

Comportamiento e influencia de los defectos congénitos en la mortalidad infantil en el municipio Plaza de la Revolución: 1984-2009

Behavior and influence of congenital defects on infant mortality in the Plaza de la Revolución: 1984-2009

María Teresa Lemus Valdés,^I Mei Lin Chang Alonso,^{II} Tatiana Zaldivar Vaillant,^{III} eisell Ducongé Munárriz,^{IV} Idalmis Llanos Hernández,^V Carmen Laura Bringuier Gutiérrez,^{VI} Zulima Pla Padrón,^{VII} Zenaida Mestre,^{VIII} Mercedes Calvo Vega^{IX}

Resumen

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal de los programas de detección y prevención de enfermedades genéticas, para conocer el comportamiento de los defectos congénitos y su repercusión en la mortalidad infantil del municipio Plaza de la Revolución durante el periodo de enero de 1984 a diciembre del 2009. Los resultados obtenidos mostraron una disminución de la incidencia al nacimiento de los defectos congénitos en el municipio en los veinticinco años estudiados. Los defectos congénitos del sistema nervioso central fueron los más detectados y representaron la mayor causa de interrupción, a solicitud de las parejas. Los defectos de pared anterior y hernia diafragmática resultaron los menos detectados e interrumpidos. La repercusión en las muertes fetales tardías en la mortalidad infantil por defectos congénitos fue baja y la mayoría de los casos se diagnosticaron prenatalmente. Se aprecia una estabilidad en la aceptación a las interrupciones por defectos congénitos, lo que está en correspondencia con la instauración de programas de detección y prevención prenatal, y la organización de los servicios de genética en la atención primaria de salud.

Palabras clave: Malformación congénita, defectos congénitos, anomalías congénitas, defectos al nacimiento, registro, RECUMAC.

Abstract

We performed a retrospective descriptive analytical study of transverse section of screening programs and prevention of genetic diseases, to know the behavior of birth defects and their impact on child mortality in the municipality Plaza of the Revolution during the period January 1984 to December 2009. The results showed a decreased incidence of birth defects in the municipality in these twenty years studied. Congenital central nervous system was the most frequently detected and interrupted and anterior wall defects and diaphragmatic hernia were the least detected and disrupted. The impact on late fetal death in infant mortality by birth defects was low and most cases were diagnosed prenatally. We observe stability in the acceptance of interrupts by congenital defects, which are in line with the introduction of screening programs and prenatal prevention, and organization of genetic services in primary health care.

Keywords: Congenital malformation, birth defects, Congenital anomalies, genetic registry.

^I Máster en Ciencias en Atención Integral a la Mujer. Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Municipal de Genética Plaza de la Revolución. Ciudad de La Habana. Cuba. Email: gamar@infomed.sld.cu

^{II} Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Municipal de Genética Plaza de la Revolución. Ciudad de La Habana. Cuba.

^{III} Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño. Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de La Habana. Cuba.

^{IV} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Centro Municipal de Genética Plaza de la Revolución. Ciudad de La Habana. Cuba.

^{V-VIII} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Municipal de Genética Plaza de la Revolución. Ciudad de La Habana. Cuba.

^{IX} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Centro Municipal de Genética Plaza de la Revolución. Ciudad de La Habana. Cuba.

Introducción

En la actualidad la genética médica, ha alcanzado un papel reconocido como la especialidad que se ocupa de la variabilidad y herencia humana y al mismo tiempo ha desarrollado métodos que permiten nuevos enfoques de muchas enfermedades, entre ellas, los Defectos Congénitos (DC), esto ha permitido brindar al individuo, la familia y la sociedad las herramientas necesarias para el conocimiento y prevención de estas enfermedades.¹⁻³

Aunque la etiología de los defectos congénitos responde a factores genéticos o ambientales, definir cada uno de ellos es a veces muy difícil, ya que si bien los primeros son siempre de origen prenatal, los segundos pueden estar presentes tanto desde etapas prenatales, como perinatales. Estos constituyen un grupo de enfermedades de tratamiento y rehabilitación no siempre exitoso, muchas de ellas son de evolución crónica y dejan secuelas que representan una desventaja social, con un alto costo para la familia y el estado, de difícil prevención y de alta mortalidad. En Cuba los defectos congénitos son la segunda causa de muerte entre los niños menores de un año, lo que constituye un problema de salud. Su mejor conocimiento, detección y tratamiento es un reto para el personal médico relacionado con su manejo.⁴

La amplia difusión de la genética y el avance en sus diferentes metodologías, permiten actualmente a las parejas de alto riesgo, prevenir el nacimiento de hijos con enfermedades hereditarias y/o prepararse para el nacimiento del mismo.⁵

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal de los pacientes nacidos vivos o fallecidos con defectos congénitos, registrados en el Departamento de Estadísticas de la Dirección de Salud del municipio Plaza de la Revolución a partir del año 1984 y los pacientes atendidos en el Servicio Municipal de Genética desde 1988, con el objetivo de caracterizar el comportamiento de los defectos congénitos en los niños nacidos vivos del municipio, así como el comportamiento del diagnóstico prenatal de los defectos congénitos en todas las gestantes captadas y atendidas en el municipio a través de los programas: Pesquisaje de alfafetoproteína en suero materno (AFP), Detección de malformaciones congénitas por ultrasonido (US) y Diagnóstico prenatal citogenético en gestantes con alto riesgo incluida la edad materna avanzada. El análisis comprendió el periodo de enero de 1984 a diciembre del 2009. Se recogieron los datos en un modelo de recolección de información que se diseñó para la investigación.

Los defectos congénitos únicos o múltiples, se clasificaron según el órgano o sistema afectado partiendo de los criterios aceptados por el Registro Cubano de Malformaciones Congénitas. Los datos se agruparon en quinquenios para su mejor exposición y se calcularon las frecuencias absolutas y relativas y las prevalencias de cada tipo de defecto congénito, así como las tasas de mortalidad infantil y las muertes fetales por esta causa. En cada caso se hallaron las tendencias según las series del periodo estudiado.

El universo de estudio estuvo integrado por 44 071 recién nacidos vivos entre 1984 y 2009, así como 45 102 gestantes captadas en igual periodo. La muestra la conformó un total de 329 recién nacidos fallecidos, de ellos 83 con defectos congénitos y 329 recién nacidos vivos con defectos congénitos. Un total de 352 gestantes tuvieron un resultado positivo de estudio prenatal en el periodo y 47 muertes fetales presentaron algún tipo de defecto congénito.

Resultados y Discusión

Durante el periodo estudiado se observó una disminución de la incidencia al nacimiento de los Defectos Congénitos de 8,08 por cada mil nacidos vivos en 1985 a 6,56 por cada mil nacidos vivos en 2009 (Tabla 1). A nuestro juicio esto estuvo propiciado por varios factores entre ellos: el aumento del número de casos diagnosticados prenatalmente con algún tipo de DC, el alto nivel alcanzado por el personal calificado en este servicio, asociado con el desarrollo adquirido al impartir el Asesoramiento Genético en los casos con diagnóstico positivo, lo que permite a las parejas contar con la información para decidir sobre el curso de la gestación.

En Cuba en los últimos años se ha observado una tendencia decreciente de los nacimientos, aspecto que se comporta en igual proporción en los países desarrollados, no así en los subdesarrollados donde se observa un incremento y donde los DC presentan números significativos ya que no existen programas de diagnóstico prenatal de los mismos y el aborto no constituye una opción a ofrecer a la pareja.^{6,7}

En los informes de los Balances Anuales del Departamento Provincial de Genética se refleja que la disminución de los nacimientos de niños con defectos congénitos es una tendencia generalizada de los últimos años, en nuestra provincia y en el país. Estos resultados son similares a los reportados por el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) que en la actualidad reúne a 155 Maternidades de 11 países Sudamericanos. A su vez, el ECLAMC recoge la tendencia del incremento de las tasas de incidencia de DC. En Chile, la inciden-

Tabla 1. Incidencia de nacidos vivos con defectos congénitos según quinquenios. Municipio Plaza de la Revolución. 1985-2009

Periodo	Total nacidos vivos	Nacidos Vivos con Defectos Congénitos	Incidencia x 1000
1985-1989	12476	94	7,53
1990-1994	10277	61	5,93
1995-1999	9100	82	9,01
2000-2004	7043	52	7,38
2005-2009	5175	40	7,72
Total	44071	329	7,35

Fuente: Registro Estadístico Municipal. Plaza de la Revolución.

cia de DC al nacimiento es de 30 por 1 000 nacimientos. La cifra es realmente importante, ya que más del 30% de los niños que fallecen dentro del primer año lo hacen por causa de algún DC.^{8,9}

Como se aprecia en la tabla 2, al analizar el comportamiento de los nacidos con DC por sistemas encontramos que el de mayor afectación fue el sistema cardiovascular, para un total de 79 casos en el periodo estudiado, con fluctuaciones que varían de un año a otro.

Las cardiopatías congénitas (CC) son los DC más frecuentes, con una incidencia que se ha estimado a

nivel mundial entre 4 y 12 por 1000 nacidos vivos. Las diferencias en la tasa de los distintos estudios se deben, en parte, a los criterios de registro y diagnóstico, así como a la época de estudio. Se ha observado un aumento aparente de la incidencia de las CC en los trabajos más recientes, especialmente de las cardiopatías más leves, como la comunicación interauricular (CIA) y sobre todo, la comunicación interventricular (CIV), permaneciendo constante la prevalencia de las más severas, como la transposición de las grandes arterias (TGA) o el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SVIH).¹⁰⁻¹³

Tabla 2. Nacidos vivos con defectos congénitos según sistema afectado Municipio Plaza de la Revolución. 1985-2009

Periodo	TOTAL	DTN	OTRAS SNC	CC	DPA	DIG	GUR	H.DIAF.	CROMOS.	OTROS
1985-1989	94	5	10	19	4	14	20	3	10	9
1990-1994	61	0	4	14	2	3	11	1	9	17
1995-1999	82	0	4	13	3	3	8	1	7	43
2000-2004	52	0	0	21	1	0	1	0	4	25
2005-2009	40	0	0	12	0	4	2	0	3	19
Total	329	5	18	79	10	24	42	5	33	113

Fuente: Registro Estadístico Municipal. Plaza de la Revolución.

DTN: Defecto del Tubo Neural

SNC: Sistema Nervioso Central

CC: Cardiopatías congénitas

DPA: Defectos de pared anterior

DIG: Defectos digestivos

GUR: Defectos Genitourinarios

H. DIAF: Hernia Diafragmática

CROMOS: Cromosomopatías

En Estados Unidos hace sólo diez años las CC causaban la muerte a cerca de 5 000 personas. La mortalidad ha declinado en más de un 20% hasta la fecha y aun así, un 1% de todos los recién nacidos presenta una complicación cardíaca que compromete gravemente su supervivencia.¹⁴

La ecocardiografía fetal permite hoy en día diagnosticar muchas CC entre las 12-24 semanas de embarazo. Las técnicas quirúrgicas han avanzado también, y el riesgo de mortalidad quirúrgica durante la reparación de una CC ha pasado de un 30% hace 30 años a un 5% en el momento actual. En Cuba los resultados expresan que a pesar de ser la más frecuente de los DC que presentan nuestros recién nacidos, no son de las cardiopatías más graves o que comprometen la vida del niño, muchas de ellas tienen corrección quirúrgica postnatal, que se lleva a cabo en el Cardiocentro del Hospital Pediátrico Docente "William Soler", centro asistencial de excelencia en la atención a este tipo de pacientes.¹⁵

En el periodo estudiado no existió ningún caso nacido vivo con Defectos de Cierre del Tubo Neural (DTN), esto está relacionado con el programa de detección de DC a través de AFP y US a todas las gestantes entre las 15 y 19 semanas y las 20 y las 24 semanas de gestación respectivamente, así como a la indicación de suplemento con ácido fólico preconcepcional a todas las mujeres que tienen alto riesgo de presentar DC relacionados con un hijo anterior con este defecto o con déficit de folatos.^{16,17} (Tabla 3)

Según reportes de la ECLAMC en países de América Latina los DTN no se comportan igual que en Cuba. Su incidencia es mucho mayor por la ausencia de programas de implementación prenatal, el bajo consumo de ácido fólico, por las carencias alimenti-

cias de las áreas rurales en algunas regiones de estos países, a diferencia de los altamente desarrollados en los que esta incidencia es muy baja.¹⁸⁻²⁰

En esta investigación se constató una estabilidad en la solicitud de interrupción por parte de las parejas, de casi todos los casos con diagnóstico prenatal de DC, solo en 26 casos las parejas no optaron por este proceder, en la mayoría de ellos por ser factibles de corregir quirúrgicamente posterior al nacimiento. Consideramos que este comportamiento responde al elevado nivel de conocimientos alcanzado por nuestra población en lo referente a las enfermedades de origen genético, la gravedad y repercusión de las mismas en la descendencia, y por otro lado por la confianza en el sistema de salud cubano. En la actualidad son múltiples los DC que tienen una corrección quirúrgica postnatal y nuestro país dispone de esta opción en la mayoría de los casos, lo que ha permitido la incorporación a la sociedad de pacientes que hace 10 o 15 años atrás estaban condenados a morir o vivir en condiciones de invalidez.^{21,22} (Tabla 3)

En el periodo estudiado se pudo comprobar que los defectos del SNC fueron los más detectados e interrumpidos, a solicitud de la pareja (Tabla 3). Estos DC son los que conllevan técnicas quirúrgicas más complicadas que en ocasiones implican un riesgo muy alto de retraso mental secundario.

Se encontraron un número importante de otros DC entre los cuales estaban las displasias óseas, enfermedad adenomatoidea pulmonar y los Hidrops Fetales que en la mayoría de los casos se interrumpieron a solicitud de los padres. Estos DC, según los reportes del RECUMAC, se comportan de igual forma en otras provincias del país. Llama la atención que los defectos del sistema genitourinario muestran un des-

Tabla 3. Total de casos diagnosticados-interrumpidos con Defectos Congénitos según sistemas. Municipio Plaza de la Revolución. 1985-2009

AÑOS	DTN		OTRAS SNC		CVC		DIG.		GUR		DPA		H. DIAF.		ALT. CROMOS.		OTROS		TOTAL	
	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I
1985-1989	9	9	7	5	0	0	1	1	3	3	0	0	0	0	4	4	11	11	35	33
1990-1994	13	12	14	11	7	6	0	0	9	7	1	1	3	3	3	2	18	18	68	60
1995-1999	13	13	17	16	5	4	1	1	11	11	3	3	3	1	6	6	13	13	72	68
2000-2004	10	10	12	11	8	7	5	5	11	10	0	0	0	0	3	1	28	27	77	71
2005-2009	9	9	10	10	10	8	5	4	7	6	4	4	0	0	17	15	38	36	100	94
Total	54	53	60	53	30	25	12	11	41	37	8	8	6	4	33	28	108	105	352	326

D: diagnosticados, I: interrumpidos

Fuente: Registro Estadístico Municipal. Plaza de la Revolución.

censo durante el periodo, a diferencia de lo reportado por la ECLAMC que hace referencia a un aumento en el diagnóstico de DC de causa renal en relación con el desarrollo alcanzado con el nivel diagnóstico prenatal de los mismos.^{8,23}

Las gestaciones en las que se detectaron DC de causa renal, digestiva o cromosomopatías fueron todas interrumpidos, ya que las parejas optaron por esta vía debido a que las mismas, al ser corregidas quirúrgicamente presentan en ocasiones graves complicaciones que comprometen la vida del paciente o presentan graves discapacidades físicas y/o mentales como en el caso de las cromosomopatías.

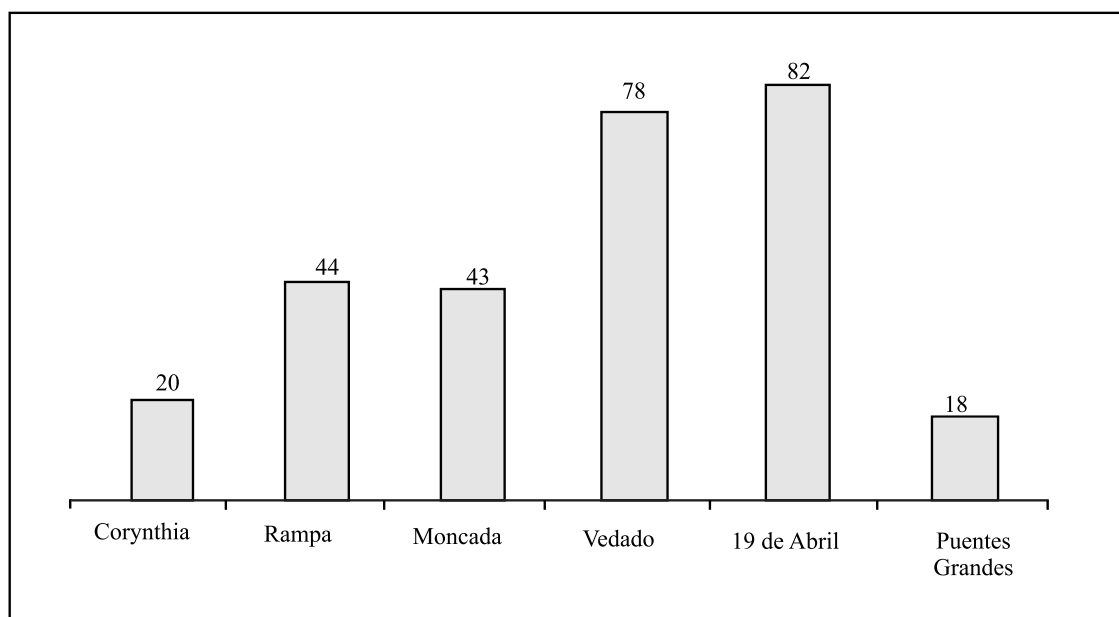
No se apreció diferencia en cuanto a las áreas de salud a las que pertenecen los casos no interrumpidos, no obstante, el Policlínico docente "19 de Abril" tuvo el mayor número de defectos congénitos detectados por AFP/US/citogenética e interrumpidos a solicitud familiar. (Figura 1)

Al analizar el comportamiento de la mortalidad infantil en el municipio (Tabla 4) se apreció que en el quinquenio 1985-1989 hubo una tasa de mortalidad infantil en niños menores de un año de 9,6 por cada mil nacidos vivos con 28 fallecidos por defectos congénitos, la cual fue disminuyendo hasta el quinquenio 2000-2004 con 8 fallecidos de causa genética. Continuó descendiendo en el quinquenio 2005-2009 con 7 fallecidos por DC. En los últimos

dos quinquenios analizados en este estudio, la tasa de mortalidad aumentó en el municipio de 5,5 a 5,7 por cada mil nacidos vivos con 8 y 7 fallecidos de causa genética respectivamente. De ellos en dos casos no era posible el diagnóstico prenatal y en otro se realizó el diagnóstico, pero se trató de un embarazo gemelar en la cual los padres decidieron continuar la gestación por encontrarse sano el otro feto. Según el Anuario Estadístico del 2008, estas tasas se comportan de manera estable en todo el país, y existe una tendencia a la disminución de la tasa de mortalidad infantil de causa genética en general.²⁴ La tasa de mortalidad infantil en niños menores de un año y la de fallecidos por DC en Cuba nos permiten compararnos con países desarrollados, donde los DC se encuentran entre las primeras 3 causas de muerte en menores de 1 año. Tasas tan bajas son consecuencia del impacto de los programas establecidos para el DPN en nuestro país.

Se observó además una disminución progresiva del número de muertes fetales tardías durante el periodo estudiado. Del total de 624 muertes fetales tardías, solo 47 fueron por DC, lo que confirma el incremento en la detección prenatal de estos, sobre todo en el último decenio, con o puede apreciarse en la Figura 2. Este comportamiento ha sido reportado por autores de otro municipio de la capital del país.¹⁵

Figura 1. Embarazos interrumpidos con defectos congénitos según área de salud. Municipio Plaza de la Revolución. 1985-2009.



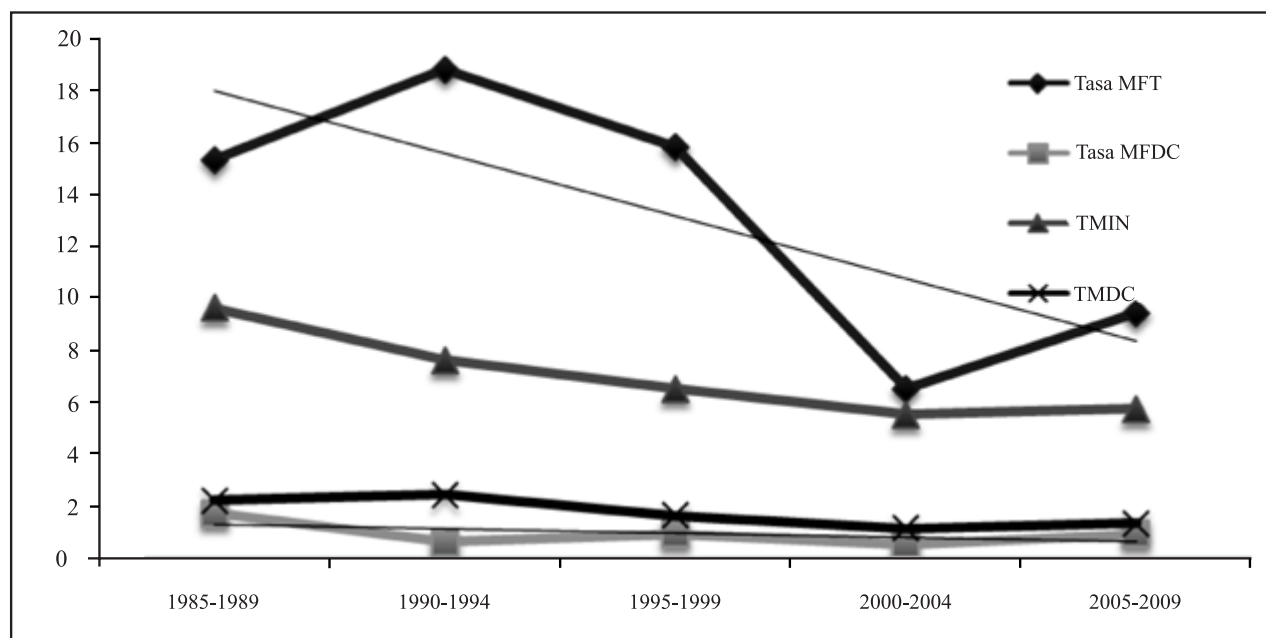
Fuente: Registro Estadístico Municipal. Plaza de la Revolución.

Tabla 4. Incidencia de la mortalidad infantil neonatal y por defectos congénitos según quinquenios. Municipio Plaza de la Revolución. 1985-2009

AÑOS	Total nacidos vivos	Total Fallecidos		Tasa de Incidencias x 1000	
		Neonatal	Defectos Congénitos	Neonatal	Defectos Congénitos
1985-1989	12476	121	28	9,6	2,2
1990-1994	10277	79	25	7,6	2,4
1995-1999	9100	60	15	6,5	1,6
2000-2004	7043	39	8	5,5	1,1
2005-2009	5175	30	7	5,7	1,3
Total	44071	329	83	7,4	1,8

Fuente: Registro Estadístico Municipal. Plaza de la Revolución.

Figura 2. Tasa de Mortalidad Infantil Neonatal y por Defectos Congénitos y Tasas de Muerte Fetal Tardía General y por Defectos Congénitos. Municipio Plaza de la Revolución. 1985-2009.



Fuente: Registro Estadístico Municipal. Plaza de la Revolución.

Tasa MFT: Tasa de Mortalidad Fetal Tardía.

Tasa MFDC: Tasa de Mortalidad Fetal por Defectos Congénitos.

TMIN: Tasa de Mortalidad Infantil.

TMDC: Tasa de Mortalidad Infantil por Defectos Congénitos.

La estabilidad y perfeccionamiento de los programas de diagnóstico prenatal, el asesoramiento genético adecuado, el conocimiento de nuestra población sobre las enfermedades de origen ge-

nético, el desarrollo de la cirugía postnatal en el país y un sistema de salud como el nuestro son algunos de los factores que permiten exponer estos resultados.

Referencias bibliográficas

1. Colectivo de Autores: Por la vida. Estudio psicosocial de las personas discapacitadas y estudio psicopedagógico y clínico genético de las personas con retraso mental en Cuba. La Habana: Casa Editora Abril; 2003.
2. Harper, PS. Practical Genetic Counseling. 5th Edition. Boston: HPS; 1999.
3. Thompson MW, McLnnes RR, Willard HF: Consejo Genético en: Thompson & Thompson. Genética in Medicina. Cap 4. eds Masson, 4ta. Edición, 1998.
4. Lantigua A. Introducción a la Genética. La Habana: Ciencias Médicas; 2004.
5. Khoury BT. Delivery of Genetic Services in Developing Countries. In: Genetic and Public Health in the 21 st Century. EU: Oxford University Press; 2000.
6. Díaz A. G., Valdés M., Dalmau A. Defectos congénitos de origen genético. Revista Cubana Obstetricia y Ginecología. 2008;1(3):23-27.
7. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas y Centro Nacional de Información de 11. Ciencias Médicas. Informes estadísticos del sector de la salud años 1984-2009. In: <http://www.sld.cu/servicios/estadisticas/> Visitado febrero 18, 2010.
8. Dirección Nacional de Estadísticas y Centro Nacional de Información de. Ciencias Médicas. Ministerio de Salud Pública. Cuba. Programas de prevención materno infantil [en línea] 2010 [fecha de acceso febrero 23, 2010]. URL disponible en: <http://www.sld.cu/servicios/estadisticas/>
9. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Annual Report 2003. Roma: Internacional Center for Birth Defects; 1997.
10. Fanny Cortés M. Prevención primaria de los defectos de cierre del tubo neural. Revista Chilena de Pediatría. 2003;74(2):208-212.
11. Bonilla- Ausoles F M, Raga G. Blanes J, Osborne H, Cunha Branc. J. Da. Revisión de conjunto. La tridimensión ecográfica y sus aplicaciones en obstetricia y ginecología. Obstet Ginecol España. 1994;3:233-50.
12. Savío A, Oliva J. Ecocardiografía: Evaluación y resultados de un Programa Nacional. Cuba 1989-1991. Rev Cubana Pediatr. 1998;67(1):13-16.
13. De León NE, Pérez MT, Ramiro JC. Evaluación de los criterios de indicación y positividad de la ecocardiografía fetal en gestantes de alto riesgo. Rev Cubana Genet Comunit. 2007;1(1):25-9.
14. Moran AF. Diagnóstico Prenatal de malformaciones congénitas no contexto do sistema de saude (Tesis doctoral) Sao Paulo: Faculdade de Saude Publica; 1995.
15. Ferenz C, Rubin JD, McCarter RJ, Boughman JA, Wilson PD, Brenner, JI, Neil CA, Perry, LW, Hepner SI, Downing JW. Cardiac and noncardiac malformations: observations in a population based study. Teratology. 2008;35:367-78.
16. Martínez A, Llamas A. Estudio de la incidencia de las muertes fetales y neonatales por malformaciones congénitas en el municipio "10 de octubre": 1981-2005. Rev Cubana Genet Comunit. 2008;2(3):39-43.
17. Lemus Valdés MT, Martínez de Santelices A, Amor MT, Viñales MI, Moras F. Edad Materna y riesgos de anomalías congénitas en Marianao: 1988-2003. Rev Cubana Gen Hum. 2003;4(1).
18. Martínez de Santelices Cuervo A, Lemus Valdés MT, Amor Oruña MT, Vilñales MI, Moras F. Diagnóstico y prevención de enfermedades genéticas. Resultados de 10 años del municipio Marianao. RCGH, Vol 5, No. 1, 2004.
19. Bedregal G, Paula, Orfali H, Carlos, Norero M, Enrique et al. Mortalidad por anomalías congénitas en Chile (1969-1997) Rev Méd Chile. 2000;128(4):392-398.
20. Silva Costa I, Nogueira da Gama CM, Granado S; Leal MC. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. Cad Saúde Pública. 2006;22(11):22-26.
21. Bermejo Sánchez E, Martínez Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en el periodo 1980-1999. Bol ECEMC. 2000;4(5):23-5.
22. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth M. Impact of prenatal diagnosis on live birth prevalence of children with congenital anomalies. Ann Genet. 2000;45(3):115.
23. WHO. Primary Health Care Approaches for Prevention and Control of Congenital and Genetic Disorders. WHO, Genova, Switzerland; 2000.
24. Perez Mateo, MT; Fuentes Smith, E. Experiencia de veinte años del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas. Rev Cubana Genet Comunit. 2007;1(2):28-34.
25. Delgado Díaz OL, Lantigua Cruz AP, Cruz Martínez G; Díaz fuentes y Cols. Prevalencia de los defectos congénitos en recién nacidos. 2007. Rev Cubana Med Gen Int 2007;23(3):64-9.