



## Programa de Alfafetoproteína en suero materno, municipio Pinar del Río, 2008 – 2012

### the program Alpha-Fetoprotein in Maternal Serum, Pinar del Río municipality, 2008 - 2012

Lourdes Llambia Rodríguez<sup>1\*</sup>  
Dora Castillo Silva<sup>1</sup>  
Vivian Frontela Rodríguez<sup>2</sup>  
María de Lourdes Hernández Llambia<sup>3</sup>  
Aliosmy Cordero González<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Policlínico Universitario Raúl Sánchez Rodríguez. Pinar del Río, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Policlínico Universitario Turcios Lima. Pinar del Río, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Policlínico Universitario 5 de septiembre. Pinar del Río, Cuba.

<sup>4</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna. Pinar del Río, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [llambia@infomed.sld.cu](mailto:llambia@infomed.sld.cu)

**Recibido:** 06 de abril 2018

**Aceptado:** 24 de julio 2018

**Publicado:** 01 de noviembre 2018

**Citar como:** Llambia Rodríguez L, Castillo Silva D, Frontela Rodríguez V, Hernández Llambia ML, Cordero González A. Resultados del Programa de Alfafetoproteína en suero materno, municipio Pinar del Río, 2008 – 2012. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2018 [citado: fecha de acceso]; 22(6): 1024-1032. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3524>

---

## RESUMEN

**Introducción:** con la determinación de la alfafetoproteína en suero materno, el programa tiene el propósito de diagnosticar defectos del tubo neural y otros defectos abiertos que constituyen las malformaciones congénitas más frecuentes en muchos países y en Cuba lo que hace necesario conocer los resultados del mismo para trazar estrategias de trabajo que mejoren indicadores de salud, así como la eficiencia de este.

**Objetivo:** evaluar el programa de pesquisaje de alfafetoproteína en suero materno en el municipio Pinar del Río en el periodo de 2008 al 2012.

**Método:** un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, en un universo de 10 007 gestantes captadas en el servicio de genética municipal. Se estudiaron variables como cobertura, positividad del estudio, valor predictivo positivo

**Resultados:** el 98,6 % de las gestantes captadas se realizó el estudio, el índice de positividad en el 2008 fue de 8,95 %. La amenaza de aborto en un 27 % fue la causa de mayor relación con niveles elevados de alfa-fetoproteína, el 9,09 % de valor predictivo positivo se alcanzó en el 2012; el total de mujeres diagnosticadas con defectos decidió terminar con el embarazo; 62,4 % de los defectos fueron del cierre del tubo neural y de la pared anterior

**Conclusiones:** la cuantificación de alfafetoproteína en suero materno constituye una herramienta eficaz en el diagnóstico prenatal de defectos congénitos; se logra influir en la disminución de la mortalidad infantil con la interrupción de la gestación en aquellos fetos con defectos congénitos graves

**DeCS:** DEFECTOS DEL TUBO NEURAL; ASESORAMIENTO GENÉTICO; ANOMALÍAS CONGÉNITAS/diagnóstico; LÍQUIDO AMNIÓTICO.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** with the screening of alpha-fetoprotein levels in maternal serum, the program has the purpose to diagnose neural tube defects and other open defects that constitute the most frequent congenital malformations in many countries and in Cuba, which makes it necessary to know its results aimed at suggesting strategies to improve health indicators, as well as its efficiency.

**Objective:** to evaluate the alpha-fetoprotein screening program in maternal serum in Pinar del Río municipality from 2008 to 2012.

**Method:** a descriptive and retrospective-observational study that included 10 007 pregnant women who attended the municipal genetics service was conducted. Variables such as coverage, study of positivity and positive predictive values were included.

**Results:** 98,6 % of pregnant women underwent the study; the positivity index in 2008 was 8,95 %. The threat of abortion in 27 % was the cause of greater relation with high levels of alpha-fetoprotein, 9,09 % of positive predictive value was reached in 2012; the total of women diagnosed having fetuses with congenital defects decided to end pregnancy; 62,4 % of the congenital defects were in the closure of the neural tube and the anterior wall.

**Conclusions:** the maternal serum alpha-fetoprotein quantification is an effective tool in the prenatal diagnosis of congenital defects; it is possible to influence the decrease in infant mortality with the interruption of gestation of fetuses with serious congenital defects.

**DeCS:** NEURAL TUBE DEFECTS; GENETIC COUNSELING; CONGENITAL ABNORMALITIES/diagnosis; AMNIOTIC FLUID.

---

## INTRODUCCIÓN

La alfafetoproteína (AFP) es una glucoproteína específica del plasma fetal, que migra electroforéticamente como una alfa 1 globulina en las proximidades de la banda de la albúmina con la que en ocasiones se enmascara. Interviene en varias funciones de importancia para el organismo, como el mantenimiento del volumen intravascular de la circulación fetal, la protección al feto del ataque inmunológico de los anticuerpos maternos y el transporte de ácidos grasos por el plasma fetal, entre otras. Es sintetizada

fundamentalmente por el hígado, el saco vitelino y en pequeñas cantidades por el riñón, el tracto gastrointestinal y la placenta desde la cuarta semana de vida fetal<sup>(1)</sup>.

En 1972 se descubrió que en muchos embarazos en los que el niño tenía un defecto abierto de tubo neural (DTN) los niveles de AFP en suero materno, así como en líquido amniótico, estaban elevados como consecuencia de la pérdida de esta por el defecto abierto. Con estos elementos y teniendo en cuenta que los defectos de cierre de tubo neural tienen consecuencias graves para la salud, que el examen era fácilmente realizable y podía estar ampliamente disponible, es que se comienza a utilizar como programa prenatal para la detección de DTN. Diversos estudios señalan que un programa de pesquiasaje de DTN basado en la determinación de AFP sérica materna permite detectar aproximadamente el 80 % de las espinas bífidas abiertas y el 90 % de las anencefalias<sup>(2)</sup>.

Los DTN constituyen las malformaciones congénitas más frecuentes en muchos países, con una incidencia estimada de dos a seis por cada 1000 nacimientos. La anencefalia y distintas formas de espina bífida son los DTN más comunes, y dentro de estos están incluidos la encefalocele, la inencefalia y la exencefalia. La recurrencia de otros DTN no está bien establecida. Los meningoceles, mielomeningoceles y mieloceles constituyen las principales lesiones abiertas del tubo neural cuyo defecto óseo acompañante es la espina bífida. Pueden presentarse solos o asociados con otras malformaciones y se considera que tienen una herencia multifactorial poligénica con un riesgo de recurrencia entre un 1,7 a un 2 %<sup>(3)</sup>.

Sin embargo, el pesquiasaje de AFP en suero materno para los DTN no tiene una sensibilidad ni una especificidad del 100 %. Las curvas para los niveles de AFP en suero materno en gestantes afectadas y no afectadas se superponen, por lo que de forma práctica fue necesario introducir un nivel de corte, donde a las gestantes con resultados por encima de este valor se ofrece la posibilidad de realizarse otros exámenes que incluyen ecografía detallada y amniocentesis (ACT), teniendo en cuenta que esta proporcionaría una distinción más clara de los valores de AFP en líquido amniótico<sup>(2)</sup>.

Otras razones diferentes de DTN se consideran causa de AFP elevada, tales como amenaza de aborto, edad gestacional incorrecta, hemorragia fetal intrauterina, amenaza de aborto, síndrome nefrótico congénito, embarazo múltiple, defectos de pared abdominal, páncreas anular, síndrome de Meckel, defectos congénitos de piel, atresia duodenal, quiste nucal, teratoma sacrococcígeo e higroma quístico<sup>(2)</sup>.

También se considera un útil marcador de bienestar fetal, encontrándose asociado con mayor frecuencia con pérdidas fetales, anomalías placentarias, crecimiento intrauterino retardado, parto pretérmino y bajo peso al nacer<sup>(3)</sup>.

Es necesario tener en cuenta otras causas que pueden variar los niveles de AFP como son: hábito de fumar, sexo fetal, peso materno. Estas otras causas que modifican los valores de AFP son las que demuestran la falta de especificidad del examen; no obstante, éste ha sido implementado ampliamente y ha llevado a una importante disminución de la incidencia de DTN abiertos, así como de otros defectos abiertos<sup>(2)</sup>.

En Cuba el programa de pesquiasaje de alfafetoproteína en suero materno fue implementado en la década de los 80 como parte del Programa Cubano de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos, y ha constituido una herramienta indispensable para el diagnóstico de defectos abiertos y otros defectos que son causa frecuente de morbilidad y mortalidad infantil.

Ante valores elevados de AFP en suero materno se hace necesario un asesoramiento genético amplio encaminado a orientar a la gestante sobre las posibles causas, ya sean genéticas u obstétricas, así como mejorar la percepción del riesgo de posibles causas obstétricas de no encontrarse una causa genética y que frecuentemente aparecen en etapas más tardías de la gestación.

Teniendo en cuenta que la AFP es un examen que constituye un indicador de bienestar materno-fetal y herramienta indispensable para el diagnóstico de defectos de cierre de tubo neural y otros defectos, nos motivamos para realizar este estudio con el objetivo de evaluar el Programa de Pesquisaje de Alfafetoproteína en Suero Materno (AFP/SM) en el municipio Pinar del Río, en el periodo del 2008 al 2012, determinar las causas asociadas a niveles elevados de AFP/SM, que pueden influir en la tasa de mortalidad infantil en el municipio Pinar del Río, para mejorar los indicadores de salud del programa materno-infantil.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de las gestantes que se realizaron el pesquisaje en las cuatro áreas de salud del municipio de las cuales forman parte los Policlínicos Universitarios Raúl Sánchez, Hermanos Cruz, Pedro Borrás y Turcios Lima del municipio Pinar del Río, en el período comprendido entre 2008 al 2012.

La muestra quedó conformada por 10 007 sueros que fue el total de gestantes captadas por el servicio de genética de los cuatro policlínicos en esa etapa. La obtención de la muestra de sangre por punción venosa periférica se realizó en los laboratorios de cada policlínico, y fue procesada en el laboratorio SUMA (sistema ultra micro analítico) municipal según la metodología establecida para ello.

Fueron considerados como valores elevados de AFP aquellos resultados iguales o mayores a dos múltiplos de la median (MoM) según edad gestacional correspondiente.

Se revisó la información contenida en los registros de AFP elevada, así como de malformaciones interrumpidas, no interrumpidas y registro lineal que se llevan en el Servicio de Genética Comunitaria Municipal y la consulta de genética de cada policlínico; esta información fue reflejada en un modelo de recogida de datos diseñado al efecto. Se evaluaron variables tales como cobertura, positividad del estudio, valor predictivo positivo, causas de AFP/SM elevada y clasificación del defecto.

## RESULTADOS

La cobertura de pesquisaje del programa de alfafetoproteína en suero materno en el período que se evalúa resultó ser de un 98,6 %. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Cobertura del Programa de Pesquisaje de Alfafetoproteína en Suero Materno por años. Municipio Pinar del Río. 2008 – 2012.

<b>Años</b>	<b>Gestantes a estudiar</b>	<b>Gestantes estudiadas</b>	<b>Cobertura %</b>
2008	2 048	2 009	98
2009	1 405	1 382	98,3
2010	2 184	2 157	98,7
2011	2 309	2 280	98,7
2012	2 203	2 179	98,9
<b>Total</b>	<b>10 149</b>	<b>10 007</b>	<b>98,6</b>

Fuente: Departamento de Genética, municipio Pinar del Río.

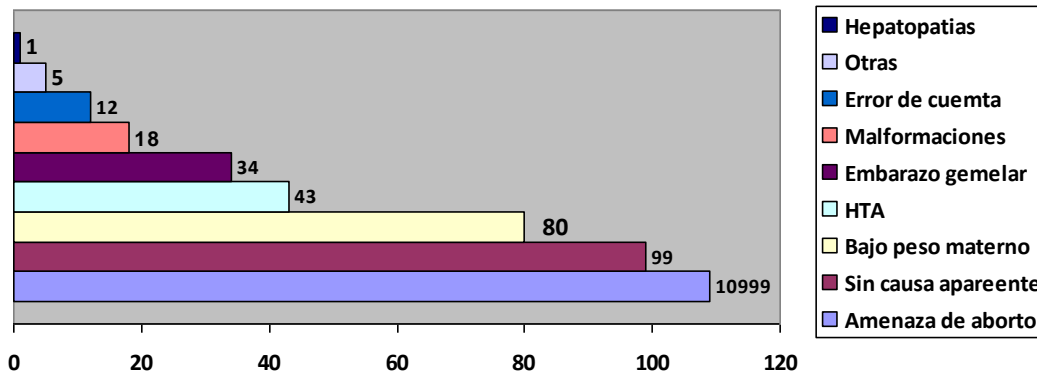
El índice de positividad del Programa de Pesquisaje de Alfafetoproteína en Suero Materno por años, mostró un máximo en el año 2008 (8,95 % de positividad) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Positividad del estudio de Programa de Pesquisaje de Alfafetoproteína en suero materno por años.

Años	Gestantes		Índice de positividad (%)
	Estudiadas	AFPE	
2008	2009	180	8,95
2009	1382	52	3,76
2010	2157	49	2,27
2011	2280	65	2,85
2012	2179	55	2,52

Fuente:  
Departamento de Genética. Municipio Pinar del Río.

Las causas asociadas a una alfafetoproteína en suero materno elevada (fig. 1), con un 27 % la amenaza de aborto, seguido de un 20 % del bajo peso materno, llama la atención que en el 24,7 % no fue posible demostrar una causa.



AFPE: Alfafetoproteína elevada según causa.  
Fuente: Departamento de Genética. Municipio Pinar del Río.

**Fig. 1** Distribución de gestantes con alfafetoproteína en suero materno elevada

Fueron diagnosticadas por ultrasonografía y corroboradas por necropsia 16 malformaciones que representan el 4 % del total de AFP elevada, el total de las pacientes a las cuales se les diagnosticó una malformación decidió la interrupción del embarazo. Llama la atención el valor predictivo (9,09 %) alcanzado en el 2012 por la alfafeto elevada, coincidiendo con defectos congénitos diagnosticados.

**Tabla 3.** Distribución de gestantes con alfafetoproteína en suero materno elevada por años según malformaciones diagnosticadas, VPP y terminación del embarazo.

Años	AFPE	Malformaciones diagnosticadas por ultrasonido	VPP (%)	Terminación electiva del embarazo
2008	180	3	1,66	3
2009	52	2	3,84	2
2010	49	2	4,08	2
2011	65	4	6,15	4
2012	55	5	9,09	5

Fuente: Departamento de Genética. Municipio Pinar del Río.  
 AFPE: Alfafetoproteína elevada  
 VPP: valor predictivo positivo  
 N=401

**Tabla 4.** Distribución de gestantes con alfafetoproteína en suero materno elevada por policlínico según clasificación del defecto.

Policlínico	Clasificación del defecto			Total	%
	DTN	Defecto pared anterior	Otros defectos		
Raúl Sánchez	0	3	2	5	31,2
Hermanos Cruz	3	2	2	7	43,7
Pedro Borrás	1	0	1	2	12,5
Turcios Limas	1	0	1	2	12,5
Total	5	5	6	16	100
%	31,2	62,4	37,5	100	

Fuente: Departamento de Genética. Municipio Pinar del Río.  
 DTN: defecto de cierre del tubo neural

Dentro de las causas de alfafetoproteína en suero materno elevada las más significativas resultaron ser los defectos de cierre de tubo neural y de pared anterior con el 62,5 % de los casos; el policlínico Hermanos Cruz alcanzó un 43,7 % del diagnóstico de defectos. (Tabla 4)

## DISCUSIÓN

Desde su implementación en la década de los 80 el programa de pesquisaje de AFP/SM en Cuba ha contribuido al diagnóstico precoz de defectos congénito; la cuantificación de este marcador se realizaba de forma centralizada en la cabecera provincial, y desde el 2008 comenzó la descentralización del servicio hacia los municipios, lo que sin dudas constituye un importante avance para el mejoramiento en los indicadores del programa.

En el municipio Pinar del Río este examen se indica por los másteres de asesoramiento en la consulta de evaluación de riesgo; la cobertura del programa está dentro de los indicadores que en el período evaluado se modifica positivamente. Se dejaron de estudiar 142 gestantes por concepto de captaciones intermedias y tardías con 20 semanas de embarazo o más.

Se debe señalar que en el año 2012 la cobertura se comportó por encima de la media con un 98,9 %; estos resultados demuestran la consolidación del trabajo de la red municipal de genética en su integración con el equipo básico de salud. Estos niveles de cobertura coinciden con reportes de estudios sobre el tema, realizados en otras provincias y municipios del país<sup>(4,5,6)</sup>.

La positividad observada en el 2008 se encuentra por encima de la media del período evaluado y de lo reportado en otros estudios<sup>(7,8,9)</sup>; pero este indicador mejora ostensiblemente en los siguientes años. El índice de positividad es un indicador que nos orienta sobre la calidad de la muestra y sobre el necesario trabajo acucioso del equipo de profesionales responsables de este subprograma, dígase médicos y enfermeras, así como el personal del laboratorio SUMA; a lo largo de los cinco años evaluados la positividad de 4 % se corresponde con la media del programa, establecida entre un 3 y un 7 %; este resultado se corresponde con el cumplimiento de las normativas establecidas en cuanto a edad gestacional, almacenamiento, traslado de la muestra así como la consolidación del trabajo en equipo.

Las causas demostrables de AFP elevada en este trabajo se corresponden con lo reportado en la literatura (defectos congénitos, amenaza de aborto, bajo peso materno, embarazos múltiples, error en la estimación de la edad gestacional, hipertensión arterial entre otros)<sup>(10,11,12)</sup>.

Existe un número de AFP elevadas en las que no es posible establecer una causa en el curso del embarazo o que están presentes en etapas más tardías de este<sup>(7)</sup>, entre ellas; anomalías placentarias, crecimiento intrauterino retardado, parto pretérmino, bajo peso al nacer, disrupción de la barrera feto-placentaria, sangrado o isquemia placentaria<sup>(9)</sup>; grupo éste en el que pueden estar incluidas la muestra objeto de estudio, se debe señalar que este grupo tuvo resultados ultrasonográficos dentro de la normalidad; diferentes estudios tienen dentro de las gestantes con AFP elevada sin causa aparente aquellas que al término de la gestación tuvieron complicaciones obstétricas<sup>(10,11)</sup>, lo que no se corresponde con este estudio.

A través de ultrasonografía se confirmaron el 4 % del total de gestantes con AFP elevada: presentaron defectos congénitos principalmente del cierre de tubo neural y pared abdominal. Estos resultados tienen su similitud con trabajos realizados en diferentes provincias del país<sup>(13,14)</sup> a propósito de 39 años en la formación de recursos humanos para el desarrollo de la genética en Cuba. Estos defectos constituyen las causas de mayor incidencia relacionadas con AFP elevada, por lo que podemos decir que la determinación de AFP se comporta como excelente predictor de defectos de tubo neural; estos resultados tienen coincidencia con los reportes de la literatura donde se exponen estos defectos como causa frecuente de AFP elevada<sup>(15)</sup>.

En el estudio, los casos con AFP elevada en los que se diagnosticaron otros defectos están relacionados con la hernia diafragmática, ventriculomegalia asimétrica, defectos de línea media de la cara y otros como enfermedad adenomatoidea pulmonar.

Las gestantes a las cuales se les diagnosticó un defecto congénito optaron por la interrupción terapéutica de la gestación, previo asesoramiento genético a la pareja y familia. El VPP se modifica positivamente con la disminución del número de AFP elevada y el consiguiente aumento de este para terminar el 2012 con un excelente resultado.

Se concluye que el pesquisaje de la alfafetoproteína en suero materno constituye una herramienta eficaz en el diagnóstico prenatal de defectos congénitos, mediante el

subprograma se logra influir en la disminución de la mortalidad infantil con la interrupción de la gestación en aquellos fetos con defectos congénitos graves. Resulta necesario el seguimiento obstétrico de todas aquellas gestantes en las que no fue posible demostrar la causa de la alfafetoproteína en suero materno elevada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marcheco Teruel B. Programa Nacional de Diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos de Cuba: 1921-2009. Rev Cubana de Genét Comunit [Internet]. 2009 [Citado el 20 de mayo de 2017];3(2). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2\\_3/rcgc1623010%20esp.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2_3/rcgc1623010%20esp.htm)
2. UMELISA AFP para la determinación de alfafetoproteína en suero materno y líquido amniótico. Centro de INMUNOENSAYO; 2011.
3. Mueller RF, Young ID. Genética y anomalías congénitas. En: Emery´s Genética Médica. 10<sup>ma</sup> ed. Madrid: Marbán; 2001.p311-12.
4. Oliva Rodríguez JA. Malformaciones craneoencefálicas. En: Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstétrica y ginecológica. 1<sup>ra</sup> ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p62.
5. Machado MD, Noche González G, Algora Hernández AE, De la Torres Santos ME, Taboada Lugo N, et al. La repercusión de servicios de salud genéticos cualitativamente diferentes en la comunidad sobre los resultados de 25 años de pesquisa prenatal de defectos congénitos en Villa Clara. Rev Cubana de Genet Comunit [Internet] 2009 [Citado el 20 de mayo de 2017]; 3(2-3): [Aprox. 20p.]. [http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2\\_3/villa%20clara.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2_3/villa%20clara.pdf)
6. Martínez de Santelices Cuervo A, Llamas Paneque A. Estudio de la incidencia de las muertes fetales y neonatales por malformaciones congénitas en el municipio 10 de Octubre: 1981 – 2005. Revista Cubana de Genética Comunitaria. [Internet] 2008 [Citado el 20 de mayo de 2017]; 2(3): [Aprox. 4p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n3/rcgc080308.htm>
7. González García R, Maza Blanes MA, Oliva López Y, Menéndez García R. La Genética Comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal en el municipio Minas de Matahambre. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2012 [citado 19 Abril 2017]; 16(6): [Aprox. 12p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942012000600002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942012000600002)
8. Hernández Triguero Y, Suárez Crespo M, Rivera Esquivel M, Rivera Esquivel VC. La genética comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2013 [citado 19 Abril 2017]; 17(3): [Aprox. 11p.]. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/1078/pdf>
9. Llamas AJ, Llamas A, Martínez de Santelices A, Powell ZL, Pérez E. Análisis de las malformaciones congénitas detectadas por el programa alfafetoproteína-ultrasonido genético. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet] 2007 [citado 19 Abril 2017]; 23(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252007000100008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000100008)
10. Menéndez García R, Licourt Otero D, Cabrera Rodríguez N, Sainz Padró L. El programa de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos en la provincia Pinar del Río: 1988-2007. Revista Cubana de Genética Comunitaria [Internet]



2009 [citado 19 Abril 2017]; 3(2-3): [Aprox. 10p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2\\_3/pinar%20del%20rio.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2_3/pinar%20del%20rio.pdf)

11. Fuentes Gutiérrez E, Quiñones Rodríguez I, Quintana Hernández D. Alfabetoproteína elevada en suero materno. Medimay [Internet]. 2015 [citado 2018 Jul 24]; 21(Suple): [Aprox. 13p.]. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/749>

12. Rodríguez Tur Y, Justo Sánchez D, Llanusa Ruis C, Sánchez Lombana R. Programa de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos en la provincia Ciudad de la Habana: 1982- 2007. Revista Cubana de Genética Comunitaria [Internet]. 2009 [citado 2018 Jul 24]; 3(2-3): [Aprox. 4p.]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2\\_3/ciudad%20habana.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2_3/ciudad%20habana.pdf)

13. Perdomo Arrién JC, Luna Ceballos E, Domínguez Pérez ME, Castro López M, Rodríguez Falcón DL, Landa Muñiz M, et al. El programa de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos en la provincia de Matanzas: 1988-2008. Revista Cubana de Genética Comunitaria [Internet]. 2009 [citado 2018 Jul 24]; 3(2-3): [Aprox. 5p.]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2\\_3/rcgc0523010%20esp.html](http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2_3/rcgc0523010%20esp.html)

14. Rivera Alés L, Lantigua Cruz PA, Díaz Álvarez M, Calixto Robert Y. Aspectos clínico-epidemiológicos de defectos congénitos mayores en un servicio de Neonatología. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2016 Mar [citado 2017 Maio 04]; 88(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312016000100004&lng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312016000100004&lng=pt)

15. Jelliffe-Pawlowski L, Shaw GM, Currier RJ, Stevenson DK, Baer RJ, O'Brodivich HM, et al. Association of Early Preterm Birth with Abnormal Levels of Routinely Collected First and Second Trimester Biomarkers. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2013 [cited April 29, 2017]; 208(6): [Aprox. 11p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3672244/>