

## ESTUDIO ORIGINAL: ESTUDIO OBSERVACIONAL

### Malformaciones congénitas en óbitos fetales.

Congenital malformations in fetal stillbirth.

**Amanda Angélica Jácome Espinoza<sup>1</sup>, Luis Ramiro Hidalgo Yánez<sup>2</sup>, Diana Carolina Collaguazo González<sup>3</sup>.**

<sup>1</sup>Ginecología, Hospital Básico El Puyo. Puyo-Ecuador.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito-Ecuador.

<sup>3</sup>Subdirección de Gestión y Servicios Hospitalarios, Hospital General del Sur de Quito. Quito-Ecuador.



### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** Las malformaciones congénitas son defectos estructurales o funcionales producidos en el desarrollo embrionario o fetal, de diversa etiología, algunas son prevenibles por lo que el diagnóstico prenatal es indispensable para determinar pronóstico y futuro obstétrico. **OBJETIVO.** Describir las malformaciones congénitas prevalentes en óbitos fetales y destacar la importancia de completar el diagnóstico prenatal. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. De una población de 276 Historias Clínicas con diagnóstico de pérdidas fetales espontáneas, se tomó muestra de 41 con malformaciones congénitas del Centro Obstétrico, en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, de enero 2017 a diciembre 2018. Criterios de inclusión: diagnóstico óbitos con malformaciones congénitas menores de 34 semanas de gestación identificadas por estudio ecográfico, cromosómico y de necropsia. Criterios de exclusión: óbitos con estudio de necropsia normal. Los datos se obtuvieron del sistema MIS-AS400. El análisis se realizó con el programa Microsoft Excel. **RESULTADOS.** Se encontró prevalencia de malformaciones congénitas en óbitos fetales del 14,85% (41; 276), el hidrops representó el 41,46% (17; 41), de estos en el 53% (9; 17) se hallaron malformaciones mayores y en el 47% (8; 17) otras malformaciones asociadas. Se encontraron 17 cariotipos, 76,47% (13; 17) fueron anormales y 23,52% (4; 17) normales. **DISCUSIÓN.** Las comorbilidades maternas y antecedentes familiares, fueron factores relevantes para la aparición de malformaciones congénitas cuya prevalencia aún se debe investigar en el Ecuador. **CONCLUSIÓN.** Se describieron malformaciones congénitas prevalentes y la importancia de realizar el control prenatal con estudios complementarios para precisar el diagnóstico y determinar el futuro obstétrico.

**Palabras clave:** Aborto Espontáneo; Anomalías Congénitas; Cardiopatías Congénitas; Cariotipo Anormal; Complicaciones del Embarazo; Muerte Fetal.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Congenital malformations are structural or functional defects produced in embryonic or fetal development, of diverse etiology, some are preventable, so prenatal diagnosis is essential to determine prognosis and obstetric future. **OBJECTIVE.** Describe the prevalent congenital malformations in stillbirths and highlight the importance of completing the prenatal diagnosis. **MATERIALS AND METHODS.** Observational, descriptive and retrospective study. From a population of 276 Clinical Histories with a diagnosis of spontaneous fetal losses, a sample of 41 with congenital malformations was taken from the Obstetric Center, at the Carlos Andrade Marín Specialty Hospital, from January 2017 to December 2018. Inclusion criteria: diagnosis of deaths with malformations congenital less than 34 weeks of gestation identified by ultrasound, chromosomal and necropsy study. Exclusion criteria: deaths with normal autopsy study. The data were obtained from the MIS-AS400 system. The analysis was carried out with the Microsoft Excel program. **RESULTS.** The prevalence of congenital malformations in stillbirths was 14,85% (41; 276), hydrops represented 41,46% (17; 41), of these, 53% (9; 17) found major malformations and in 47% (8; 17) other associated malformations. 17 karyotypes were found, 76,47% (13; 17) were abnormal and 23,52% (4; 17) were normal. **DISCUSSION.** Maternal comorbidities and family history were relevant factors for the appearance of congenital malformations whose prevalence has yet to be investigated in Ecuador. **CONCLUSION.** Prevalent congenital malformations and the importance of carrying out prenatal control with complementary studies to clarify the diagnosis and determine the obstetric future were described.

**Keywords:** Abortion, Spontaneous; Congenital Abnormalities; Heart Defects, Congenital; Abnormal Karyotype; Pregnancy Complications; Fetal Death.

#### Cómo citar este artículo:

Jácome AA, Hidalgo LR, Collaguazo DC. Malformaciones congénitas en óbitos fetales. Cambios rev. méd. 2020; 19(2);19-24.

**DOI:** <https://doi.org/10.36015/cambios.v19.n2.2020.661>

#### Correspondencia:

Amanda Angélica Jácome Espinoza.  
Luis A. Guerra y 10 de Agosto. Puyo-Ecuador.  
Código Postal: 160150.

Correo: angeajes@hotmail.es  
Teléfono: (593) 995600441  
Recibido: 2020-08-25  
Aprobado: 2020-12-29  
Publicado: 2020-12-29  
Copyright: ©HECAM



## INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas son defectos estructurales o funcionales que se producen durante el desarrollo embrionario – fetal. Según el estudio realizado en Uberaba-Brasil, encontraron prevalencia aproximada del 3 al 5%<sup>1</sup>. La OMS (Organización Mundial de la Salud) ha estimado que a nivel mundial, cada año fallecen 303 000 neonatos debido a malformaciones congénitas durante las primeras 4 semanas<sup>2</sup>, lo que ha originado 3,2 millones de discapacidades al año<sup>3</sup>. En Ecuador en el año 2019, las afecciones en el periodo prenatal fueron la principal causa de muerte en personas entre 0 y 11 años, con 1 729 muertes registradas, las malformaciones congénitas se encontraron en segundo lugar con 940 muertes, que representó el 37,4% y el 20,3% de forma respectiva<sup>4</sup>.

La etiología es diversa y su identificación asociada ha sido fundamental para actuar de manera oportuna sobre factores modificables, cerca de 50% no se asocian a causa específica<sup>2</sup>, porque están implicados factores como: socioeconómicos, demográficos, genéticos, estado nutricional materno, exposición fetal a infecciones; por lo que la prevalencia es distinta entre los países. Según Putti P., cuando no es posible ofrecer tratamiento, en situaciones donde corra riesgo la salud de la madre o en aquellas situaciones en las que las malformaciones son incompatibles con la vida, el conocer la patología, habilita a decisiones conscientes de la madre y la familia que pueden hacer menos traumática tal situación, al pedir la interrupción del embarazo dentro de los plazos legales que rigen a cada país<sup>5</sup>.

Los principales factores de malformaciones congénitas son: la edad mayor de 35 años, trabajar a la intemperie y ganancias de peso maternas mayores o inferiores a lo ideal. Según Ospina J, et al., encontraron que son “factores protectores ser hijo del mismo padre y concebir fácil<sup>6</sup>.”

La mayoría de malformaciones son susceptibles de ser identificadas en el periodo prenatal, por ello se aplica la ecografía como herramienta sustancial<sup>7</sup>.

El tamizaje ecográfico de alteraciones cromosómicas y estructurales entre las

11 y 13,6 semanas de gestación incluyen: presencia de hueso nasal, translucencia nucal, flujo de ductus venoso y de la válvula tricuspide<sup>8</sup>. Este examen se puede ver afectado por la posición fetal, oligoamnios, espesor de panículo adiposo materno, lo que provoca la pérdida en la identificación de algunas anomalías anatómicas<sup>9</sup>. Entre los hallazgos relevantes a esta edad gestacional está la translucencia fetal aumentada de etiología diversa.

La presencia de higroma quístico conlleva alto riesgo de aneuploidía y de malformaciones estructurales importantes, puede estar asociado a hidrops provocado por: enfermedad hematológica, cromosómica, autoinmune<sup>10</sup> y en raros casos a deficiencia de sulfatasa múltiple cuando está asociado a dismorfismo<sup>11</sup>.

Los procedimientos invasivos de cariotipo prenatal, análisis de microarrays cromosómicos<sup>12</sup>, examen ecocardiográfico fetal, son utilizados en la atención de mujeres embarazadas con riesgo o sospecha de anormalidad cromosómica fetal<sup>13</sup>. Se recomienda en casos de resultados positivos para aneuploidías o ansiedad materna con anatomía fetal normal<sup>14</sup>. La asesoría a los padres es necesaria para la predicción del pronóstico<sup>15</sup> con importantes connotaciones bioéticas<sup>14</sup>. La autopsia post mortem es importante para completar y confirmar el diagnóstico del periodo prenatal.

El objetivo del presente estudio es describir las malformaciones congénitas prevalentes y destacar la importancia de completar el diagnóstico prenatal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. La población fue datos de 276 Historias Clínicas de pacientes con pérdidas fetales espontáneas, se tomó muestra de 41 registros con diagnóstico de malformaciones fetales, del Centro Obstétrico del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM), en el periodo de enero 2017 a diciembre 2018. Criterios de inclusión: diagnóstico óbitos con malformaciones congénitas menores de 34 semanas de gestación identificadas por estudio ecográfico, cromosómico y de necropsia. Criterios de exclusión: óbitos con estudio de necropsia normal. Los

datos se obtuvieron de las Historias Clínicas del sistema MIS-AS400.

Las variables analizadas fueron: número de fetos con anomalías congénitas, características de dichas malformaciones fetales (ecográficas y por necropsias), presencia de alteraciones en el cariotipo, edad materna, antecedentes patológicos maternos de importancia (resultados de laboratorio clínico: exámenes de sangre).

El análisis se realizó con el programa Microsoft Excel, los datos se tabularon en cuadros explicativos mediante los programas de Microsoft Word y Microsoft Excel.

En la investigación se garantizó la confidencialidad de la información, se trabajó con códigos para cada Historia Clínica.

## RESULTADOS

La tasa de muertes fetales que se registró durante el tiempo de esta investigación fue de 40,7 por cada 1 000 nacidos vivos, 14,85% (41; 276) de estos fueron malformaciones fetales.

El rango de edad de las gestantes fue 21 y 44 años (32 años en promedio), el 24,39% (10; 41) de estas madres tuvieron antecedentes patológicos como: diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipotiroidismo o malformaciones maternas.

Se identificó 46,34% (19; 41) de los datos de pacientes con antecedentes de enfermedades familiares de importancia como: diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y enfermedades oncológicas (tiroides, estómago, mama, útero, cerebro, leucemia), solo en 2,43% (1; 41) se identificó malformaciones congénitas en familiares de primer y segundo grado.

Se identificó: primigestas en 26,82% (11; 41), con antecedente aborto 34,14% (14; 41), 2,43% (1; 41) con antecedente de malformación fetal en el embarazo anterior, y 36,58% (15; 41) restante tuvieron embarazos y partos anteriores sin complicaciones. Se registró 17,07% (7; 41) de embarazadas que consumieron medicación diferente a multivitaminas y ácido fólico. Se encontró trabajos de riesgo, como empleadas de florícolas en 7,31% (3; 41).

En el tamizaje ecográfico temprano (entre las 11 y 13,6 semanas de gestación), se registró el aumento de la medida de translucencia nucal en 39,02% (16; 41). El diagnóstico ecográfico tardío (entre las 15 hasta las 34 semanas), se presentó en 60,97% (25; 41). La demora de la referencia hospitalaria, el desconocimiento del embarazo o de la Fecha de Última Menstruación (FUM) fue el motivo del retraso diagnóstico.

En los resultados de los exámenes de laboratorio clínico se encontró: 4,85% (2; 41) con diagnóstico de diabetes mellitus por glicemias basales superiores a 100mg/dl; y 9,75% (4; 41) con valores de hemoglobina inferiores a 11,5g/dl. En el 85,36% (35; 41) de las Historias Clínicas no se reportó alteraciones.

Los hallazgos macroscópicos se describen en la tabla 1 y 2.

El hidrops fetal estuvo presente en el 41,46% (17; 41), de estos el 52,94% (9; 17) presentaron malformaciones mayores, con cariotipo anormal se obtuvo 44,44% (4; 9); el 19,51% (8; 41) restante de fetos con hidrops no presentaron otras características fenotípicas anormales, pero el 50% (4; 8) de estos casos tuvieron cariotipo anormal. Es decir el hidrops asociado a cromosopatías fue del 19,51% (8; 41).

Se identificó higroma quístico en 7,32% (3; 41), el 66,66% (2; 3) presentó malformaciones y cariotipo anormal.

Las cardiopatías estructurales fueron del 29,26% (12; 41) y el 50% (6; 12) de estos presentó hidrops. Se obtuvo 65,85% (27; 41) de hallazgos ecográficos similares a los encontrados en las necropsias. En el 26,82% (11; 41) la detección fue parcial, es decir, que algunas características malformativas presentes en la necropsia no fueron reportadas en el estudio ecográfico; mientras que, el 7,31% (3; 41) no se confirmó en la autopsia debido al grado de maceración.

Se registró en las Historias Clínicas 17 cariotipos, el 76,47% (13; 17) fueron anormales y 23,52% (4; 17) normales, obtenidos por: amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales y muestra de tejido fetal.

**Tabla 1. Anomalías malformativas y cariotipo normal.**

Número De Caso	Cariotipo Normal	Edad Materna	Alteración Anatómica	Factor De Riesgo
16	46xy	21	Malformación severa del SNC Acrania Cardiopatía Congénita	Fisura – Labio Palatina Materna
20	46xx	34	Fisura labio palatina Hidrops Año imperforado Cordón 2 vasos	Ninguno
24	46xx	27	Alteración músculo esquelética Anencefalia-Malformación Facial	Ninguno
36	46xx	23	Hidrops Cardiopatía	Floricultora

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

**Tabla 2. Anomalías malformativas y cariotipo anormal.**

Nº de Caso	Cariotipo Anormal	Edad Materna	Alteración Anatómica	Factor De Riesgo
1	47 XX +21	40	Higroma Quístico	Edad Materna
4	45X	29	Hidrops Fetal Riñón En Herradura, Cardiopatía	Ninguno
5	47XY + 21	33	Hidrops Fetal – Alteración Cardiaca Funcional	Ninguno
15	46, XX/ 45,X	37	Encefalocele Gigante, Fusión Palpebral, Microtía, Cardiopatía, Fisura Labio-Paladar	Diabetes Mellitus Insulino Dependiente
17	47XX + 18	34	Malformación Cráneo. Facial, Cardiopatía, Pie Equinvaro, Espasticidad De Extremidades	Ninguno
19	47XY + 18	43	Malformación Craneofaciales, Hidrops, Cardiopatía, Cordón 2 Vasos	Edad Materna
23	45X	40	Hidrops – Cardiopatía	Edad Materna
25	45X	23	Hidrops – No Malformación Mayor	Ninguno
27	47,XY+18	35	RCIU, Quiste Subaracnoideo, Fisura Labio-paladar, Cardiopatía, Contractura De Extremidades, Sindactilia, Hipoplasia Peneana	Ninguno
28	47,XX+18	34	Hidrops Cardiopatía, Mega cisterna magna	Ninguno
29	47,XY+21	42	Hidrops - No Malformaciones Mayores	Edad Materna
30	46,XY isocromosoma (9)(q10 q10)	35	No Malformaciones mayores	Ninguno
40	47,XY,+21 [85%]/46,XY [%15]	44	Restricción, Hidrops	Edad Materna

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

Tanto el diagnóstico ecográfico, cromosómico y de necropsias ayudaron a definir las características de las malformaciones en cada feto.

## DISCUSIÓN

La tasa de muertes fetales reportada en este estudio fue 40,70 por cada 1 000 nacidos vivos en relación a la tasa de 56,80 reportada en el estudio de Tinedo M, et al.<sup>16</sup>, valores altos, por tratarse de centros de referencia nacional en ambos casos. Las malformaciones fetales en este estudio representaron el 14,85% (41; 276) del total de las pérdidas fetales. No se encontró estudios de malformaciones congénitas en óbitos fetales en el Ecuador, sin embargo según el estudio de Sancho Z., realizado en la ciudad de Ambato, reportó una tasa de prevalencia de malformaciones congénitas de 2,60% por 100 recién nacidos vivos<sup>17</sup>.

Se encontró 24,39% (10; 41) como factores etiológicos en la madre: diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipotiroidismo o malformaciones maternas. Los antecedentes familiares representaron el 46,34% (19; 41) entre los que destacan: diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y enfermedades oncológicas, solo el 2,43% (1; 41) de pacientes se identificó malformaciones congénitas en familiares; en contraste con el estudio de Santos M, et al.<sup>18</sup>, en el que se identificó como factores relevantes para la aparición de malformaciones congénitas al: consumo de alcohol, consanguinidad y antecedentes familiares de malformaciones.

Las cardiopatías estructurales identificadas por ecocardiografía fetal y confirmadas en el estudio de necropsias, estuvieron presentes en esta investigación en 29,2% (12; 41), en el estudio realizado por Tutunji L, et al.<sup>19</sup>, la ecocardiografía fetal tuvo sensibilidad y especificidad de 91,7% y 95,4%, de forma respectiva e impactaron de manera positiva a la calidad de la asesoría médica ofrecida y facilitaron el manejo prenatal y posnatal.

El hidrops se asoció a cromosomopatías en 19,51% (8; 41) en comparación al estudio realizado en China donde las anomalías cromosómicas encontraron similar asociación con hidrops en 19,80%; por lo

que es recomendable determinar la etiología subyacente, y no solo determina el pronóstico de la enfermedad, sino también afecta el riesgo de recurrencia y susceptibilidad de tratamiento<sup>10</sup>.

La ecografía prenatal y la autopsia son estudios complementarios para obtener un diagnóstico detallado y completo de las anomalías fetales. Se obtuvo 65,85% (27; 41) de hallazgos ecográficos similares a los encontrados en las necropsias, reporte que coincide con el de Miltoft C, et al.<sup>20</sup>, donde la ecografía en el periodo prenatal pudo mostrar un aproximado del 70% de las anomalías.

En el 7,31% (3; 41) no se pudo confirmar el diagnóstico prenatal en la necropsia debido al grado de maceración de los óbitos; en relación al 3% reportado en el estudio de Miltoft C, et al.<sup>20</sup>, en el que no fue posible discernir si los casos falsos positivos fueron secundarios a descuido por parte de los ecografistas o a los naturales, por ejemplo: secundarias a cambios anatómicos post mortem; en el mismo estudio estiman que el 5% de las malformaciones fetales que no se identificó de forma prenatal, se revelaron en el examen post mortem.

## CONCLUSIONES

Se describieron las malformaciones congénitas prevalentes, el hidrops fue la patología malformativa identificada con mayor frecuencia, sola o acompañada de otras anomalías. Se destacó la importancia de realizar el control prenatal con estudios complementarios: ecográficos, cromosómicos y de necropsias, necesario para precisar el diagnóstico y determinar el futuro obstétrico.

## RECOMENDACIONES

Realizar estudios multicéntricos para establecer la prevalencia local y nacional así como determinar etiología y factores asociados.

Promover estudio de necropsia de forma rutinaria en el seguimiento de anomalías estructurales fetales detectadas en el periodo prenatal

Utilizar métodos tempranos de diagnósticos que incluyen: ADN fetal en sangre materna y ecografía de marcadores cromosómicos.

## ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud; FUM: Fecha de Última Menstruación; ADN: Ácido Desoxirribonucleico; HECAM: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

AJ: Concepción y diseño del trabajo. DC: Recolección/obtención de resultados. AJ, LH: Análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito. AJ, LH, DC: Aprobación de su versión final. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

## INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Amanda Angélica Jácome Espinoza. Médico, Universidad Central del Ecuador. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Ginecología, Hospital Básico el Puyo. Puyo-Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-3254>.

Luis Ramiro Hidalgo Yánez. Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad Central del Ecuador. Ginecólogo Obstetra, Unidad de Ginecología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Docente de posgrado de Obstetricia, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito-Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9736-5783>.

Diana Carolina Collaguazo González. Médico, Universidad Central del Ecuador. Médico General en Funciones Hospitalarias, Subdirección de Gestión y Servicios Hospitalarios, Hospital General del Sur de Quito. Quito-Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7988-0973>

## DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos físicos y virtuales de uso libre y limitado.

La base de datos fue realizada en base a la estadística del Centro de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital Carlos Andrade



Marín, sin violar la confidencialidad de los datos. Los documentos recopilados están disponibles bajo solicitud al autor principal.

## APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN

El estudio fue aprobado por pares y por el Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos CEISH-HCAM.

## CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médica Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 002 de fecha 29 de diciembre de 2020.

## FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

## AGRADECIMIENTO

Al Dr. Santiago Chávez por realizar la lectura crítica del trabajo.

## REFERENCIAS

### BIBLIOGRÁFICAS

- Dulgheroff F, Borges A, Caetano G, Rodrigues da Cunha T, Rocha D, Oliveira F, et al. Fetal structural anomalies diagnosed during the first, second and third trimesters of pregnancy using ultrasonography: a retrospective cohort study. *Sao Paulo Med. J.* [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 27]; 137(5): 391-400. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802019000500391&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802019000500391&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
- Organización Mundial de la Salud. Anomalías Congénitas. [Internet]. Ginebra. 2016 [citado 2020 Abr 25]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
- Rossi AC, Prefumo F. Correlation between fetal autopsy and prenatal diagnosis by ultrasound: a system-

atic review. *Eur J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 16]; 210:201-206. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.12.024>. Available from: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(16\)31086-7/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(16)31086-7/fulltext)

- Lugmaña G, Carrera S, Albán A. Registro Estadístico de Defunciones Generales. Quito. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) [Internet]. 2020. [citado 2020 Oct 06]. Disponible en: [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion\\_y\\_Demografia/Nacimientos\\_Defunciones/2020/Boletin\\_%20tecnico\\_%20EDG%202019%20prov.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2020/Boletin_%20tecnico_%20EDG%202019%20prov.pdf)
- Putti P. Defectos congénitos y patologías incompatibles con la vida extrauterina. *Rev Méd Urug* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 23]; 32(3):60-65. Disponible en: [http://www.rmu.org.uy/revista/proximo/rmu32-3\\_835\\_tos4.pdf](http://www.rmu.org.uy/revista/proximo/rmu32-3_835_tos4.pdf)
- Ospina J, Castro D, Hoyos M, Linn K, Montoya J, Porras G. Artículo original Factores asociados a malformaciones congénitas: En un centro de tercer nivel región centro occidental - Colombia (ECLAMC). *Rev Méd Risaralda* [Internet]. 2018 [citado 2020 Jun 16]; 24(1):15-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.22517/25395203.9317>. Disponible en: <https://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/9317>
- Cajina C. Malformaciones Congénitas. Organización Mundial de la Salud Representación Nicaragua [Internet]. Boletín Informativo. 2015 [citado 2020 Jun 16]; 2-6. Disponible en: [https://www.paho.org/nic/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=datos-y-estadisticas&alias=711-boletin-informativo-malformaciones-congenitas&Itemid=235](https://www.paho.org/nic/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=datos-y-estadisticas&alias=711-boletin-informativo-malformaciones-congenitas&Itemid=235)
- Nemescu D, Bratie A, Mihaila A, Navolan D, Tanase A. First trimester combined screening for fetal aneuploidies enhanced with additional ultrasound markers: an 8-year prospective study. *Ginekologia Polska* [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 27]; 89(4):205-10. ISSN: 0017-0011. Available from: [https://journals.viamedica.pl/ginekologia\\_polska/article/view/GP.a2018.0035/44628](https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.a2018.0035/44628)
- Manganaro L, Bernardo S, Antonelli A, Vinci V, Saldari M, Catalano C. Fetal MRI of the central nervous system: State-of-the-art. *European Journal of Radiology* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 8]; 93(2017):273-283. Available from: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(17\)30238-3/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(17)30238-3/fulltext)
- Meng D, Li Q, Hu X, Wang L, Tan S, Su J, et al. Etiology and Outcome of non-immune Hydrops Fetalis in Southern China: report of 1004 cases. *Scientific Reports* [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 15]; 9:(10726):1-6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-47050-6.pdf>
- Schlotawa L, Dierks T, Christoph S, Cloppenburg E, Ohlenbusch A, Korenke G, et al. Severe neonatal multiple sulfatase deficiency presenting with hydrops fetalis in a preterm birth patient. *JIMD Reports* [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 16]; (July):48-52. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12074>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6718111/>
- Svirsky R, Pekar M, Uri Z, Ron R. Indications for genetic testing leading to termination of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 30]; (0123456789):2-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05289-4>. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-019-05289-4>
- Wang J, Chen L, Zhou C, Wang L, Xie H, Xiao Y, et al. Prospective chromosome analysis of 3429 amniocentesis samples in China using copy number. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jun 8]; DOI <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.030>. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(18\)30440-X/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(18)30440-X/fulltext)
- Taboada N. Dilemas éticos en la interrupción del embarazo por malformaciones congénitas: Revisión

- bibliográfica. *Rev Hum Med* [Internet]. 2017 Abr [citado 2020 Jul 23]; 17(1): 17-30. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v17n1/hmc03117.pdf>
15. Yakişüran B, Altınboğa O, Canpolat E, Çakar E, Çelen Ş, Çağlar A, et al. Analysis of cystic hygroma diagnosed in the first trimester: single-center experience. *Gynecol Obstet Reprod Med* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 8]. Available from: [http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article\\_27925/JTGGA-0-0-En.pdf](http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_27925/JTGGA-0-0-En.pdf)
16. Tinedo M, Santander F, Alonso J, Herrera A, S, Colombo C, Díaz M. Muerte fetal: caracterización epidemiológica. *Salus* [Internet]. 2016 [citado 2020 Jun 30]; 20(2):37-43. ISSN: 1316-7138. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375947694008>
17. Sancho Z. Perfil epidemiológico de malformaciones congénitas en el servicio de neonatología del Hospital General Ambato Del IESS. [Artículo Científico previo a la obtención del título de Médico Cirujano]. Repositorio Institucional UNIANDES [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 6]. Disponible en: <http://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/9357/1/ACUAMED005-2018.pdf>
18. Santos M, Vázquez V, Torres C, Torres G, Aguiar D, Hernández H. Factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos, 2008-2013. *Medisur* [Internet]. 2016 [citado 2020 Mar 30]; 14(6):737-747. ISSN 1727-897X. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v14n6/ms09614.pdf>
19. Tutunji L, Thekrallah F, Basha A, Awaysheh B, Amer S, Khatib L, et al. Prenatal detection of fetal heart disease at Jordan University Hospital : early experience in a developing country. *Cardiology in the Young* [Internet], 2019 [cited 2020 Mar 15]; 29(8):1072-1077. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1047951119001550>. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/cardiology-in-the-young/article/abs/prenatal-detection-of-fetal-heart-disease-at-jordan-university-hospital-early-experience-in-a-developing-country/79FCA20A68B-1D887B0E047EF0C323902>
20. Miltoft C, Rode L, Bundgaard J, Johansen P, Tabor, A. Cell-Free Fetal DNA in the Early and Late First Trimester. *Fetal Diagnostic Ther* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 30]; 1-9. DOI: 10.1159/000502179. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/502179>