

## Enfermedades genéticas y defectos al nacimiento. Impacto en la morbilidad y mortalidad pediátrica

Dra. Betina Zubieta-Ruiz,\* Dr. Pedro Sánchez-Márquez,\*\* Dra. Rocio A. Castillo-Cruz\*\*\*

### RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue evaluar el impacto que representan los defectos al nacimiento y enfermedades genéticas en la infancia como problema de salud pública con respecto a su atención hospitalaria. Se revisaron artículos relacionados con el tema de 1970 hasta el 2007. Fueron seleccionados 22 artículos que cumplieron los criterios de inclusión. Se concluye que las enfermedades genéticas y defectos al nacimiento constituyen entre 40 y 50% de las causas de hospitalización pediátrica en hospitales y centros hospitalarios de alta especialidad, cifra que se incrementa cuando se consideran los múltiples internamientos a los que pueden estar sujetos estos pacientes constituyendo un problema de salud pública a nivel mundial relacionado a la transición epidemiológica. Se requieren estudios adicionales para conocer sus implicaciones actuales y a futuro en el sistema de salud así como en la utilización de los recursos disponibles; asimismo, el replanteamiento de las estrategias asistenciales, preventivas, formación de recursos humanos y de investigación.

**Palabras clave:** Defectos al nacimiento, morbilidad, mortalidad, salud pública, transición epidemiológica.

### ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the impact of birth defects and genetic diseases in infancy as a health problem with respect to hospital care. We reviewed related articles from 1970 to 2007, from which 21 fulfill inclusion criteria. We conclude that genetic diseases and birth defects represent 40 to 50 percent of all admissions to pediatric centers and this number increases because of repeated hospitalizations of these patients. Birth defects and genetic diseases represent a public health problem related to epidemiologic transition. Further studies are needed to understand their implications in the future of health care system, the appropriate use of available resources, strategies, prevention, education of human resources and research.

**Key words:** Birth defects, morbidity, mortality, public health, epidemiologic transition.

**D**urante el último siglo los investigadores han cuestionado qué proporción de la morbilidad y mortalidad infantil se debe a problemas genéticos. Un mejor conocimiento de las bases genéticas de múltiples patologías ha permitido diagnosticar una mayor proporción de estas enfermedades en la población pediátrica. En los últimos 35 años diversos investigadores han estudiado de diferentes maneras las enfermedades genéticas y las anomalías congénitas en pacientes de diferentes grupos de edad, con objeto de resaltar su impacto en el costo de su atención.

Los defectos de nacimiento y las enfermedades genéticas son causa importante de morbi-mortalidad, por lo que constituyen un problema de salud pública.<sup>1,2</sup> En México, según el informe del Consejo Nacional de Población (CONAPO)<sup>3</sup>, las enfermedades congénitas han aumentado a partir de 1997 y desde entonces ocupan el segundo lugar de las causas de muerte. También el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) señaló en el año 2006 que las malformaciones congénitas, las deformidades y las anomalías cromosómicas son la segunda causa de muerte en niños de uno

\* Residente de tercer año de pediatría.

\*\* Departamento de Consulta Externa de Pediatría.

\*\*\* Pediatra e investigador en Ciencias Médicas. Laboratorio de inmunología experimental. Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Betina Zubieta-Ruiz. Departamento de Consulta Externa de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes-Cuicuilco, México, DF, 04530.

Recibido: abril, 2009. Aceptado: mayo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Zubieta RB, Sánchez MP, Castillo CRA. Enfermedades genéticas y defectos al nacimiento. Impacto en la morbilidad y mortalidad pediátrica. Acta Pediatr Mex 2009;30(4):220-5.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

a cuatro años, la tercera en niños de cinco a 14 años<sup>4,5</sup> y como causa de morbilidad general ocupa el número 20.<sup>4</sup> El Anuario Estadístico 2007 del Instituto Nacional de Pediatría informó que las enfermedades congénitas presentan una tasa de 11.2 por 100 pacientes atendidos como causa de consulta de primera vez, la más alta para dicho período.<sup>6</sup>

Es indudable que se requiere conocer el impacto que ocasionan para entender las implicaciones futuras en el sistema de salud así como para la utilización de los recursos disponibles, para beneficio de los pacientes, del sistema de salud y de las instituciones.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el impacto de los defectos de nacimiento y las enfermedades genéticas en la infancia como problema de salud pública respecto a su atención hospitalaria, así como su relación con la transición epidemiológica que ocurre en nuestro país.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron artículos relacionados a defectos al nacimiento y enfermedades genéticas en la etapa pediátrica, desde el año 1970 y hasta el 2007. Se hizo una revisión cualitativa de la literatura en las siguientes plataformas: Medline (Pub Med), Biblioteca Cochrane, Embase, EBSCO, Artemisa, Imbiomed, Lilacs, Scielo, utilizando los términos MeSH: birth defects (major and minor), genetic disease, economic burden, frequency, genetic counselling, genetic component, congenital anomalies, mortality, morbidity, pediatric group, classification, genetic department, genetic group, hospital, medical center, epidemiologic transition.

La relevancia de los artículos fue evaluada para la captura de la información y variables en los formatos de resumen, estableciendo para cada caso el nivel de evidencia científica y nivel de recomendación clínica de acuerdo a la escala del grupo de medicina basada en la evidencia de la Universidad de Oxford.<sup>7</sup>

Se incluyeron en el estudio publicaciones sobre frecuencia, incidencia o prevalencia de defectos congénitos y enfermedades genéticas de pacientes hospitalizados de 0 a 18 años de edad.

Se excluyeron los artículos que trataran sobre algún defecto congénito, sobre una enfermedad genética en particular o ambos.

## RESULTADOS

Se encontraron 457 artículos de los cuales 351 fueron eliminados por no cumplir con el criterio de inclusión. De los 106 artículos restantes, 85 estudios fueron eliminados por no cumplir con todos los criterios de inclusión. De los 21 artículos seleccionados que fueron revisados y analizados, cinco fueron de casos y controles (nivel 3 de evidencia); diez, estudios transversales sin comparación (nivel 4 de evidencia) y siete estudios con nivel 5 de evidencia. (Cuadros 1, 2, 3).

## DISCUSION

El propósito del presente trabajo fue la revisión cualitativa de la literatura internacional de artículos relacionadas con enfermedades genéticas y defectos al nacimiento publicados durante los últimos 35 años y el interés en particular de relacionarla no solamente con las diversas transiciones (epidemiológica, tecnológica, etc.) ocurridas en dicho período, sino con el impacto en el sistema de salud a nivel mundial.

El creciente interés en la frecuencia de las enfermedades con un componente genético en la morbilidad y mortalidad ha sido motivo de diversos estudios con el propósito de resaltar su importancia en la etapa pediátrica. Carter<sup>8</sup> en 1956 encontró que el 37.5% de los fallecimientos en 200 estudios post mortem fue en pacientes con un problema genético. Roberts<sup>9</sup> en 1970 informó que el 42% de 1,041 fallecimientos ocurrió por problemas genéticos. Estos estudios condujeron a plantear diversas interrogantes y reflexiones, lo que a su vez permitió establecer prioridades en la investigación, enseñanza y asistencia médica. En México, en 1972 Lisker y Arrendares<sup>10</sup> plantearon la interrogante de si en países en desarrollo como la mayoría de los iberoamericanos, debería o no invertirse tiempo, dinero y esfuerzo en investigar problemas de genética humana. Derivado de dicho planteamiento, Armendares<sup>11</sup> en 1974 y Sánchez Márquez<sup>12</sup> en 1976 ambos siguiendo la clasificación propuesta por Roberts<sup>9</sup>, realizaron sus trabajos. El primero incluyó 3,421 estudios postmortem en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención en la ciudad de México. El 29.5% era atribuible a problemas genéticos. Sánchez Márquez<sup>12</sup> también en la ciudad de México, analizó 1,489 fallecimientos, de los cuales

**Cuadro 1.** Estudios con nivel de evidencia 3: Transversales, comparativos: casos y controles

<i>Revista</i>	<i>Año</i>	<i>Autor</i>	<i>Título</i>
Arch Pediatr Adolesc Med	1997	Yoon PW, Olney Rs, Khoury MT, Sappenfield WM, Chavez GF, Taylor D	Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations.
Rev Chil Pediatr	1991	Moreno S, Aspillaga H, Avendaño B.	Frecuencia y características de la morbilidad genética en un hospital pediátrico.
Am J Med Genet	1985	Carnevale A, Hernández M, Reyes R, Paz F, Sosa C.	The frequency and economic burden of genetic disease in pediatric hospital in Mexico City.
Am J Med Genet	1978	Hall JG, Powers EK, McIlvaine RT, Ean VH.	The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital.
Can Med Assoc J	1973	Scriver CR, Neal JL, Saginur R, Clow A.	The frequency of genetic disease and congenital malformation among patients in a pediatric hospital.

**Cuadro 2.** Estudios con nivel de evidencia 4: Transversal sin comparación

<i>Revista</i>	<i>Año</i>	<i>Autor</i>	<i>Título</i>
J Am Med Dir Assoc	2007	O'Malley M, Hutcheon RG.	Genetic disorders and congenital malformations in pediatric long-term care.
Bol Med Hosp Infant Mex	2005	Venegas C, Peña-Alonso R, Lozano R, Kofman-Alfaro S, Queipo G	Mortalidad por defectos al nacimiento.
Am J Hum Genet	2004	McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB	The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital
Revista Mexicana de Pediatría	2003	Ortiz AM, Flores FG, Cardiel ML, Luna RJ.	Frecuencia de malformaciones congénitas en el área de neonatología del Hospital General de México
Lancet	1997	Murray JL, López AD.	Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study.
East Afr Med J	1997	Adeyemo AA, Gbadegesin RA, Omotade OO	Mayor congenital malformations among neonatal referrals to a Nigerian University hospital.
Am J Med Genet	1979	Penchaszadeh VB	Frequency and characteristics of birth defects admissions to a pediatric hospital in Venezuela
Tesis. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México	1976	Sánchez-Márquez P.	El componente genético en la mortalidad infantil en el Hospital del Niño IMAN
Rev Invest Clin	1974	Armendares S, Cortés R, De la rosa L.	El componente genético en la mortalidad infantil.
Am J Hum Genet	1973	Day N, Holmes LB.	The incidence of genetic disease in a university hospital population

860 fueron sujetos a autopsia, en el Hospital del Niño de la Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez, actualmente Instituto Nacional de Pediatría. El 21% tenía un problema genético puro o genético asociado. Armendares <sup>11</sup> concluyó en su publicación que la tendencia observada en países desarrollados económicamente se observaba en hospitales de especialidad en nuestro país respecto al componente genético en la morbilidad y mortalidad. Esto significa que en lo sucesivo se requeriría preparar al personal de salud con tal propósito,

así como aumentar el número de camas para la atención de tales pacientes.

Sánchez Márquez <sup>12</sup>, concluyó que uno de cada cinco fallecimientos tenía un problema genético. Sin embargo, al considerar que la etiología desconocida pudiera deberse a un trastorno genético, dicha proporción aumentaría a dos de cada cinco fallecimientos; asimismo, que al eliminar la influencia del ambiente, hasta entonces la más numerosa, la proporción sería uno de cada dos fallecimientos. Esto alertaba sobre la necesidad de disponer de medidas pre-

**Cuadro 3.** Estudios con nivel de evidencia 5: serie de casos, editoriales y otros

<i>Revista</i>	<i>Año</i>	<i>Autor</i>	<i>Título</i>
Bol Med Hosp Infant Mex	2008	Perdigón VG, Fernández CB	Principales causas de muerte en la población general e infantil en México, 1922-2005.
Community Genet	2004	Kofman AS, Penchaszadeh VB	Community Genetic Services in Latin America and Regional Network of Medical Genetics. Recommendations of a World Health Organization Consultation.
Gac Med Mex	2003	Juárez OS, Mejía JM, Rendón ME, Kauffman AN, Yamamoto LT, Fajardo AG.	Tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos durante el período 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños.
Arch Pediatr Adolesc Med	1997	Hall JG	The impact of birth defects and genetic diseases.
Semin Perinatol	1992	Ling EW	Frecuency and load of congenital anomalies in a neonatal intensive care unit, prenatal diagnosis, and perinatal management.
Gac Med Mex	1986	Carnevale, A.	Contributions of a genetics department to the study of patients in a pediatric hospital.
Gac Med Mex	1972	Lisker y Armendares	Prioridades de investigación de genética en Latinoamérica.

ventivas, métodos diagnósticos y tratamiento, así como capacitación para el personal médico y paramédico en los tres niveles de atención a la salud.

El patrón de enfermedad en países desarrollados mostró un cambio radical a partir de la década de los años 70 en el siglo XX, lo que elevó el interés en la carga impuesta por los defectos al nacimiento y enfermedades genéticas de manera individual y en la sociedad. Judith Hall y cols.<sup>13</sup>, en base a los informes de Scriver y cols.<sup>14</sup> y de Day y cols.<sup>15</sup> estudiaron la frecuencia y el costo financiero de las enfermedades genéticas en un Hospital Pediátrico. Concluyeron que de 4,115 pacientes admitidos en un año en el Hospital para niños de Seattle, Washington, 4.5% tuvo una alteración genética: 22.1% una alteración multifactorial/poligénica; 13.6% anomalías del desarrollo; 13.2% alteraciones familiares y 46.5% alteración no genética sino debida al ambiente. Señalaron que los pacientes con padecimientos genéticos tuvieron casi tres veces más ingresos hospitalarios en dicho período que los pacientes con padecimientos no genéticos; asimismo, que su estancia hospitalaria fue casi 30% mayor que la de pacientes sin problemas genéticos. El costo de su hospitalización fue mayor y la cobertura por parte del seguro médico menor, lo que obligaba a la familia a cubrir alrededor del 30% de los gastos.

Carnevale<sup>16</sup> en México en 1985 hizo un estudio similar al de Hall<sup>13</sup> en el Instituto Nacional de Pediatría de la

ciudad de México. Observó que los pacientes con enfermedades genéticas tuvieron casi el doble de admisiones hospitalarias que los pacientes con padecimientos no genéticos; que su estancia hospitalaria fue mayor en los primeros y que las intervenciones quirúrgicas fueron más numerosas en niños con malformaciones congénitas.

Las publicaciones anteriores fueron el preludeo para investigaciones en diversos países y grupos de niños, en quienes fueron numerosas las enfermedades genéticas y las anomalías congénitas en neonatos admitidos en terapia intensiva (Ling et al<sup>17</sup>, 1991, Adeyemo<sup>18</sup> 1997), así como de internamientos en diversas edades pediátricas (Moreno y cols.<sup>19</sup> 1991, Yoon et al<sup>20</sup> 1997).

En 2004, McCandless<sup>21</sup> informó que 71% de los pacientes internados en 1996 en el Hospital para niños de Cleveland, Ohio, tenía un problema genético y que el 81% de los costos hospitalarios correspondieron a los padecimientos de origen genético. El promedio de estancia hospitalaria fue 40% mayor para individuos con patología genética.

En 2007, O'Malley et al<sup>22</sup> revisaron 238 expedientes en el Centro Pediátrico de Rehabilitación y Cuidados a Largo Plazo Elizabeth Seton en Manhattan, Nueva Cork y encontraron que las enfermedades genéticas y las malformaciones congénitas fueron responsables del 50% de las admisiones.

La transición epidemiológica y los cambios en el sistema de salud ocurridos a nivel mundial así como el mejor conocimiento de las bases genéticas de múltiples patologías han permitido observar una mayor proporción de enfermedades genéticas en la población pediátrica. Por lo tanto los defectos al nacimiento se han convertido en la principal causa de muerte a partir de la década de los años 90 del siglo XX y la morbilidad en niños con padecimientos genéticos y malformaciones congénitas, es 40 a 48%, debido a las hospitalizaciones frecuentes<sup>19,23,24</sup>.

En México también se ha observado una transición epidemiológica denominada polarizada y retrasada. Ha ocurrido un descenso considerable de la mortalidad infantil y juvenil por causas infecciosas, mientras que ha aumentado la frecuencia de defectos al nacimiento y enfermedades hereditarias como causa de muerte, como lo demuestran las estadísticas nacionales de defunciones de 1922 al 2005 citadas por Perdígón y Fernández<sup>1</sup> y las de 1955 a 2003, citadas por Venegas y cols.<sup>2</sup>. Se ha visto que las defunciones atribuibles a defectos al nacimiento se duplican cada dos decenios a partir de 1955, aunque ha ocurrido una estabilización a partir de la década de los años 90. Asimismo, la tendencia de las seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos en el período 1971-2000, muestra un incremento de las anomalías congénitas entre 120 a 160% en todos los grupos de edad de 0 a 14 años<sup>25</sup>. El hecho de que 20% de las muertes que ocurren en el primer año de la vida se presentan en niños con malformaciones congénitas, justifica que estas enfermedades sean consideradas un problema de salud pública<sup>26</sup>.

El Anuario Estadístico 2007 del Instituto Nacional de Pediatría informa que las enfermedades congénitas representan una tasa de 11.2 por 100 pacientes atendidos en consulta de primera vez y fueron las más altas para dicho período<sup>6</sup>.

Las evidencias a nivel mundial consideran a las enfermedades genéticas y defectos al nacimiento como un problema de Salud Pública; no sólo en países con alto desarrollo económico sino en aquellos en transición epidemiológica, como los países latinoamericanos, en los que hay deficiencia en los servicios de apoyo a las enfermedades genéticas, que se concentran en las grandes ciudades y en Centros Educativos Universitarios o Institutos de Salud. Esta deficiencia es más evidente en áreas comunitarias y rurales, como lo señalaron en 1985 Carnevale y cols. en México<sup>16</sup> y más recientemente Kofman

y cols.<sup>27</sup> en un trabajo convocado por la Organización Mundial de la Salud, reunido en el año 2003 en Porto Alegre, Brasil, el propósito fue analizar los servicios de Genética en Latinoamérica. De dicha reunión surgieron recomendaciones entre las que destacaron la creación de una red latinoamericana con carácter regional en genética médica; la promoción y conducción de estudios epidemiológicos de prevalencia y tipos de defectos al nacimiento; la educación y formación de profesionales en salud con sólidas bases en genética; la interacción entre genetistas clínicos con el personal de salud pública, personal de salud de primer contacto y organizaciones comunitarias. El propósito fue evitar duplicación de acciones, ineficiencia y dispendio de recursos.

En base a la evidencia obtenida se requieren estudios adicionales en nuestro medio para conocer las implicaciones futuras de las enfermedades genéticas y defectos al nacimiento en el sistema de salud, así como en la utilización de los recursos disponibles; asimismo, el replanteamiento de estrategias asistenciales, formación de recursos humanos, de investigación y de prevención. Se encuentra aún vigente el planteamiento de hace 36 años de Lisker y Armendares<sup>10,11</sup>, la necesidad de realizar más estudios al respecto pues el problema sigue aumentando "...debe invertirse tiempo, dinero y esfuerzo en investigar problemas de genética humana?"

Agradecemos a la Dra. Ariadna Estela González del Ángel, Jefa del Laboratorio de Biología Molecular y Médico Adscrito al Departamento de Investigación en Genética Humana la revisión del escrito.

## REFERENCIAS

1. Perdígón VG, Fernández CB. Principales causas de muerte en la población general e infantil en México, 1922-2005. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008;65:238-40.
2. Venegas C, Peña-Alonso R, Lozano R, Kofman-Alfaro S, Queipo G. Mortalidad por defectos al nacimiento. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62:294-304.
3. [www.conapo.gob.mx/publicaciones/1999/PDF/99002.pdf](http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/1999/PDF/99002.pdf)
4. [www.inegi.org.mx/lib/buscador/busqueda.aspx?s=inegi](http://www.inegi.org.mx/lib/buscador/busqueda.aspx?s=inegi)
5. *Mujeres y Hombres en México 2008*. 12da edición. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.
6. Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México. Anuario Estadístico 2007.
7. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. 2001. [www.cebm.net/index.aspx?o=1025](http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025)
8. Carter CO. Changing patterns in the causes of death at

- the Hospital for Sick Children. *Great Ormond Street J* 1956;11:65.
9. Roberts DF, Chávez J, Court SD. The genetic component in child mortality. *Arch Dis Child* 1970;45:33.
  10. Lisker R, Armendares S. Prioridades de investigación en genética en Latinoamérica. *Gaceta Méd Méx* 1972;104:87.
  11. Armendares S, Cortés R, De la rosa L. El componente genético en la mortalidad infantil. *Rev Invest Clin (México)* 1974;26:3.
  12. Sánchez-Márquez P. El componente genético en la mortalidad infantil en el Hospital del Niño IMAN (tesis) Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México 1976.
  13. Hall JG, Powers EK, McIlvaine RT, Ean VH. The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital. *Am J Med Genet* 1978;1:417-36.
  14. Scriver CR, Neal JL, Saginur R, Clow A. The frequency of genetic disease and congenital malformation among patients in a pediatric hospital. *Can Med Assoc J* 1973;108:1111-5.
  15. Day N, Holmes LB. The incidence of genetic disease in a University Hospital population. *Am J Hum Genet* 1973;25:237-46.
  16. Carnevale A, Hernández M, Reyes R, Paz F, Sosa C. The frequency and economic burden of genetic disease in pediatric hospital in Mexico City. *Am J Med Genet* 1985;20:665-75.
  17. Ling EW. Frequency and load of congenital anomalies in a neonatal intensive care unit, prenatal diagnosis, and perinatal management. *Semin Perinatol* 1992;16:352-7.
  18. Adeyemo AA, Gbadegesin RA, Omotade OO. Major congenital malformations among neonatal referrals to a Nigerian University Hospital. *East Afr Med J* 1997;74:699-701.
  19. Moreno R, Aspillaga M, Avendaño I. Frequency and characteristics of genetic morbidity in a pediatric hospital. *Rev Chil Pediatr* 1991;62:112-7.
  20. Yoon PW, Olney Rs, Khoury MT, Sappenfield WM, Chavez GF, Taylor D. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations. A population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1096-103.
  21. McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB. The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. *Am J Hum Genet* 2004;74:788.
  22. O'Malley M, Hutcheon RG. Genetic disorders and congenital malformations in pediatric long-term care. *J Am Med Dir Assoc* 2007;8:332-4.
  23. Centers of Disease Control and Prevention. Infant mortality: United States, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:211-5.
  24. Centers of Disease Control. Years of potential life lost before ages 65 and 85: United States, 1978 and 1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39:20-2.
  25. Juárez OS, Mejía JM, Rendón ME, Kauffman AN, Yamamoto LT, Fajardo AG. Tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos durante el período 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños. *Gac Méd Méx* 2003;139:325-36.
  26. Ortiz AM, Flores FG, Cardiel ML, Luna RJ. Frecuencia de malformaciones congénitas en el área de neonatología del Hospital General de México. *Rev Mex Pediatr* 2003;70(3):128-31.
  27. Kofman AS, PenchaszadehVB. Community Genetic Services in Latin America and Regional Network of Medical Genetics. Recommendations of a World Health Organization Consultation. *Community Genet* 2004;7:157-9.