

**MORTALIDAD FETAL E INFANTIL CAUSADA POR
MALFORMACIONES CONGÉNITAS FENOTÍPICAS DE LOS
SISTEMAS Y ÓRGANOS DERIVADOS DEL ECTODERMO Y
MESODERMO EN LA POBLACIÓN RESIDENTE EN
BARRANQUILLA PARA EL LAPSO 1.998 – 2.017**

**COMPARACION DEL COMPORTAMIENTO CON LA POBLACION
RESIDENTE EN EL RESTO DEL TERRITORIO NACIONAL**

RICARDO MARIO JURADO NIETO, MD
BLANCA OLIVIA GUERRERO CARRILLO, MD

Trabajo de Investigación como requisito para optar el título de
MAGISTER EN GENETICA

Tutor
MSc. en Genética MILTON QUINTANA

RESUMEN

Esta investigación se fundamenta en el comportamiento de la mortalidad fetal e infantil causada por malformaciones congénitas derivadas del ectodermo y mesodermo, dentro del lapso 1.998-2.017, en la ciudad de Barranquilla {comparándolo con el resto del país}, tiene un enfoque: cuantitativo, longitudinal, exploratorio, descriptivo, deductivo, analítico y sistemático. Se accedió a los microdatos (que forman parte de las estadísticas vitales que consolida, valida y procesa el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas de Colombia), como fuente para la obtención de información relevante a este estudio, y poder desarrollar el respectivo procesamiento matemático, estadístico y metodológico que condujo a la conclusión de que existen importantes diferencias entre la población residente en Barranquilla, con sus pares del resto del territorio Colombiano. Con relación a las malformaciones congénitas derivadas de la capa germinal ectodérmica, la principal diferencia radica en el tipo de patología más frecuente, ya que para Barranquilla, es el hidrocéfalo congénito no especificado {Q03.9} y para el resto del territorio nacional, es la anencefalia y malformaciones similares {Q00.0}. En cuanto a las malformaciones congénitas derivadas de la capa germinal mesodérmica, a pesar de que la malformación congénita del corazón, no

especificada {Q24.9} predomina en ambas poblaciones, las tasas de mortalidad, para los residentes en Barranquilla, duplican a las del resto del país.

Antecedentes: Estudios referentes a enfermedades congénitas se han realizado a nivel mundial debido a las alarmantes cifras sobre su ocurrencia en la población, su influencia negativa en la salud y el elevado costo que representan para los países.

Estos estudios se realizan con miras a prevenir dichas enfermedades ya que muchas de ellas no tienen tratamiento alguno e igualmente para determinar las malformaciones más frecuentes y tratar de relacionarlas con factores que pueden influenciar su aparición. Anne Marte y W. Johansen desarrolló, en Noruega, un estudio sobre el consumo materno de café y su relación con paladar hendido. Otro estudio cuyo objetivo fue determinar la asociación entre el estado socio-laboral y la frecuencia de las anomalías congénitas, realizado entre 1.996 y 2.002.

También se realizan a nivel mundial estudios para determinar patologías nuevas como las reportadas en el estudio de fracturas múltiples con mutación de TWIST y TNSALP.

El International Clearinghouse Birth Defects Monitoring System (ICBDMS), fue establecido en 1.974, en un encuentro en Helsinki, Finlandia, donde representantes de los registros de malformaciones estuvieron presentes. Sin embargo, solo hasta el 2.003/2.004 es presentado un plan estratégico del grupo, con el ánimo de sugerir nuevas estrategias para su organización. Esas sugerencias fueron aprobadas en la reunión anual en Japón en el 2004 siendo establecida oficialmente bajo el nombre de International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR).

Por otro lado el European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT), fue concebida en 1.974 en una convocatoria del comité de la comunidad europea sobre medicamentos y salud pública de investigación, con el fin de mejorar la metodología de estudios sobre población en la comunidad, y es elegido como primer tema de concertación las anomalías congénitas. Finalmente se establece en 1.979 por la Dirección General XII (Ciencia Investigación y desarrollo) para funcionar como un servicio para la vigilancia de las anomalías congénitas en Europa.

Se han creado organizaciones como:

El Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), con sede en la Dirección de Investigación del CEMIC-Brasil, constituido en 1.976, uno de los pioneros en el mundo, fue modelo en la creación de programas semejantes en México, España e Italia y el objetivo principal es la prevención primaria de los defectos congénitos mediante la vigilancia epidemiológica y la investigación científica.

RYVEMCE en México, que presta colaboración con estudios referentes al tema, en busca de obtener información sobre malformaciones más frecuentes en determinadas regiones, factores asociados a tales anomalías con mira a la prevención de las mismas.

Otros estudios plantean la necesidad de implementar más centros donde en un futuro se puedan brindar servicios adecuados de diagnóstico y asesorías genéticas debido a la carga potencial de enfermedad genética.

Objetivos: Objetivo general Determinar el comportamiento de mortalidad fetal e infantil causada por malformaciones congénitas fenotípicas de los sistemas y órganos derivados de las capas germinales ectodérmica y mesodérmica de la población residente en Barranquilla para el lapso 1.998-2.017

Analizar el comportamiento de la frecuencia de las variables seleccionadas

Analizar el comportamiento de los principales indicadores de salud (de la mortalidad fetal e infantil)

Comparar los indicadores obtenidos para la población residente en Barranquilla con los del resto nacional

Identificar, conforme a la CIE-10, las malformaciones congénitas de los sistemas y órganos de origen ectodérmico y mesodérmico que causan la mayor mortalidad

Materiales y Métodos: Los datos relevantes para esta investigación con relación a nacimientos, defunciones fetales e infantiles fueron obtenidos de los microdatos anonimizados, de uso público, que forman parte de las bases de datos de defunciones fetales y no fetales, pertenecientes al sistema de estadísticas vitales del Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia.

El comportamiento de mortalidad fetal e infantil causada por malformaciones congénitas fenotípicas de los sistemas y órganos derivados de las capas germinales ectodérmica y mesodérmica se obtiene tras realizar los siguientes análisis:

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA PARA CADA VARIABLE. Distribuciones de frecuencia y tasa, media, máximo, mínimo, rango y tasas.

ANÁLISIS TEMPORALES. Análisis de las frecuencias y tasas de mortalidad, mortalidad causada por malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas, y mortalidad ocasionadas por malformaciones congénitas de las entidades biológicas derivadas de las capas germinales ectodérmicas y mesodérmicas. Al igual que el análisis temporal de las principales malformaciones congénitas causantes de defunciones fetales e infantiles en Barranquilla.

ANÁLISIS COMPARATIVO: Confrontación de los resultados estadístico a través del tiempo entre la población residente en Barranquilla con la residente en el resto del territorio nacional.

Resultados: En Colombia, entre los años 1.998 y 2.017 se inscribieron 13.922.530 nacimientos, de los cuales 470.930, corresponden a bebés cuyas madres residían en Barranquilla. En ese lapso, se registraron 817.880 casos de defunciones fetales {antes del nacimiento} e infantiles {a partir del nacimiento hasta un año de vida} cuyas madres residían dentro del territorio nacional, dentro de los cuales 18.059 corresponden a muertes cuyas progenitoras se encontraban domiciliadas en Barranquilla. El análisis de los datos de los 817.880 casos de defunciones, produjo los siguientes resultados.

Para la ciudad de Barranquilla, dentro del lapso de estudio, el año de mayor mortalidad fetal fue 2.005 y para la mortalidad infantil, el 2.001. Para las defunciones causadas por algún tipo de malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, el 2.016 fue el año en el que se presentó la mayor cantidad de muertes para el periodo fetal, y el 2.001 lo fue para el periodo infantil. Respecto a los decesos provocados por algún tipo de malformación congénita derivada de la capa germinal ectodérmica, en 1.998 se obtuvo la mayor cantidad de registros para el periodo de gestación, y en el 2.004; para el periodo infantil. La mayor cantidad de fallecidos, del periodo infantil, cuya causa básica obedece a algún tipo de malformación congénita derivada de la capa germinal del mesodermo se registraron en el 2.001, mientras que en el 2.013 se obtuvo el máximo para el periodo fetal.

Para Barranquilla, como para el resto del territorio nacional existe un mayor registro de número de casos, de defunciones cuya causa directa son las malformaciones congénitas del ectodermo y del mesodermo, en el periodo infantil en comparación con el periodo fetal. En la fase infantil posneonatal {mayor de 28 días}; se registró el mayor número de muertes provocadas por alguna patología catalogadas dentro de las malformaciones congénitas del ectodermo y el mesodermo, seguida de la neonatal temprana. Y en el tercer lugar (existe diferencia entre las malformaciones congénitas ectodérmicas y mesodérmicas), para las primeras, es dentro del intervalo comprendido entre las 22 semanas de gestación hasta el nacimiento, y para las segundas la etapa neonatal tardía. Por último, en la fase anterior a las 22 semanas de gestación se registra la menor frecuencia de defunciones ocasionadas por MFC del ectodermo y el mesodermo.

Las cinco patologías de malformación congénita del ectodermo más frecuentes en Barranquilla, en el lapso estudiado, fueron:

Hidrocefalo congénito, no especificado {Q03.9}

Anencefalia {Q00.0}

Espina bífida con hidrocefalo, sin otra especificación {Q05.4}

Espina bífida, no especificada {Q05.9}

Tetralogía de Fallot {Q21.3}

Mientras que las cinco malformaciones congénitas del mesodermo que presentan un mayor número de casos son:

Malformación congénita del corazón, no especificada {Q24.9}

Discordancia de la conexión ventriculoarterial {Q20.3}

Hernia diafragmática congénita {Q79.0}

Defecto del tabique auriculoventricular {Q21.2}

Gastrosquisis {Q79.3}

Las malformaciones congénitas del ectodermo que causaron el mayor número de muertes, principalmente, afectan el sistema nervioso, seguidas, de las alteraciones cono-truncuales. Para las defunciones cuya causa básica, obedecen, a las malformaciones congénitas derivadas del mesodermo, se encontró que el sistema mayormente afectado es el cardiovascular seguido del musculo-esquelético.

La Tasa de mortalidad fetal e infantil para las muertes por cualquier causa, de la población residente en Barranquilla {3.772 por 100.000} es menor que la de los residentes en el resto de Colombia, {5.823 por 100.000} pero al calcularlo específicamente a defunciones causadas por: i) malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, {515 por 100.000} ii) malformaciones congénitas del ectodermo {83 por 100.000}, y iii) malformaciones congénitas del mesodermo {236 por 100.000}, es mayor para Barranquilla, que en el resto nacional.

Todas las tasas de mortalidad fetal calculadas: i) por cualquier causa {1.997 por 100.000}, ii) malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas {120 por 100.000}, iii) malformaciones congénitas del ectodermo {21 por 100.000}, y iv) malformaciones congénitas del mesodermo {13 por 100.000}, fueron menores para la población Barranquillera que las del resto de Colombia. Mientras que todas las tasas de mortalidad infantil calculadas: i) por cualquier causa {1.860 por 100.000}, ii) malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas {405 por 100.000}, iii) malformaciones congénitas del ectodermo {63 por 100.000}, y iv) malformaciones congénitas del mesodermo {228 por 100.000}, fueron mayores para la población Barranquillera que las del resto del país. Para las diferentes etapas que componen los periodos fetal e infantil, las tasas de mortalidad calculadas, son congruentes con las del periodo correspondiente.

Conforme los promedios de la tasa de mortalidad relativa a las defunciones por cualquier causa, la población residente en Barranquilla presenta mayores valores que para la del resto del territorio nacional, sobresale el periodo fetal y el conglomerado {fetal e infantil} en los que las tasas de Barranquilla, aproximadamente, duplican a las del resto del país. Y para el periodo infantil, este índice, es ligeramente mayor para la población residente en Barranquilla que la del resto de Colombia.

El índice de mortalidad fetal e infantil, causadas por algún tipo de malformaciones congénitas del ectodermo, para la población barranquillera es 1,16 veces mayor

que la del resto del país. Pero esto no ocurre en los dos periodos de estudio, ya que en el fetal, para la sociedad del resto de Colombia dicho parámetro es 1,28 veces mayor que el de Barranquilla. En el periodo infantil, es donde en indicador para Barranquilla, representa 1,34 veces que la del resto nacional.

La tasa media de mortalidad fetal e infantil, causadas por algún tipo de malformaciones congénitas del mesodermo, para Barranquilla es 1,44 veces mayor que la del complemento colombiano. En el periodo fetal la del resto del país, es 1,23 veces mayor que la de Barranquilla y en el periodo infantil la tasa para Barranquilla representa 1,47 veces mayor que la de la otra población analizada.

Conclusiones: En el lapso comprendido desde 1.998 hasta 2.017: nacieron 470.930 bebés {que representan el 3,38% del total nacional de nacimientos}, se registraron 18.059 defunciones fetales e infantiles {equivalentes al 2.20% del total de Colombia}, ocurrieron 395 {el 3,78% del total del país} muertes fetales e infantiles provocadas por algún tipo de malformación congénita del ectodermo, sucedieron 1.124 {el 4,64% del conglomerado nacional} decesos fetales e infantiles cuya causa directa obedece a algún tipo de malformación congénita del mesodermo, cuyas progenitoras habitualmente residían en la Ciudad de Barranquilla. Siendo los años: 2.000 el de mayor número de nacimientos, el 2.005 el de la mayor cantidad de muertes fetales e infantiles y el 2.001 el año de mayor registro de defunciones causadas por algún tipo de malformación ectodérmica o mesodérmica.

Las defunciones cuya causa directa obedece a cualquier tipo de malformación congénita del ectodermo o del mesodermo son mayores en el periodo infantil y en la etapa posneonatal {entre 28 días y un año de vida}.

Con relación a las malformaciones congénitas ectodérmicas, las que afectan el sistema nervioso central registran un mayor número de casos, siendo el hidrocefalo congénito no especificado {Q03.9} seguida de la anencefalia {Q00.0} las más recurrentes en la población de Barranquilla. Para las mesodérmicas, las que comprometen el sistema cardiovascular cobran la mayor cantidad de víctimas, teniendo a la malformación congénita del corazón no especificada {Q24.9} y la discordancia de la conexión ventrículo-arterial {Q20.3} como las más comunes.

La relación de tasas de los casos cuya progenitora residía en la ciudad de Barranquilla comparadas con las defunciones cuyas madres vivían en el resto de Colombia; que la mortalidad fetal e infantil por cualquier causa es mayor para el resto nacional, mientras que las debidas a malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, las congénitas ectodérmicas y las mesodérmicas ocasionan mayor perjuicio en Barranquilla teniendo mayor impacto en el periodo infantil que en el fetal. En cuanto a las tasas relativas a las defunciones por cualquier causa, el valor para la ciudad en estudio se acerca al doble del resto de la nación.

Palabras clave: Mortalidad fetal, mortalidad infantil, anomalías congénitas, ectodermo, mesodermo.

ABSTRACT

This thesis bases on the behavior of fetal and child mortality due to congenital malformations of ectoderm and mesoderm derivation, within the time interval 1.998-2.017, in Barranquilla city {compared with the rest of the country} with: quantitative, longitudinal, exploratory, descriptive, deductive, analytical and systematic approach. We accessed the open micro data (which is part of the vital statistics that are consolidated, validated and processed by Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas), as the information source for this study in order to develop the mathematical, statistical and methodological processing which has led us to the conclusion that there exist main differences between population living in Barranquilla and its peers in the rest of the country. Regarding to congenital malformations of ectoderm derivation the important difference lies in the type of most frequent pathology given that for Barranquilla is non specified congenital hydrocephalus {Q03.9} whereas for the rest of the national territory is anencephaly and related malformations {Q00.0}. For congenital malformation of mesoderm germ layer derivation, in spite of the non specified heart congenital malformation {Q24.9} prevail in both populations, the mortality rate was twice as high for Barranquilla dwellers than for the rest of the nation.

REFERENCIAS

1. Tamames Escobar S, Martínez Ramos C. Cirugía. Fisiopatología general, aspectos básicos, manejo del paciente quirúrgico Madrid: Médica Panamericana; 1997.
2. Organización mundial de la salud. Birth defects. [Online].; 2010 [cited 2.011 Noviembre 27. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-en.pdf.
3. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al. Priorities in health Washington (DC): World Bank Publications; 2006.
4. República de Colombia, Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Estadísticas vitales nacimientos y defunciones. [Online].; 2018 [cited 1 Junio 2018. Available from: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones>.
5. Organización mundial de la salud. Anomalía congénita, nota descriptiva. [Online].; 2.016 [cited 2016 Noviembre 20. Available from:

- <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>.
6. Organización mundial de la salud. Estadísticas sanitarias mundiales 2.010 Ginebra: Ediciones OMS; 2.010.
 7. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas 2007 Washington, D.C: OPS; 2.007.
 8. República de Colombia, Corte Constitucional. Sentencia T-760/08. [Online].; 2.008 [cited 2014 Noviembre 20. Available from: <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2008/t-760-08.htm>.
 9. Unicef Colombia. Salud Materna. [Online].; 2.013 [cited 2013 Diciembre 3. Available from: <http://www.unicef.com.co/situacion-de-la-infancia/salud-materna/>.
 10. Organización Panamericana de la Salud. Perfiles de país, Colombia. En: Salud en las Américas Washington, D.C.: OPS; 2.012. p. 92-95.
 11. Planella J. Los monstruos Barcelona: UOC; 2.007.
 12. Cooper GM, Hausman RE. La célula. 5th ed. Madrid: Marbán Libros; 2.011.
 13. Sadler TW. Langman Embriología médica. 12th ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2.012.
 14. Mitchell R, Kumar V, Abbas A, Aster J. Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9th ed. Barcelona: Elsevier Health Sciences; 2.017.
 15. Estudio Colaborativo Español. Memoria Anual del año 2010. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. 2.010; V(9).
 16. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Genética médica. 5th ed. Madrid: Elsevier Health Sciences; 2.016.
 17. Martínez Frías ML, Cuevas L, Bermejo Sánchez E. Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. 2.011; VI(1).
 18. Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Martínez Frías ML. Integración de los aspectos clínicos en el análisis. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. 2.006; V(5).
 19. Moore KL, Persaud TV. Embriología clínica. 8th ed. Barcelona: Elsevier; 2.008.
 20. Centro de educación médica e investigaciones clínicas. CEMIC. [Online].; 2018 [cited 2019 Mayo 10. Available from: <http://www.cemic.edu.ar>.
 21. Hübner Guzmán ME, Ramírez Fernández R, Nazer Herrera J. Malformaciones congénitas, Diagnóstico y manejo neonatal Santiago: Universitaria S.A; 2.005.
 22. Organización mundial de la salud. Clasificación Estadística Internacional de enfermedades y problemas relacionados con salud. Décima revisión Washington D.C.: OPS; 2.003.
 23. Pinto Núñez P. Malformaciones congénitas Bogotá: Uninorte; 1.998.

24. Palomero G, Vázquez MT, Vega JA, Naves FJ, Rodríguez C. Lecciones de embriología Oviedo: Universidad de Oviedo; 2000.
25. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores básicos 2010 situación de salud en Colombia. [Online].; 2.011 [cited 2.015 Junio 14. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/Indicadores-basicos-en-salud-2010.pdf>.
26. Nazer J, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. Revista médica de Chile. 2.011;(139).
27. Distrito de Barranquilla, Secretaria de salud pública. Análisis de Situación de Salud con el Modelo de los Determinantes Sociales de Salud. [Online].; 2.013 [cited 2.014 Enero 20. Available from: http://www.barranquilla.gov.co/salud/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=142&Itemid=29.
28. Sadler TW. Langman Embriología Médica. 11th ed. Wilkins LW&, editor. Barcelona: Wolters Kluwer; 2009.
29. Lopez Escobar M. Iniciación a la neurocirugía Cádiz: UCA; 2.000.
30. Fejeerman N, Fernández Álvarez E. Neurología pediátrica. 3rd ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2007.
31. Johansen AM, Wilcox AJ, Lie RT, Andersen LF, Drevon CA. Maternal Consumption of Coffee and Caffeine-containing Beverages and Oral Clefts: A Population-based Case-Control Study in Norway. American Journal of Epidemiology. 2009 Abril; 169(10).
32. Nelson , Behrman , Kliegman , Jenson. Tratado de pediatría. 17th ed. Madrid: Elsevier; 2.006.
33. Morales-Suárez Varela MM, Aagaard NE, Llopis-González A, Nybo Andersen AM, Olsen J. Socio-occupational status and congenital anomalies. European Journal of Public Health. 2.009 Febrero; 19(2).
34. Barvencik F, Gebauer M, Schinke T, Amling M. Case Repot Multiple Fractures in Patient with Mutations of TWIST1 and TNSALP. Clin Orthop Relat res. 2.008 Enero; 466.
35. Kantarci S, Casavant D, Prada C, Russell M, Byrne J, Wilkins L, et al. Findings From aCGH in Patients With Congenital Diafragmatic Hernia (CDH): A Possible Locus for Frys Syndrome. American journal medicine genet. 2.006 Enero; 140(1).
36. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2.011 Roma: ICBDSR Centre; 2.011.
37. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. home. [Online]. [cited 2010 Junio 20. Available from: <http://www.icbdsr.org/>.
38. European Commission. Prevalence charts and tables. [Online].; 1.995 [cited 2.010 Junio 20. Available from: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence>.

39. Bernal Villegas J, Suárez OF. La carga de la enfermedad genética en. *Universitas Médica*. 2.008 Enero; 49(1).
40. Zarante I, Castillo M, García N, Suarez F, Gutierrez C, Umaña A. Análisis Clínico epidemiológico de factores asociados a malformaciones congénitas ECLAMC- Hospital Universitario San Ignacio Junio-diciembre de 2001. *Universitas Médicas*. 2.002; 43(2).
41. Baltaxe E, Zarante I. Prevalencia de malformaciones cardiacas congénitas en 44.985 nacimientos en Colombia. *Medigraphic Artemisa*. 2.006; 76(3).
42. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. ANDA Archivo Nacional de Datos. [Online].; 2.019 [cited 2.019 Febrero 20. Available from: <http://www.microdatos.dane.gov.co>.
43. Misnaza SP, Roncancio CP, Peña IC, Prieto FE. Áreas de alta mortalidad perinatal debida a anomalías congénitas: análisis de estadísticas vitales, Colombia, 1999-2008. *Bimedica*. [Online].; 2.016 [cited 2.017 Marzo 20. Available from: revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2867.
44. Roncancio CP, Misnaza SP, Peña IC, Prieto FE, Cannon MJ, Valencia DV. Trends and characteristics of fetal and neonatal mortality due to congenital anomalies, Colombia 1999–2008. *HHS Public Access*. 2.018 Julio; 31(13).
45. Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, Dipierri J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Argentina: análisis del quinquenio 2002-2006. *Arch Argent Pediatr*. 2.009; 107(3).
46. Bronberg RA, Dipierri JE. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (1998-2015): Análisis espacial, temporal y relación con la condición socioeconómica. *Arch Argent Pediatr*. 2.019; 117(3).
47. Liu S, Joseph KS, Wen SW, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, et al. Secular trends in congenital anomaly-related fetal and infant mortality in Canada, 1985-1996. *Am J Med Genet*. 2.001 Noviembre; 104(1).
48. Nussbaum R, Mcinnes , Roderick R, Willard HF. Thompson & Thompson *Genética en Medicina*. 7th ed. Saunder E, editor.: Masson; 2008.