneos. Se trató del cuarto embarazo, con antecedente de tres cesáreas y dos hijos nacidos vivos, sin historia relevante de enfermedades previas. Un ultrasonido que se le realizó en el consultorio reveló, en el tercer trimestre, que el feto tenía labio hendido unilateral confirmado en un centro de referencia, sin reporte de más hallazgos patológicos.

En nuestro centro de referencia se encontró una biometría fetal a las 35.0 semanas (una semana y cuatro días mayor), con peso de 2,343 g (correspondiente a la percentila 65 de la curva para la edad). Aparte de los hallazgos que más adelante se describen para el labio y el paladar, no se encontraron otras alteraciones anatómicas en otras áreas del cuerpo. Los hallazgos en el líquido amniótico, cordón umbilical, cuello uterino y placenta fueron normales.

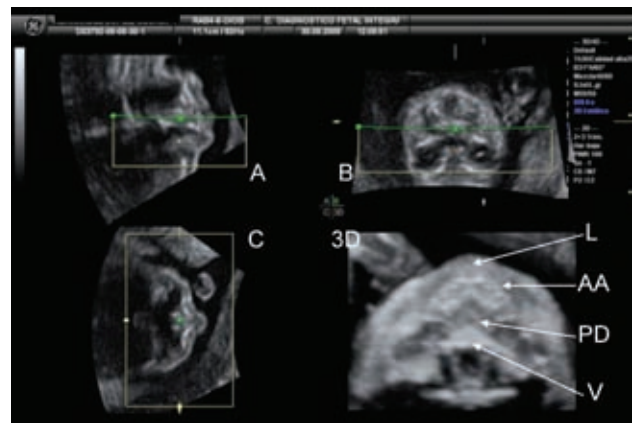
La exploración del labio demostró, en el corte nasomentoniano, una hendidura del lado izquierdo, distorsión de la punta de la nariz y asimetría de las fosas nasales. No se documentó alguna pseudomasa premaxilar. La imagen superficial de tercera dimensión confirmó tal hallazgo (Figura 3).

Se consideró que la ventana sónica no era adecuada para visualizar el arco alveolar; por eso se citó a la paciente dos semanas más tarde.

Como parte de la evaluación multidisciplinaria conjunta, las imágenes las evaluó el cirujano maxilofacial del



**Figura 1.** Imágenes multiplanares que demuestran el plano sagital medio óptimo utilizado para la adquisición inicial de volumen, en la técnica de la vista facial en reversa, con un ángulo de barrido entre 50°-70°. El barrido se realiza de lado a lado de la cara y se prefiere que el feto se encuentre tragando líquido para separar la lengua del paladar. La cabeza está levemente deflexionada, requiriéndose un ángulo oblicuo de isonación del paladar.



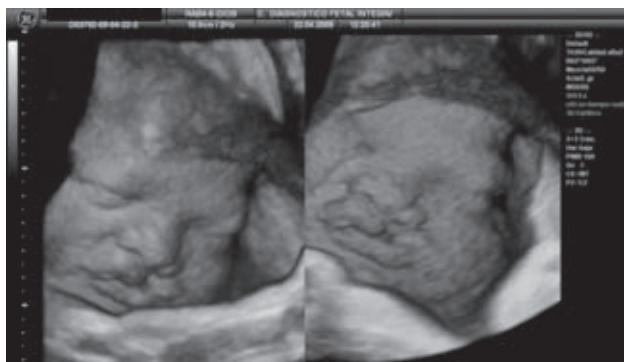
**Figura 2.** En términos generales la técnica de la cara volteada descrita por Platt implica voltear el perfil fetal obtenido y colocar la barra de vista (viewbar) a nivel del paladar en el plano A (y B). De esa forma el rendimiento (3D) demuestra el labio (L), arco alveolar (AA), paladar duro (PD) y velum (V).

equipo, quien confirmó el diagnóstico de labio hendido y sugirió la evaluación postnatal del estado del paladar.

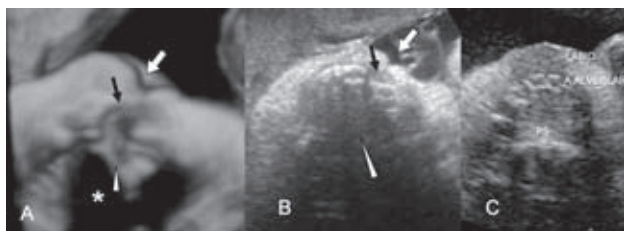
A las 35.6 semanas se evaluó el arco alveolar en el plano axial y se observó con una sombra irregular, sin una yema dental que influyeron en la forma de la hendidura alveolar (Figura 4B). Sin embargo, la imagen no se consideró suficiente para la evaluación del paladar secundario.

De manera diferida y retrospectiva se evaluaron los barridos tridimensionales, obtenidos en el estudio realizado a las 33.2 semanas. Para eso se utilizó el programa 4D view y se aplicó la técnica de la vista facial en reversa descrita por Cambell y su grupo<sup>11</sup> y la técnica de la vista volteada de la cara, descrita por Platt y sus colaboradores.<sup>12</sup>

Las imágenes obtenidas confirmaron con claridad la sospecha de afectación del arco alveolar descrito, y además demostraron una hendidura del paladar secundario.



**Figura 3.** Rendimientos superficiales que demuestran claramente el defecto unilateral del labio. Imágenes como esta se trabajaron de forma diferida para evaluar el paladar. La ventana sónica está limitada por una extremidad a la altura del mentón, compárese con el rendimiento obtenido en la Figura 1, que evita la sombra del maxilar y por lo tanto propicia una mejor visualización del paladar blando. Esa fue la razón de la omisión del diagnóstico del paladar blando en este caso.

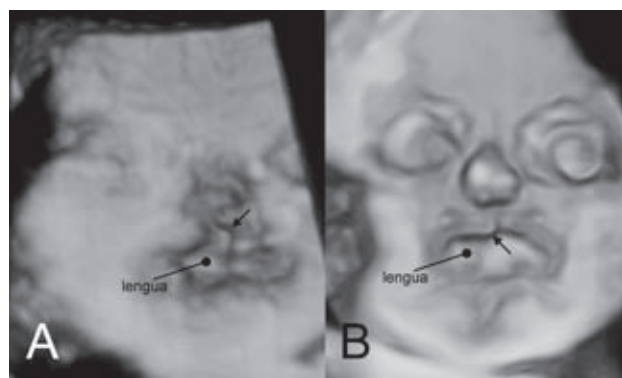


**Figura 4.** A\*. Rendimiento superficial con 3D del feto con labio y paladar hendido, mediante la técnica de la cara volteada de Platt. Se observa con claridad la hendidura labial (flecha blanca), la interrupción del arco alveolar (flecha negra), y la hendidura palatina (punta de flecha) representada por una imagen de ecogenicidad disminuida que interrumpe la continuidad del paladar secundario. B\*. La imagen axial angulada de 2D demuestra la hendidura labial y el defecto del arco alveolar, pero no hace posible la evaluación del paladar secundario. C. Imagen axial angulada del paladar con 2D, de un feto normal de la misma edad gestacional que el caso. (\*) Área del paladar secundario no observada por la sombra del maxilar.

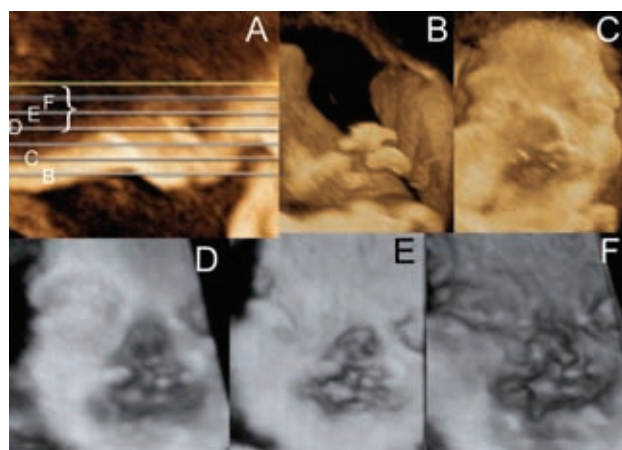
(Figuras 4A, 5 y 6) Sin embargo, debido a la forma de obtención de los cortes previos no fue posible evaluar adecuadamente el paladar blando. (Figuras 4A y 6A)

Los hallazgos postnatales confirmaron lo descrito antes del nacimiento: labio hendido izquierdo, arco alveolar y paladar duro hendido; además, se documentó el paladar blando (Figura 7).

La evaluación postnatal confirmó que no existían otras alteraciones estructurales.

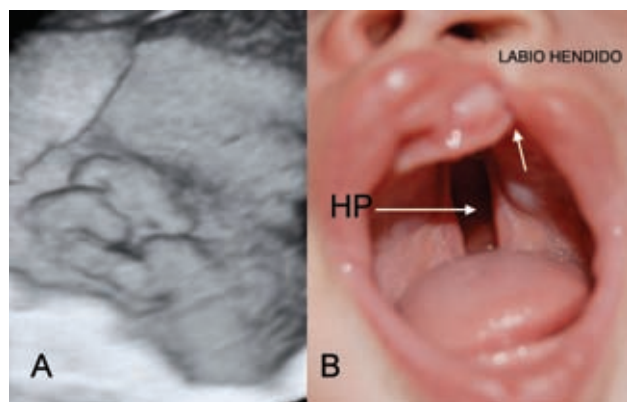


**Figura 5.** Vista facial en reversa donde se observa claramente el defecto del paladar en A (flecha). La imagen de B corresponde a un feto sano de 30 semanas de gestación, y se señala el punto de fusión (flecha) que consiste en matriz cartilaginosa. Nótese la ecogenicidad incrementada de la lengua.



**Figura 6.** La imagen A indica los niveles de corte en relación con el perfil fetal. La imagen B reconstruye el defecto labial (invertido porque la vista es reversa). En C se observa el defecto a nivel del arco alveolar. Los planos D, E y F son más profundos y demuestran con claridad el defecto del paladar secundario.





**Figura 7.** La imagen prenatal (A) demostró de manera sorprendente la afectación de la asimetría en las fosas nasales. La imagen postnatal (B) demuestra el defecto en el paladar blando que se omitió prenatalmente (HP). La flecha blanca señala el defecto relativamente mínimo del arco alveolar.

## DISCUSIÓN

En la bibliografía existen muy pocos reportes de diagnóstico de paladar hendido. Martínez y sus colaboradores, en el año 2009, informaron siete casos e hicieron mención de nueve más en su extensa revisión.<sup>13</sup> Es importante tener en cuenta la nomenclatura utilizada porque algunos autores se refieren al defecto alveolar como sinónimo de defecto del paladar, lo que es inexacto.<sup>7</sup>

Nuestro caso es el primero publicado en la bibliografía mexicana. El labio hendido se detectó tardíamente en el tercer trimestre y, luego, en nuestro centro se diagnosticó el defecto del arco alveolar y más tarde de forma secuencial el del paladar secundario.

El diagnóstico de paladar blando hendido se aportó al nacimiento. La bibliografía, en general, suele considerar sencillo el hallazgo de las hendiduras de los labios, alvéolos y paladar primario, pero no del paladar secundario.<sup>11</sup> Sin embargo, como ya se mencionó, en los estudios de rutina prenatal general suele omitirse hasta 80% de diagnósticos de hendiduras faciales,<sup>4</sup> lo que ocurrió en los primeros estudios de rutina realizados al caso motivo de esta comunicación.

En nuestro medio suele enviarse a las pacientes a los centros de referencia solo cuando existe un hallazgo en el estudio de rutina, y no de forma sistemática cada trimestre, como tamizaje. Esta situación, de acuerdo con la bibliografía, disminuye la capacidad de diagnóstico prenatal.

Por fortuna, en el estudio de rutina sí se tuvo la sospecha, pero pudo referirse a nuestro centro hasta las 33.2 semanas.

Se consideró que la edad gestacional era adecuada para evaluar el paladar, porque comúnmente se ha examinado entre las 17 y 33 semanas.<sup>9,13</sup> Se decidió utilizar los barridos disponibles de forma diferida, lo que también se ha recomendado debido al tiempo adicional necesario para obtener buenas imágenes y para trabajarlas con el 3D.<sup>13</sup>

Una limitación importante fue que los barridos disponibles se enfocaron, originalmente, al defecto labial. El brazo fetal ocupaba la región inmediatamente por debajo del maxilar inferior, por lo que las imágenes multiplanares se trabajaron con la sombra del maxilar superior. Cuando la imagen se adquiere arbitrariamente es menos óptima, como en nuestro caso. El método que provee más información es la cara en reversa, o la cara oblicua vista en planos coronales. Esta última requiere una tecnología especial denominada *Oblique view*.<sup>13</sup>

De acuerdo con lo anterior, para evaluar el presente caso se eligieron los métodos de la vista facial en reversa y de la cara volteada. También se consideró que hasta el momento no se ha demostrado que alguno de los métodos sea superior al otro.<sup>13</sup> (Cuadro 1) En ambos casos pudo observarse el paladar secundario hendido, pero se consideró que fue más claro con la vista facial en reversa.

En sesión conjunta de los especialistas del Centro con el cirujano maxilofacial, se informaron a los padres los resultados, teniendo en cuenta las limitaciones de los métodos. Se verificaron las ventajas descritas de conocer el diagnóstico de hendiduras faciales y su extensión; que refieren que 85% de los padres que conocen la información prenatal, se sienten más preparados psicológicamente al momento del nacimiento. Además, está reportado que cuando los casos son aislados 92-97% nunca considerarían la opción de terminar el embarazo.<sup>13,15</sup>

En nuestro caso no fue posible evaluar el estado del paladar blando, debido al carácter diferido del análisis del caso, pero se obtuvieron imágenes subóptimas. De hecho, la limitación más importante en la evaluación de las imágenes multiplanares es la resolución subóptima en los planos reconstruidos. La estructura evaluada es pequeña, curvada, estrechamente relacionada con la lengua y con frecuencia sombreada por el maxilar.<sup>7</sup> Martínez y sus colaboradores, y otros autores, proponen esperar a que el feto trague líquido para separar la ecogenicidad de la lengua y, además, procurar una angulación de 50 a 70° en

**Cuadro 1.** Comparación de tres técnicas para valorar el paladar con 3D<sup>13</sup>

Técnicas de identificación	Vista facial en reversa (%)	Cara volteada (%)	Vista facial oblicua (%)
Defecto de paladar duro	71	86	100
Paladar duro sano	78	84	86
Defecto paladar blando		14	16
Paladar blando sano		16	26

el plano del barrido.<sup>10,13</sup> De cualquier forma, se sugiere que la visualización del paladar blando requiere una angulación adicional de 30° al momento del barrido, para poder observar el rendimiento axial.<sup>14</sup> Muchos autores dudan que pueda observarse con las dos técnicas utilizadas en este caso (vista facial en reversa, debido a que el paladar se encuentra en una posición muy vertical para ubicarlo en el plano coronal y cara volteada, en donde sería posible estar observando la parte posterior del paladar duro).<sup>8,10</sup>

Otra limitación de nuestro diagnóstico fue no identificar con precisión los márgenes de la lesión y su extensión en el paladar secundario. Esta limitación también ha acompañado a los casos publicados en la bibliografía en donde, con frecuencia, la ecogenicidad de la lengua estorba la visibilidad de los márgenes de la hendidura.<sup>9</sup> La posibilidad de curvar la barra de visión (*viewbar*) sobre el paladar podría mejorar su visualización.<sup>9</sup>

Consideramos importante describir este caso porque, en primer término, se amplían los horizontes de la evaluación prenatal y del uso de la tercera dimensión. Además, aunque el paladar hendido suele ocurrir junto con el labio hendido (37%), ambos padecimientos implican un proceso de desarrollo distinto.<sup>6,16</sup> Las fisuras del paladar primario y las fisuras raras que envuelven el proceso facial ocurren durante la embriogénesis, entre la quinta y séptima semana después de la concepción. Por su parte, las fisuras del paladar secundario ocurren después de la octava semana de vida intrauterina (entre 5-12 semanas).<sup>16</sup>

Aunque las metodologías analizadas fueron descritas por sus autores como métodos relativamente sencillos,<sup>8-13</sup> vale la pena insistir que en el momento actual la evaluación 3D no constituye un cribado en el sentido estricto, porque su disponibilidad no es universal. En este tipo de evaluaciones el valor de las manos expertas es indispensable;<sup>5</sup> esto confina a esta metodología a centros especializados. Se sugiere que tales centros efectúen publicaciones con

mayor frecuencia,<sup>17</sup> y se espera que tal método educativo contribuya a incrementar la detección de hendiduras faciales, porque en la actualidad es menor a 20%.

## REFERENCIAS

- Cash C, Set P, Coleman N. The accuracy of antenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:432-436.
- Trigos I, Guzmán M, López. Análisis de la incidencia, prevalencia y atención del labio y paladar hendido en México. *Cirugía Plástica* 2003;13:35-39.
- Gómez R, Lara R. Incidencia de labio y paladar hendido en México: 2003-2006. *Revista ADM* 2008;LXV(6):309-313.
- Clementi M, Tenconi R, Bianchi F, Stoll C. Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip with or without cleft palate and cleft palate by ultrasound: experience from 20 European registries. *EUROSCAN study group. Prenat Diagn* 2000;20:870-875.
- Ghi T, Perolo A, Banzi C, Contratti G, et al. Two-dimensional ultrasound is accurate in the diagnosis of fetal craniofacial malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19: 543-551.
- Lee W, Kirk J, Shaheen K, Romero R, et al. Fetal cleft lip and palate detection by three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:314-320.
- Demircioglu M, Kangesu L, Ismail A, et al. Increasing accuracy of antenatal ultrasound diagnosis of cleft lip with or without cleft palate, in cases referred to the North Thames London Region. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:647-651.
- Campbell S. Opinion: prenatal ultrasound examination of the secondary palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:124-127.
- Faure JM, Captier G, Baumler M, Boulot P. Sonographic assessment of normal fetal palate using three-dimensional imaging: a new technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:159-165.
- Pilu G, Segata M. A novel technique for visualization of the normal and cleft fetal secondary palate: angled insonation and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:166-169.
- Campbell S, Lees C, Moscoso G, Hall P. Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: the 3D "reverse face" view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:12-18.
- Platt LD, Devore GR, Pretorius DH. Improving cleft palate/cleft lip antenatal diagnosis by 3-dimensional sonography:

- the "flipped face" view. *J Ultrasound Med* 2006;25:1423-1430.
13. Ten PM, Pedregosa JP, Santacruz B, Adiego B, et al. Three dimensional ultrasound diagnosis of cleft palate: "reverse face", "flipped face" or "oblique face" –which method is best? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(4):399-406.
  14. Faure M, Bäuml M, Boulot P, Bigorre M, Captier G. Prenatal assessment of the normal fetal soft palate by three-dimensional ultrasound examination: is there an objective technique? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:652-656.
  15. Offerdal K, Jebens N, Syvertsen T, Blaas HGK, et al. Prenatal ultrasound detection of facial clefts: a prospective study of 49314 deliveries in a non-selected population in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:639-646.
  16. Moore KI. *The developing Human Clinically Oriented Embryology*. 6<sup>th</sup> ed. Toronto: WB Saunders, 1998;p:245.
  17. Velázquez B, Gallardo J, Acevedo S, Guzmán M. Abordaje diagnóstico de la cardiopatía fetal en el Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76(8):431-439.
  18. Gallegos RM, Romero GG, Pérez LNM, Salazar-Torres M. Defectos congénitos mayores y múltiples en neonatos de mujeres atendidas en un hospital de tercer nivel. *Ginecol y Obstet Mex* 2007;75(5):247-252.