

Prevalencia de los defectos congénitos en el municipio Arroyo Naranjo. Periodo 2007-2011.

Prevalence of congenital defects in Arroyo Naranjo municipality during 2007-2011.

Karel Reyes Bacardí,^I Dallin Roque Fernández,^{II} Yunieski Rodríguez Lemus,^{III} Zenaida López,^{IV} Matilde A. Abreu Alfonso Fernández,^V Katiuska Moreno Tamayo.^{VI}

Resumen

Actualmente en nuestro país los defectos congénitos constituyen la segunda causa de muerte en niños menores de un año de edad, con una prevalencia al nacimiento de 1,0 por cada 10 000 nacimientos. Los defectos congénitos no sólo producen una elevada tasa de mortalidad, sino que confieren una gran discapacidad a los individuos que los padecen, con la consiguiente repercusión emocional y económica sobre la familia y la sociedad. Mediante el Registro Cubano de Malformaciones Congénitas y el Registro Cubano Prenatal de Malformaciones Congénitas se recogieron las interrupciones terapéuticas por malformaciones congénitas detectadas por el programa de diagnóstico prenatal y los nacimientos con defectos congénitos, ocurridos en el municipio Arroyo Naranjo, en el periodo 2007-2011. Al calcular la prevalencia al nacimiento y la prevalencia al nacimiento ajustada de las malformaciones congénitas se analizaron las características clínico epidemiológicas de los defectos congénitos en el municipio y se clasificaron las malformaciones congénitas en cuanto al número y la etiopatogenia. Esto nos condujo a comprender que es posible y necesaria una intervención más activa, en la prevención, el diagnóstico y tratamiento precoz de las malformaciones congénitas.

Palabras clave: Defectos congénitos, malformaciones congénitas.

Abstract

At present congenital defects constitute in Cuba the second cause of death in children less than 1 year old, with a prevalence at birth equal to 1,0 per 10 000 births. Congenital defects not only produce a high mortality rate, but also make those suffering them highly impaired, followed by the resultant emotional and economic repercussion on the family and society as a whole. The Cuban Registry of Congenital Malformations and the Cuban Registry of Prenatal Congenital Malformations provided the required information: therapeutic interruptions due to congenital malformations detected by the prenatal diagnosis program and births with congenital defects that took place in the Arroyo Naranjo municipality in the period 2007-2011. When calculating the prevalence at birth and the prevalence at birth adjusted to congenital malformations, the clinical and epidemiologic characteristics of congenital defects in the municipality were analyzed and classified considering their number and etiopathogenesis. This led us to understand that a more active intervention regarding the prevention, diagnosis and early treatment of congenital malformations is possible and necessary.

Keywords: Congenital defects, congenital malformations.

^I Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Servicio Municipal de Genética Arroyo Naranjo. La Habana. Cuba. E-mail: karel_reyes@infomed.sld.cu.

^{II} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Licenciada en Enfermería. Profesor Instructor. Servicio Municipal de Genética Arroyo Naranjo. La Habana. Cuba.

^{III} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Licenciada en Enfermería. Profesor Asistente. Servicio Municipal de Genética Arroyo Naranjo. La Habana. Cuba.

^{IV} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Servicio Municipal de Genética Arroyo Naranjo. La Habana. Cuba.

^{V,VI} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Servicio Municipal de Genética Arroyo Naranjo. La Habana. Cuba.

Introducción

Todos los defectos estructurales congénitos son de etiología necesariamente prenatal. Estos mecanismos de producción, pueden ser por lo tanto preconceptionales; la causa puede estar durante el periodo embrionario y alterar un embrión proveniente de un huevo normal o puede ocurrir durante el periodo fetal afectando a un feto normal.¹ Estos defectos son responsables directos o indirectos de una alta proporción de muertes perinatales e infantiles, pues dejan secuelas graves, repercusiones emocionales y económicas en las familias.²

Los defectos congénitos pueden obedecer a la presencia de un solo gen defectuoso, a alteraciones cromosómicas, a una combinación de factores hereditarios, a teratógenos presentes en el medio ambiente o a carencias de micronutrientes.³

Con la introducción del diagnóstico prenatal masivo y gratuito, en nuestro país se ha producido una significativa disminución de los defectos congénitos al nacimiento, y por tanto, una disminución de la mortalidad en niños menores de un año de edad.⁴

Desde el año 1985, el Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC) funciona como un programa de investigación de los defectos congénitos que permite establecer un sistema de vigilancia clínica y epidemiológica de los mismos en los nacimientos hospitalarios.⁵ Mediante este registro se recoge toda la información de las interrupciones terapéuticas por malformaciones congénitas que son detectadas por el programa de diagnóstico prenatal, o aquellos nacimientos con defectos congénitos, permitiendo la cobertura poblacional del municipio, lo que nos incitó a realizar este análisis.

Actualmente en nuestro país los defectos congénitos constituyen la segunda causa de muerte en niños menores de un año de edad, con una prevalencia al nacimiento de 1,0 por 10 000 nacimientos.⁶ Entre un 2-3 % de todos los recién nacidos presentan algún defecto detectable al nacimiento, con un porcentaje similar al llegar a los cinco años.⁷ En más del 50 % de los casos no se ha podido establecer explicaciones definitivas de por qué ocurren. Hoy en día se conoce que entre un 30-40 % son de causa genética, y dentro de este subgrupo, las cromosómicas representan un 6 %, los defectos de un único gen el 7,5 %, las multifactoriales de 20-30 %, las ambientales entre un 5-10 %, y dentro de ellas, las causadas por los fármacos o agentes químicos, por infecciones y debido a enfermedades maternas representan cada una un 2 % y las causadas por agentes físicos el 1 %.⁸

En el municipio Arroyo Naranjo, de la capital del país,

no existen estimaciones exactas del número de niños nacidos con un trastorno congénito grave atribuible a causas genéticas o ambientales. En el periodo 2000-2006 fallecieron por defectos congénitos 26 recién nacidos, representando el 23 % del total de fallecidos.⁹ A pesar de que se reporte internacionalmente que la causa del 25 % de los fallecidos en el primer año de vida sean los defectos congénitos,¹⁰ en algunos años este porcentaje se elevó por encima de lo previsto.⁹ Por esta razón se hace necesaria la determinación de la prevalencia de los defectos congénitos para establecer estrategias dirigidas a disminuir la frecuencia de los mismos y mejorar la calidad de vida de los niños afectados en nuestro municipio.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal para determinar la prevalencia de los defectos congénitos detectados en recién nacidos, antes del alta hospitalaria, así como de las interrupciones terapéuticas por defectos congénitos realizadas en el municipio Arroyo Naranjo, a solicitud de las parejas afectadas, en el periodo 2007-2011.

Se utilizaron los datos recogidos por el Servicio Municipal de Genética y el Departamento de Estadísticas de la Dirección Municipal de Salud de Arroyo Naranjo, los informes de necropsia del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Ángel Arturo Aballí, el Registro Cubano de Malformaciones Congénitas y el Registro Cubano Prenatal de Malformaciones (RECUMAC y RECUPREMAC, respectivamente).

El universo de estudio estuvo constituido por el total de casos con defectos congénitos diagnosticados en el municipio a partir del examen físico que efectuaron los neonatólogos a los recién nacidos, mediante cualquiera de los métodos de exploración a los neonatos y por el genetista en la consulta de diagnóstico prenatal del municipio, donde se detectaron las malformaciones a partir del resultado positivo de alguno de los estudios prenatales que se realizan a las embarazadas, como la alfafetoproteína, la ecografía o el estudio citogenético prenatales.

El defecto congénito se clasificó de acuerdo al número, en aislado, cuando el defecto fue único; y múltiple, cuando se observaron dos o más defectos congénitos. Los recién nacidos con malformaciones múltiples se clasificaron desde el punto de vista etiopatogénico según la clasificación de Sprangel.¹¹ Toda la información se agrupó por años para facilitar el procesamiento de los datos.

Se calculó la prevalencia al nacimiento (PN) de los

defectos congénitos teniendo en cuenta el total de nacidos vivos con el defecto/ el total de nacimientos en el municipio por año; la prevalencia al nacimiento ajustada (PA) con los nacidos vivos más las interrupciones por el defecto/ el total de embarazos en iguales periodos; y la mortalidad infantil (MI) por defectos congénitos considerando el número de muertes en menores de un año por esta causa / el total de nacidos vivos en el periodo.

Las frecuencias obtenidas se compararon con las frecuencias de base de las mismas malformaciones en el RECUMAC y con las frecuencias reportadas por el *International Clearinghouse of Birth Defects Monitoring System* (ICBDMS) de los registros de malformaciones de los países que le reportan. Para cada una de las frecuencias se analizó la tendencia. Los cálculos y gráficos fueron realizados por el paquete estadístico *Microsoft Office Excel 2007*.

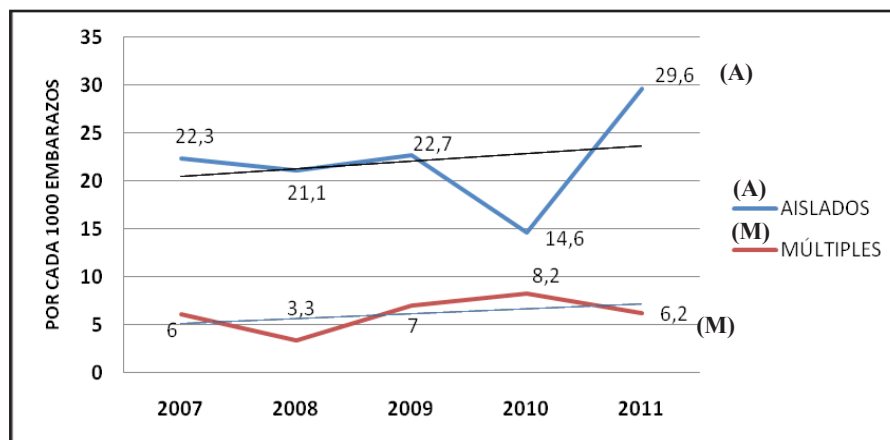
Resultados y discusión

En el municipio Arroyo Naranjo, en el periodo 2007-2011 se captaron 1 134 embarazos y se produjeron 10 875 nacimientos, de estos últimos mostraron alguna malformación 308 recién nacidos, por lo que la prevalencia al nacimiento fue de 28,3 por cada 1 000 nacimientos (Tabla 1). A pesar de encontrarse dentro del valor de porcentaje esperado,⁷ esta prevalencia está por encima de la reportada para el país.¹² La mayor PN se encontró en el año 2011 y el 2010 fue el que reportó menor prevalencia de defectos congénitos aislados y mayor prevalencia de defectos congénitos múltiples. (Figura 1)

Tabla 1. Prevalencia al nacimiento de defectos congénitos aislados y múltiples. Municipio Arroyo Naranjo. 2007-2011.

Defectos Congénitos	Total	%	P
Aislados	241	78,2	22,2
Múltiples	67	21,8	6,1
Total	308	100	28,3

Figura 1. Prevalencia de los defectos congénitos según presentación clínica por años. Municipio Arroyo Naranjo. 2007-2011.

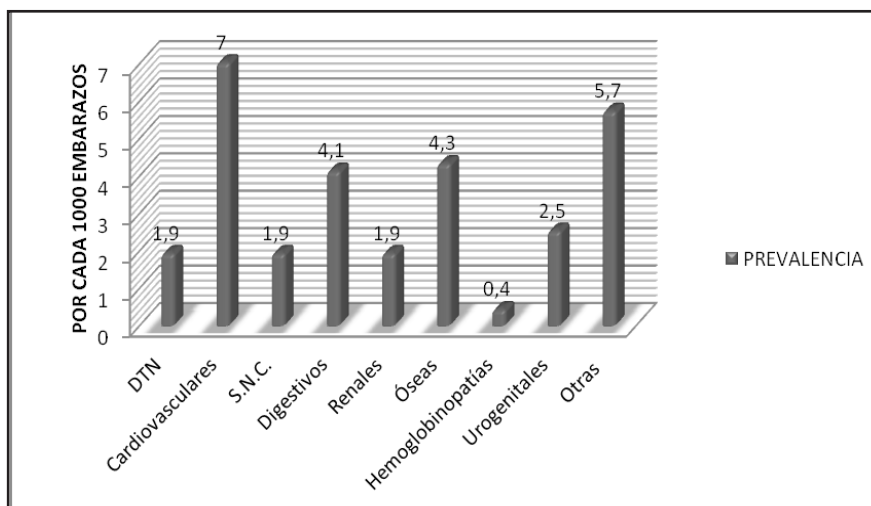


En este periodo los defectos congénitos aislados tuvieron una prevalencia ajustada de 29,8 por cada 1 000 embarazos. (Tabla 2) Las cardiopatías congénitas, los defectos óseos y los digestivos fueron los más frecuentes con una prevalencia ajustada (PA) de 7; 4,3 y 4,1 por 1 000 embarazos respectivamente. (Figura 2) Las cardiopatías mostraron una mayor prevalencia en el año 2011, los defectos óseos y las digestivos en el 2009. (Figuras 3, 4 y 5) Similares resultados se obtuvieron en una investigación realizada en el año 2007 por el Centro Nacional de Genética Médica.⁵ Estos defectos son de fácil diagnóstico al nacimiento, por el neonatólogo.

Tabla 2. Prevalencia al nacimiento ajustada de defectos congénitos aislados. Municipio Arroyo Naranjo. 2007-2011.

Defectos congénitos aislados	2007-2011	%
DTN	21	6,3
Cardiovasculares	79	23,5
S.N.C.	21	6,3
Digestivos	47	14
Renales	21	6,3
Óseos	49	14,5
Hemoglobinopatías	5	1,5
Urogenitales	28	8,3
Otras	65	19,3

Figura 2. Distribución de los defectos congénitos aislados. Municipio Arroyo Naranjo. 2007-2011.



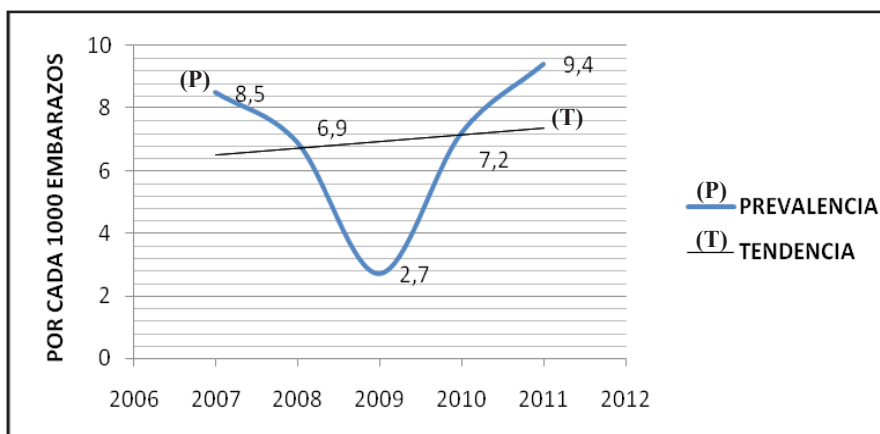
La frecuencia de cardiopatías congénitas (CC) se ha estimado en alrededor de un 5 %, con un rango de 3,1 % a un 8 %, aunque con el desarrollo de nuevas tecnologías que permiten su detección, se ha producido un aparente incremento de su frecuencia.¹³ Un grupo considerable de estas se corresponde con lesiones menores, sin significado clínico y que se resuelven en forma espontánea durante los primeros años de vida, pero otras requieren de una intervención quirúrgica. El resultado postquirúrgico se ve marcadamente influenciado por la condición del recién nacido en el periodo preoperatorio.¹⁴⁻¹⁶

El incremento en Cuba de la prevalencia de CC se corresponde con un mejor nivel diagnóstico de las mismas en nuestro sistema de salud y con la prioridad que tiene la atención de estos defectos congénitos por hallarse entre las primeras causas de muerte, no solo en el primer año de vida,¹⁷ de ahí que la principal meta de nuestro trabajo en la atención primaria es

poder detectar aquellos fetos portadores de defectos cardíacos mayores aislados.

La sensibilidad diagnóstica de la ecocardiografía fetal es alta,¹⁸ sobre todo si se aplica en una población de alto riesgo de CC;^{19,20} sin embargo, cerca del 90 % de los RN portadores de CC son hijos de madre con bajo riesgo.²¹ Teniendo en cuenta esto y que no es posible ofrecer un examen ecocardiográfico a todas las gestantes, porque se requiere de un equipamiento adecuado y personal entrenado y capacitado para efectuarlo, un número importante de CC escapan a este diagnóstico dado que la pesquisa prenatal de CC mediante ultrasonido de rutina tiene una baja sensibilidad.²² En nuestro municipio la prevalencia de este defecto es alta, por encima de lo reportado estadísticamente tanto a nivel nacional como internacional, con una tendencia creciente, lo que constituye objetivo de futuras investigaciones. (Figura 3)

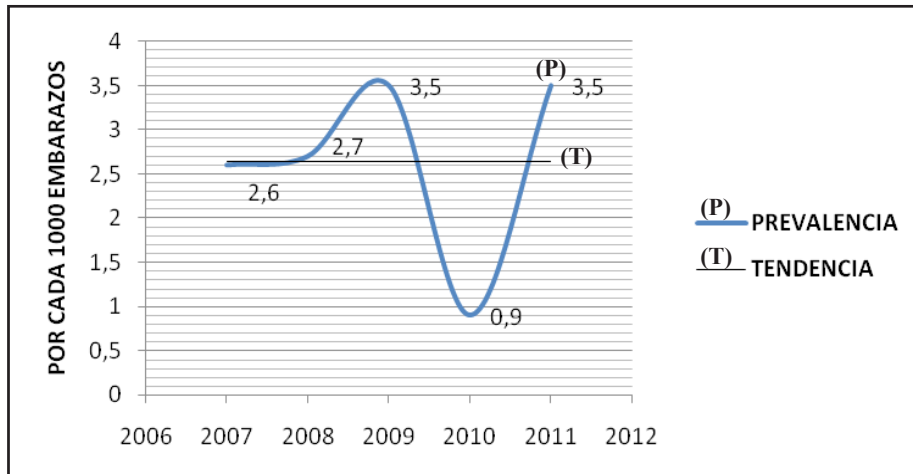
Figura 3. Cardiopatías congénitas. Municipio Arroyo Naranjo. 2007-2011.



Las anomalías esqueléticas son alteraciones de la formación o el desarrollo de las estructuras osteocartilaginosas, y comprenden un grupo de malformaciones muy heterogéneo desde un punto de vista fenotípico y genético. Tienen una baja incidencia y pueden presentarse de forma aislada o bien asociadas a otro defecto congénito, ya sea una malformación estructural, cromosopatía o

síndrome polimalformativo. En nuestro municipio ocuparon el segundo lugar en frecuencia. Dentro de ellas, las polidactilias fueron los defectos congénitos más frecuentes con una prevalencia ajustada de 2,6 por 1 000 embarazos, por encima de la prevalencia de estos defectos reportados en Cuba y otros países de Europa, Asia y Latinoamérica.²³ (Figura 4)

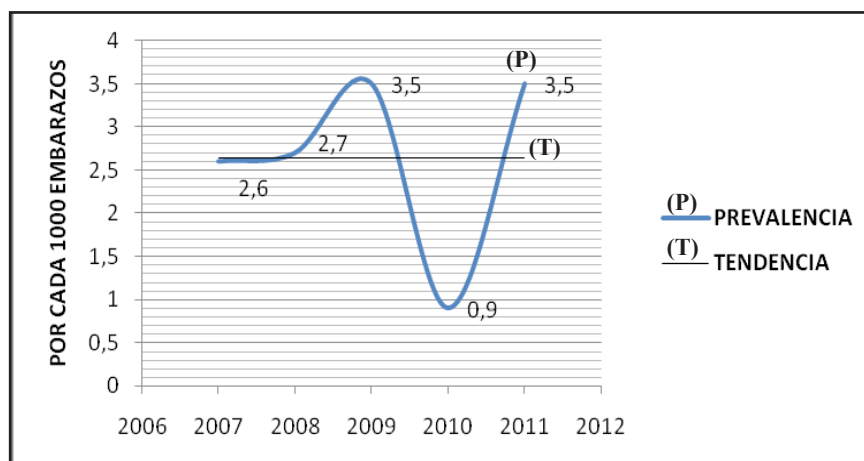
Figura 4. Polidactilias. Municipio Arroyo Naranjo. 2007-2011.



Los defectos congénitos del sistema digestivo ocuparon el tercer lugar en frecuencia, con una prevalencia ajustada de 0,9 por cada 1 000 embarazos. El labio leporino con o sin paladar hendido fue el más frecuente. La incidencia de este defecto es aproximadamente 1/1 000, con un rango entre 1/500 a 1/2 500 en diferentes poblaciones, variando según la ubicación geográfica, el grupo étnico y las condiciones socioeconómicas. Este defecto puede ser unilateral (80 %) o bilateral (20 %) y cuando es unilateral es más común en el lado izquierdo (70 %).²⁴ EUROCAT

reporta una prevalencia de 0,9 por 1 000 nacimientos y Congenital anomaly register and information service (CARIS) de 1,1 por 1 000.^{23,25} En nuestro municipio la prevalencia ajustada en el periodo es 1,1 por cada 1 000 embarazos similar a la reportada anteriormente. Como se muestra en la figura 5, la tendencia de este defecto en el periodo estudiado es decreciente. Los DC del aparato digestivo al igual que los cardiovasculares requieren de mayor experiencia y tecnología para su diagnóstico, pero estos datos se encuentran poco documentados.²⁶

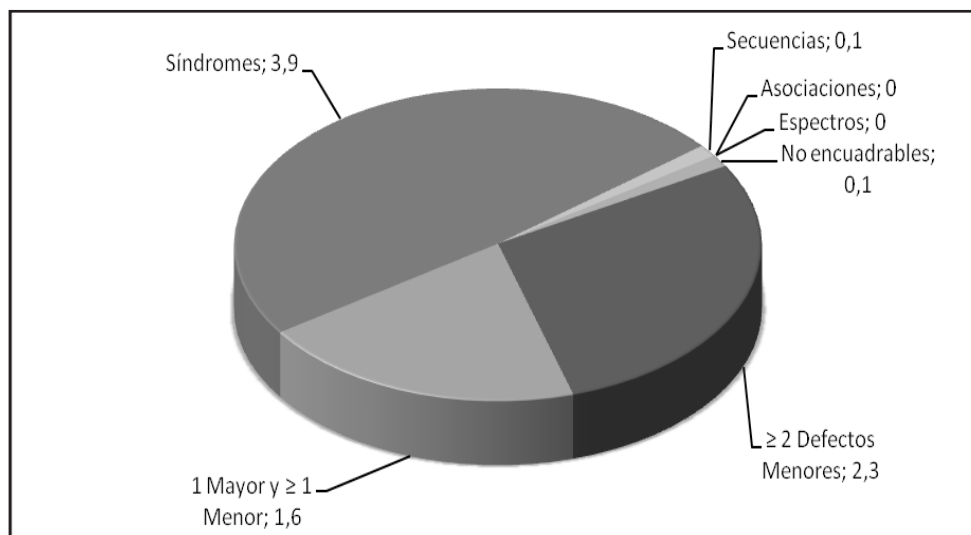
Figura 5. Labio leporino con /sin paladar hendido. Municipio Arroyo Naranjo. 2007-2011.



Los defectos congénitos múltiples en el periodo analizado tuvieron una prevalencia ajustada de 7,9. Dentro de estos, los síndromes, con una prevalencia ajustada de 3,9 y los defectos múltiples que incluyen

dos o más defectos menores, con 2,3 por 1 000 embarazos, fueron los más frecuentes. (Figura 6) Similares resultados en frecuencia se encontraron en un estudio realizado en México.²

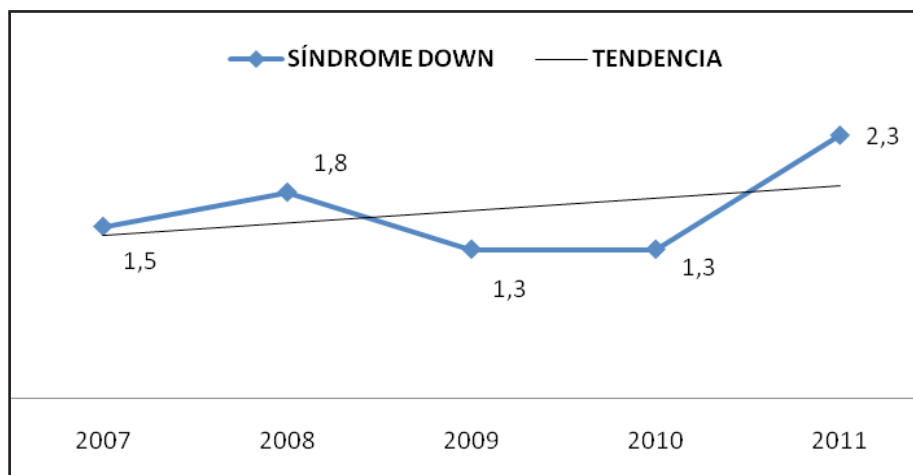
Figura 6. Defectos congénitos mayores según etiología. Municipio Arroyo Naranjo. 2007-2011.



Dentro de los síndromes, los cromosómicos y dentro de ellos, el síndrome Down fue el de mayor prevalencia, 1,6 por 1 000 embarazos (Figura 7), lo que corresponde

con el 63 % del total de cromosomopatías. Similares resultados fueron reportados por EUROCAT, ICBDMs y Cuba.^{23,25}

Figura 7. Prevalencia del síndrome Down. Municipio Arroyo Naranjo. 2007-2011.



En relación con los defectos congénitos múltiples no encuadrables, es posible que en ese grupo se encuentren casos de origen cromosómico no confirmado porque muchos nacen muertos o fallecen precozmente y no es posible realizarles el estudio cromosómico. Por otra parte, en algunas situaciones podría tratarse incluso, de síndromes no descritos previamente. En la actualidad, la tendencia en los registros de malformaciones

congénitas es a disminuir el número de los no encuadrables, a causa del advenimiento y factibilidad de diferentes medios diagnósticos (bioquímicos, moleculares y cromosómicos), que han permitido esclarecer los mecanismos subyacentes en un mayor número de casos; sin embargo, en la actualidad hasta el 50 % de los defectos congénitos pueden tener una causa desconocida y deberse a nuevas mutaciones

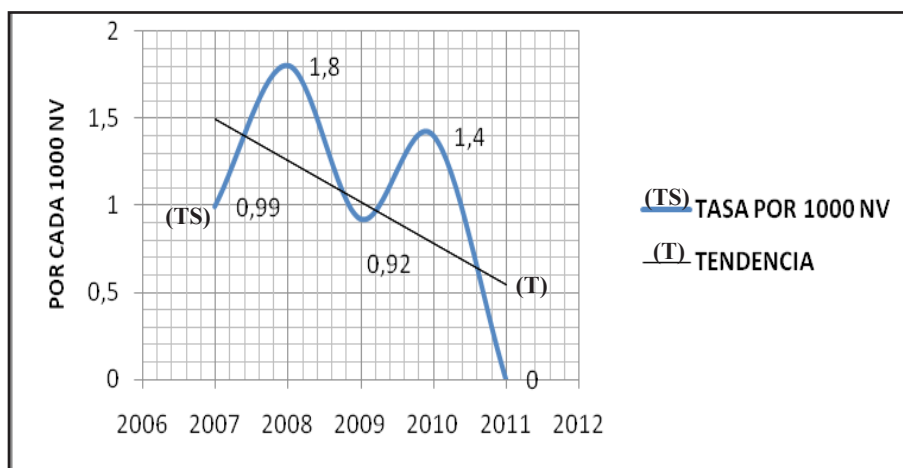
autosómicas dominantes, microdeleciones o disomías uniparentales.²⁷

La OMS calcula que en 2004 unos 260 000 fallecimientos en el mundo, aproximadamente el 7 % de todas las muertes de recién nacidos, fueron causados por anomalías congénitas,²⁸ lo que supone la primera causa de defunción en los contextos que presentan menores índices generales de mortalidad, como la región de Europa, donde hasta un 25 % de los casos de muerte neonatal se deben a anomalías congénitas.³ En las madres con algún padecimiento perinatal, como las diabéticas, la incidencia de malformaciones congénitas es del 7,8 % y la tasa

de mortalidad del 15,1 %, mayor que la mortalidad perinatal general, la cual es del 12,2 %.²⁹

La mortalidad infantil por defectos congénitos en el territorio durante este periodo fue de 1,0 por cada 1 000 nacidos vivos, similar a la reportada por el país, hasta donde se tengan registros.⁶ Las cardiopatías congénitas y los defectos del aparato digestivo fueron los mayormente asociados a la mortalidad infantil. Estos además fueron los dos sistemas de órganos más afectados en los fetos o recién nacidos con diagnósticos de cromosomopatías, las que de manera general fueron el tercer grupo. (Figura 8)

Figura 8. Mortalidad infantil por defectos congénitos. Municipio Arroyo Naranjo. 2007-2011.



Como se aprecia en la figura, al final del periodo estudiado se produjo una reducción de la mortalidad infantil. Este resultado responde a las acciones para prevenir el incremento de defectos congénitos en el municipio, asumidos por los asesores genéticos y especialistas en genética clínica. Los logros en la cirugía neonatal y el perfeccionamiento del servicio de ecografía, con la introducción de un nuevo especialista en Medicina General Integral (MGI) entrenado, posibilitaron también este resultado.

Dentro de la prevención, el diagnóstico y tratamiento precoz de las malformaciones congénitas es necesaria una intervención más activa para buscar soluciones a los problemas de salud materno-infantil junto al desarrollo del potencial humano. La integración de varias especialidades como: la obstetricia, perinatología, pediatría, neonatología, cirugía pediátrica y genética permite mejorar la atención de la madre y su hijo.

Algunas enfermedades crónicas maternas son factores de riesgo importante para defectos congénitos, que se pueden disminuir con un buen control prenatal. La

diabetes mellitus, el déficit de yodo o ácido fólico o la exposición a medicamentos, drogas, ciertos contaminantes químicos ambientales o elevadas dosis de radiación son factores con una alta incidencia de malformaciones embrionarias o fetales.³

La indicación del consumo de ácido fólico a las mujeres en edad fértil en general, y a las identificadas como riesgo preconcepcional genético en particular, constituye una herramienta útil en la prevención de algunos defectos congénitos, tales como: defectos del cierre del tubo neural, defectos abiertos de la pared abdominal, algunas cardiopatías congénitas, paladar hendido, labio leporino, malformaciones del tractus urinario, síndrome Down, entre otras.

Conocer la frecuencia de una condición patológica da la posibilidad de determinar los recursos, tanto sanitarios como sociales necesarios para poder atender a los pacientes y sus familias; trabajar en la atención pre-concepcional asegura el bienestar físico y mental de la mujer y su pareja antes y durante la gestación y aumenta las probabilidades de una evolución normal

de esta. Ambas acciones permiten efectuar a tiempo intervenciones de prevención primaria para prevenir los trastornos congénitos de origen teratogénico, los nutricionales, los defectos del tubo neural y los trastornos cromosómicos relacionados con la edad de la madre.

La identificación de todos estos factores de riesgo para la aparición de los defectos congénitos, ya sean

aislados o múltiples, permite establecer un programa que responda a las necesidades de la pareja y la familia y facilite una atención multidisciplinaria e integral. Un buen diagnóstico prenatal, sumado a un asesoramiento genético adecuado, constituyen una forma preventiva que ayuda a disminuir la ansiedad familiar y asegura que las personas con riesgo incrementado ejerzan el derecho a la reproducción de manera informada.

Referencias bibliográficas

1. Nazer Herrera J, Cifuentes Ovalle L. Prevalencia de malformaciones congénitas en hijos de madres mayores de 34 años y adolescentes: Hospital Clínico de la Universidad de Chile, 2002-2011. *Rev chil obstet ginecol.* 2013;78(4):298-303.
2. Gallegos RMC, Romero GG, Pérez LNM, Salazar TM. Defectos congénitos mayores y múltiples en neonatos de mujeres atendidas en un hospital de tercer nivel. *Ginecol Obstet Mex.* 2007;75:247-52.
3. Defectos congénitos. 63.^a Asamblea Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud, 2010.
4. Stevenson RE, Hall JG, Sulik KK, Gilbert-Barness E, Kiernan Buchaman K. *Human malformations and related anomalies.* Oxford University Press, Inc.; 2006.
5. Pérez Mateo, M T, Fuentes Smith, E. Experiencia de veinte años del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2007;1(2):28-34.
6. Oficina Nacional de Estadísticas e Información: Anuario Estadístico de Salud 2012. Edición 2013. La Habana; 2013.pp:52-54
7. Taboada N, León C, Martínez S, Díaz O, Quintero K. Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas mayores en el municipio de Ranchuelo. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2006;32(2).
8. Turnpenny P, Ellard S. *Emery's Elements of Medical Genetics.* 12th Edition. Elsevier Churchill Livingstone, Edinburgh, United Kingdom. 2005.
9. Oficina Nacional de Estadísticas. [Fecha de acceso 3 de febrero de 2013]. URL disponible en: <http://www.one.cu/aed2011/23La%20Habana/Municipios/14%20Arroyo%20Naranjo/Index.htm>.
10. Pérez Ramos M, de León Ojeda N E. Mortalidad infantil por defectos congénitos en el municipio Arroyo Naranjo del 2000 – 2006. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2010;4(2):36-39.
11. Bolk A, Ricker RS, Kirby RS. Case fatality among infants with congenital malformations by lethality. *Birth Defects Res Par A Clin Mol Teratol.* 2004;70(9):597-602.
12. Colectivo de autores. *Manual Operacional del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas.* La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 1987.
13. Marcheco Teruel B. El Programa Nacional de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos de Cuba: 1981-2009. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2009;(2y3):167-184.
14. 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.
15. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Annual Report 2011.* ICBDSR Center. 2011. [fecha de acceso 4 de abril de 2012]. URL disponible en: <http://icbdsr.org/page.asp?p=10065&l=1>.
16. Rojas Betancourt I A, Pérez Mateo MT, La Rosa Lorenzo D, Hernández Hernández N, Chávez Díaz S, Fuentes Smith LE, et al. Comportamiento de los defectos congénitos mayores en el territorio Sur-Este de la Provincia La Habana, 1993-2008. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2010;4(1):32-36.
17. Estadísticas Municipio Arroyo Naranjo. Dirección Municipal de Salud Arroyo Naranjo.
18. Anuario Estadístico de Salud 2010. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP. Cuba; 2011.
19. Zielinsky P, Piccoli Jr AL. Myocardial hypertrophy and dysfunction in maternal diabetes. *Early human development.* 2012;88(5):273-278.
20. Yeo L, Romero R, Jodicke C, Kim SK, Gonzalez JM, Oggè G, et al. Simple targeted arterial rendering (STAR) technique: a novel and simple method to visualize the fetal cardiac outflow tracts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 May;37(5):549-56.
21. de León Ojeda NE, Pérez Mateo MT, Ramiro Novoa 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

22. Bosi G, Garani G, Scorrano M, Calzolari E. Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry. *J Pediatr.* 2003;142(6):690-8.
23. Mirza FG, Bauer ST, Williams IA, Simpson LL. Early Fetal Echocardiography: Ready for Prime Time? *Am J Perinatol.* Apr 2012; 29(4): 313–318.
24. Volpe P, De Robertis V, Campobasso G, Tempesta A, Volpe G, Rembouskos G. Diagnosis of Congenital Heart Disease by Early and Second-Trimester Fetal Echocardiography. *JUM* April 2012;31:563-568.
25. Ren Y, Zhou Q, Yan Y, Chu C, Gui Y, Li X. (), Characterization of fetal cardiac structure and function detected by echocardiography in women with normal pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Prenat Diagn.* 2011;31:459–465.
26. Qiongjie Zhou, Yunyun Ren, Yingliu Yan, Chen Chu, Yonghao Gui, Xiaotian Li, Fetal tissue Doppler imaging in pregnancies complicated with preeclampsia with or without intrauterine growth restriction. *Prenatal Diagnosis.* 2012;32:11.
27. European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT). [Fecha de acceso 3 de enero de 2013]. URL disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
28. Zarante I, Franco L, López C, Fernández N. Frecuencias de congénitas malformaciones: assesment and prognosis of 52, 744 births in three cities of Colombia. *Biomedica.* 2010 Jan-Mar;30(1):65-71.
29. The global burden of disease: 2004 update. Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2008.