

Factores asociados a anomalías congénitas en neonatos del Cauca

Luz Yadira Bravo-Gallego¹

Jannet Marcela Teherán-Bravo¹

Freddy Israel Pantoja-Chamorro¹

Rosalba Díaz-Castro²

Maria Amparo Acosta-Aragón³

Resumen

Antecedentes: Las anomalías congénitas son un grupo de defectos del desarrollo determinados por causas diversas que actúan antes de la concepción, durante y después de ella. A nivel mundial, afectan 2 a 3 % de los recién nacidos. En América Latina ocupan entre el segundo y el quinto lugar como causa de mortalidad infantil.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a anomalías congénitas en neonatos del Cauca atendidos en tres instituciones de Popayán.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional de casos y controles con casos incidentes. La población del estudio fueron todos los neonatos de tres instituciones de salud de Popayán, durante 10 meses. El tamaño de la muestra fue de 87 casos (relación caso:control de 1:1). Se analizaron variables sociodemográficas, antecedentes del embarazo actual y de los previos, y exposiciones ambientales e infecciosas.

Abstract

Background: Congenital anomalies are development defects associated with causes present before, during and after conception. Globally they affect 2-3% of all newborns, and are between second and fifth place as cause of infant mortality in Latin America.

Objective: To determine risk factors associated with birth defects in infants in three health institutions in Popayán, Cauca.

Methods: A case-control study with incident cases was carried out. The study population was all infants of the three participating institutions during a 10 month period. The sample size was 87 cases (case:control ratio, 1:1). Socio-demographic variables, current and previous history of pregnancies, and environmental and infectious exposure were measured. Statistical analyses were based on description of frequencies and means, bivariate analysis and measures of association (disparity ratio and χ^2).

1. Médico, residente de Pediatría de III nivel, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.
2. Médica neumóloga pediatra y especialista en Epidemiología, Departamento de Pediatría, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.
3. Médica, doctora en Genética de Poblaciones Humanas y Genética Forense, Departamento de Pediatría, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

Correspondencia: Luz Yadira Bravo-Gallego, Carrera 6 N° 10N-142, Popayán, Colombia. Telefax: (0X2) 823-0262 yadirabragallego@yahoo.com

Defectos congénitos

El análisis estadístico se hizo emparejado mediante descripción de frecuencias y promedios, análisis bivariado y medidas de asociación mediante métodos de razón de disparidades y χ^2 .

Resultados: Se evaluaron 98 casos y 98 controles. El 26,5 % procedía de la zona centro y, el 86,7 %, de estratos socioeconómicos bajos. Las anomalías congénitas más frecuentes fueron de tipo multisistémico (18,4 %), del sistema gastrointestinal (14,3 %), cardiovascular, osteomuscular y craneofacial (11,2 %, cada una). Fallecieron 24 de los casos. En el análisis bivariado se encontraron las siguientes asociaciones: consumo de ácido fólico desde el primer trimestre ($OR=0,8$; $IC_{95\%} 0,67-0,94$), exposición a transformadores eléctricos ($OR=1,7$; $IC_{95\%} 1,1-2,8$), consanguinidad o procedencia de una misma vereda ($OR=1,4$; $IC_{95\%} 1,0-1,9$) y edad materna mayor o igual a 35 años ($OR=1,4$; $IC_{95\%} 1,0-1,9$).

Conclusión: Las anomalías congénitas siguen siendo una causa importante de morbimortalidad infantil y, a menudo, se asocian a factores que pueden ser identificados e, incluso, prevenidos.

Palabras clave: Anomalías congénitas, factores de riesgo, mortalidad infantil, Cauca.

Results: Ninety-eight cases and 98 matched controls were included; 26.5% came from urban areas and 86.7% belonged to lower socio-economic strata. The most frequent congenital anomalies were of multi-systemic type (18.4%), gastrointestinal (14.3%), and cardiovascular, musculoskeletal and craniofacial (11.2% each). Twenty-four cases died. The bivariate analysis showed associations between congenital anomalies and consumption of folic acid from first trimester ($OR=0.8$; 95% CI 0.67-0.94), exposure to electrical transformers ($OR=1.7$; 95% CI 1.1-2.8), consanguinity/origin of a same village ($OR=1.4$; 95% CI 1.0-1.9), and maternal age greater than or equal to 35 years ($OR=1.4$; 95% CI 1.0-1.9).

Conclusion: Congenital anomalies are a major cause of child morbidity and mortality, and are often associated with factors likely to be identified and even prevented.

Keywords: Congenital anomalies, risk factors, infant mortality, Cauca.

Introducción

Las anomalías congénitas son un grupo de defectos del desarrollo determinados por diversas causas que actúan antes de la concepción durante y después de ella. A nivel mundial afectan 2 a 3 % de los recién nacidos¹. Esta cifra es similar a la reportada en 1979 por Silva en el Hospital Universitario San José de Popayán, centro de remisión del suroccidente colombiano². En América Latina se encuentran entre el segundo y el quinto lugar como causa de muerte en menores de un año, lo que las convierte en un problema de salud pública³.

Las causas de las anomalías congénitas son diversas y dependen de las interacciones entre los ambientes en los cuales se encuentra inmerso el embrión. Se dividen en tres grupos: genéticas, ambientales o teratogénicas (agentes físicos, químicos y biológicos), y desconocidas⁴. En el Cauca no hay estudios sobre factores de riesgo para anomalías congénitas y su interacción.

Según la Encuesta Nacional de Salud del 2005, las tasas de mortalidad infantil de Colombia y el Cauca fueron 19 y 33 por 1.000 nacidos vivos, respectivamente, siendo nuestro departamento uno de los que cuenta con tasas más altas³. A medida que la tasa de mortalidad infantil por enfermedades prevenibles disminuye, aumenta el peso relativo de las anomalías congénitas⁵. Por lo tanto, es importante reconocer los factores de riesgo asociados con las anomalías congénitas en una población con amplia variedad étnica y cultural, y gran complejidad social: analfabetismo, pobreza, desplazamiento, maltrato, violencia, cultivos ilícitos y farmacodependencia.

El objetivo del estudio fue determinar los

factores de riesgo asociados a las anomalías congénitas en neonatos procedentes del Cauca, que fueron atendidos en tres instituciones de salud de Popayán.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional de casos y controles con casos incidentes. La población del estudio fueron todos los neonatos de los hospitales Universitario San José (centro público de III nivel de atención), Susana López de Valencia (centro público de II nivel de atención) y de la Clínica La Estancia (centro privado de III nivel de atención), instituciones de referencia del departamento del Cauca, que nacieron en estos sitios o ingresaron remitidos a estos centros durante 10 meses (diciembre de 2008 a septiembre de 2009). Los criterios de inclusión fueron: neonatos vivos o muertos, prematuros o no, procedentes del departamento del Cauca, con peso mayor a 0,5 kg o edad de gestación mayor de 23 semanas.

Los casos presentaron, al menos, una anomalía congénita mayor o dos anomalías congénitas menores⁶, detectadas inicialmente por el pediatra a cargo del caso y confirmados posteriormente por los tres investigadores y la genetista clínica de la Universidad del Cauca. Los criterios de exclusión fueron: hijo de mujeres con la mitad o más de su gestación desarrollada en un departamento diferente al Cauca, o no obtener consentimiento informado para participar.

Se hizo una búsqueda exhaustiva de casos mediante la capacitación previa del personal médico y de enfermería de cada una de las instituciones, a quienes se les solicitó informar a los investigadores sobre posibles casos tan pronto fuera posible. Por cada caso se seleccionó un

Defectos congénitos

control sin anomalías congénitas, emparejado con el caso por edad de gestación (menor o igual a 36 semanas, mayor de 36 semanas), procedencia (según las siete áreas geográficas del departamento del Cauca), estrato socioeconómico (según las categorías del DANE) y fecha de nacimiento (diferencia no mayor de un mes).

Una vez el neonato cumplía los criterios de inclusión y su padre, madre o acudiente aceptaban el consentimiento informado, uno de los tres investigadores principales diligenciaba el instrumento de recolección de datos. En el instrumento se indagó por factores de riesgo para anomalías congénitas establecidas por el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) y algunos más incluidos por los investigadores después de una revisión de la literatura científica. Se realizó una entrevista estructurada para variables socio-demográficas y antecedentes personales o familiares de anomalías congénitas en los padres, enfermedades crónicas de la madre, antecedentes durante el embarazo actual y los embarazos previos, exposiciones químicas, físicas, traumáticas, electromagnéticas, infecciosas, y maniobras abortivas. Si el caso fallecía se solicitaba consentimiento para practicar la autopsia clínica.

Durante el diseño y la conducción del estudio, se tuvieron en cuenta los principales tipos de sesgos para estudios de casos y controles. Con referencia al sesgo de selección, las instituciones fueron las tres unidades de recién nacidos más importantes del departamento; sólo se excluyó por razones logísticas (distancia con el centro del estudio) la unidad de cuidado básico del hospital Francisco de Paula Santander, en Santander de Quilichao. Además, las instituciones mencionadas son centros de remisión de carácter público y privado, donde se admiten

pacientes de los regímenes subsidiado y contributivo, así como población pobre y vulnerable no asegurada (vinculados).

Respecto a los sesgos de medición, se aplicó el mismo protocolo para casos y controles, el examen clínico se practicó antes de la aplicación del instrumento, y los investigadores conocían cuál paciente era caso o control. Sólo se contó con el apoyo de una genetista clínica. Las pruebas diagnósticas se practicaron según la impresión diagnóstica de cada paciente, de acuerdo con el criterio de la genetista clínica y con la literatura científica actualmente disponible para cada enfermedad.

El sesgo de memoria es inherente al estudio por el olvido o paso inadvertido de ciertas exposiciones, que puede darse más en los controles que en los casos.

El tamaño de la muestra se calculó por medio del programa Tamaño de la Muestra, versión 1.1., con un número esperado de nacimientos en las instituciones de 5.500 por año, prevalencia de anomalías congénitas de 3 %, diferencia máxima esperada de 3 %, error α de 0,05, y una razón caso:control de 1:1, el tamaño de la muestra debía ser de 87 casos y 87 controles.

El análisis estadístico se adelantó mediante descripción de frecuencias y promedios, análisis bivariado y medidas de asociación considerando el emparejamiento, utilizando razones de disparidades y χ^2 . Para ello, se empleó el paquete estadístico SPSS 10.0 para Windows.

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario San José y el comité científico del Hospital Susana López de Valencia del Cauca.

Resultados

De 100 posibles casos con anomalías congénitas, se analizaron 98; fue necesario excluir dos casos para los que no fue posible identificar un control que cumpliera con todos los requisitos para el emparejamiento. La distribución de las características socio-demográficas de los casos y controles fue similar (tabla 1). El 55,6 % de los neonatos eran de sexo masculino y hubo dos casos de ambigüedad sexual. El 66 % de los pacientes eran mestizos. El 26,5 % procedía de la zona centro y el 86,7%, de estratos socioeconómicos 0, 1 y 2. Según la edad de gestación, el 77 % nació a término y el 37%, con peso menor de 2,5 kg.

Las anomalías congénitas más frecuentes fueron las de tipo multisistémico (44/98, 44,9 %) como síndromes (trisomía 21: 10/98, 10,2 %) y asociaciones (VACTER: 4/98, 4,1 %). De las anomalías congénitas que comprometían un sistema (54/98, 55,1 %), las más frecuentes correspondieron al sistema gastrointestinal, seguido del sistema cardiovascular, osteomuscular y craneofacial (tabla 2). El 24,5 % de los casos fallecieron. Los diagnósticos más frecuentes de los pacientes que murieron fueron: secuencia de Potter (3/24, 12,5 %), displasias óseas (2/24, 8,3 %) e infección perinatal crónica (2/24, 8,3 %).

Las frecuencias de madres que no se hicieron pruebas para agentes infecciosos durante el embarazo fueron: 95 % para toxoplasma, rubéola y citomegalovirus, 11,2 % para sífilis y 19,4 % para VIH.

Al hacer el análisis bivariado con los factores de riesgo para anomalías congénitas, se encontraron las siguientes asociaciones: consumo de ácido fólico desde el primer trimestre ($OR=0,8$;

$IC_{95\%} 0,67-0,94$), exposición a transformadores eléctricos ($OR=1,7$; $IC_{95\%} 1,1-2,8$), consanguinidad o procedencia de una misma vereda ($OR=1,4$; $IC_{95\%} 1,0-1,9$), edad materna igual o mayor de 35 años ($OR=1,4$; $IC_{95\%} 1,0-1,9$) y vaginitis durante el primer trimestre del embarazo ($OR=1,4$; $IC_{95\%} 1,0-1,4$) (tabla 3).

Discusión

El estudio de los factores de riesgo para anomalías congénitas es una de las claves para la prevención. Siguiendo la metodología del ECLAMC, mediante este estudio de casos y controles se pudieron encontrar algunas asociaciones, tanto de riesgo como de protección, en la población de neonatos del Cauca.

La prevalencia de las anomalías congénitas varía entre 2 y 4 % según diversos estudios^{1,2}. En las tres instituciones participantes, el número promedio de nacimientos es de 5.500 por año. Si se emplea una aproximación, durante los 10 meses evaluados se presentaron 20,9 casos con anomalías congénitas por 1.000 nacimientos. Sin embargo, esta cifra puede estar sobredimensionada porque no se estimó el número total de nacimientos en el departamento. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los países industrializados las anomalías congénitas tienen una prevalencia al nacer entre 25 y 60 por 1.000 nacimientos (la segunda cifra se obtuvo de datos de series más completas)⁵. En Latinoamérica, el Hospital Regional Adolfo López Mateos del Distrito Federal de México (2005) reportó una prevalencia de malformaciones de 30,9 por 1.000 nacidos vivos⁷, y el Hospital Británico de Uruguay (2005), de 12 por 1.000 nacidos vivos⁸. Entre los datos colombianos se destaca el estudio del ECLAMC - Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá en el 2001, con

Defectos congénitos

Tabla 1

Distribución de frecuencias según variables socio-demográficas de los casos y controles.
Cauca, 2009

Variable	Casos n= 98%	Controles n= 98%	p
Sexo			0,18
Masculino	58 59,2	51 52	
Femenino	38 38,8	47 48	
Indeterminado	2 1,5		
Estrato socioeconómico			0,67
0	17 17,3	15 15,3	
1	55 56,1	56 57,1	
2	14 14,3	13 13,3	
3	12 12,2	12 12,2	
4	--	1 1	
5	--	1 1	
Raza			0,65
Mestizo	66 67,3	64 65,3	
Indígena	20 20,4	25 25,5	
Afrocolombiano	8 8,2	5 5,1	
Mulato	4 4,1	3 3,1	
Caucásico	--	1 1	
Zona de desarrollo del embarazo			1
Popayán	32 32,6	34 34,7	
Centro	27 27,5	25 25,5	
Sur	17 17,3	18 18,4	
Norte	13 13,3	12 12,2	
Macizo	5 5,1	5 5,1	
Oriente	3 3,1	3 3,1	
Bota caucana	1 1	1 1	
Costa pacífica	--	--	

Tabla 1 - continuación

Distribución de frecuencias según variables socio-demográficas de los casos y controles.
Cauca, 2009

Variable	Casos n= 98%	Controles n= 98%	p
Edad de gestación			1
A término	75 76,5	75 76,5	
Prematuro	23 23,5	23 23,5	
Peso al nacer			0,07
Normal	54 55,1	68 69,4	
Bajo peso	34 34,7	19 19,4	
Muy bajo peso	5 5,1	9 9,2	
Bajo peso extremo	4 4,1	2 2	
Macrosomía	1 1	--	

una prevalencia global de malformaciones congénitas de 42,9 por 1.000 nacidos vivos⁹.

En el presente estudio las anomalías congénitas más frecuentes fueron las de compromiso multisistémico, seguidas de defectos del sistema gastrointestinal, cardiovascular, osteo-artro-muscular y cráneo-facial. Estos datos son diferentes a los reportados en América Latina y en Colombia. Valdés y Martínez reportaron en un hospital de tercer nivel en México, 34,4 % de malformaciones cardiovasculares, 18,1 % de defectos de cara y cuello y 13,8 % de malformaciones del sistema músculo-esquelético⁷. Bonino, *et al.*, reportaron en Uruguay 52 % de malformaciones del aparato genitourinario, 28 % de cardiopatías congénitas, 16 % de malformaciones esqueléticas y 12 % del aparato digestivo⁸. En el occidente colombiano, el estudio del ECLAMC-Hospital Universitario del Valle en el 2005 reportó que las malformaciones congénitas más frecuentes fueron los defectos de las extremidades (19,3 %), del tubo neural (10,8 %) y del

aparato genitourinario (10,8 %), del sistema nervioso central (8,4 %) y de la piel (7,4 %)¹⁰. El reporte del ECLAMC-Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá informó que las malformaciones más frecuentes fueron los apéndices preauriculares (16,6 %), el talo valgo (9,8 %), el síndrome de Down (6,8 %) y la queilopalatosquisis (5,8 %)⁹. Es importante resaltar que los estudios no incluyen la categoría de anomalías multisistémicas. En el presente estudio, por el contrario, se clasificaron como multisistémicas todas las anomalías congénitas con afectación de múltiples órganos. Al hacerlo se pudo haber reducido la frecuencia de defectos en la clasificación por sistemas. Por ejemplo, un neonato con asociación VACTER y atresia esofágica, se clasificó como defecto multisistémico, mientras que en otras series podría haber sido clasificado como defecto del sistema gastrointestinal.

La mortalidad en la etapa perinatal de la serie de este estudio fue mucho mayor que la reportada a nivel mundial (24,5 % Vs. 9 %,

Defectos congénitos

Tabla 2

Distribución de frecuencias según clasificación de anomalías congénitas por sistemas (síndrome o aislado). Cauca, 2009

Clasificación por sistemas	Síndromes y polimalformados		Aislados	Total
	n	n		
Multisistémico	17	1		18,4
Gastrointestinal	1	13		14,3
Cráneo-facio-cervical	4	7		11,2
Cardiovascular y linfático	1	10		11,2
Osteo-artro-muscular	8	3		11,2
Nervioso central	2	8		10,2
Genitourinario	-	10		10,2
Secundario a infecciones perinatales	5	-		5,1
Endocrino	3	-		3,1
Piel y glándulas anexas	1	2		3,1
Respiratorio	-	1		1
Órganos de los sentidos	1	-		1
Total	43	55		100

respectivamente)¹¹. Este dato es importante porque incide directamente en la tasa de mortalidad infantil. Aunque en Colombia no hay datos sobre las tasas de mortalidad infantil secundarias a anomalías congénitas, en México, entre 1980 y 2005, la tasa de mortalidad infantil general descendió de 40,7 a 16,9 por 1.000 nacimientos, mientras que la específica por anomalías congénitas creció de 2,2 a 3,5 por 1.000 nacimientos¹². Los diagnósticos más frecuentes de los pacientes que murieron en este estudio fueron la secuencia de Potter, las displasias óseas y la infección perinatal crónica. En América Latina la mayoría de estudios no reportan las causas de mortalidad en neonatos con

anomalías congénitas, pero Hernández-Trejo, *et al.*, en el 2007 reportaron en México 87 muertes neonatales en una casuística de mortalidad perinatal entre 1999 y 2001; las principales causas fueron los defectos congénitos múltiples (34,5 %), del sistema nervioso central (19,5 %), del sistema genitourinario y renal (17,2 %) y las cromosomopatías (13,8 %)¹².

En nuestro estudio se constata el efecto protector del consumo de ácido fólico antes de la concepción. En 1991, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) publicaron una revisión de los datos sobre la prevención de la recurrencia de embarazos afectados por defectos del

Tabla 3.

Factores de riesgo para anomalías congénitas en neonatos del Cauca, 2009

Factor de riesgo	Caso n=98	Control n=98	P	OR	IC 95 %
Peso <2,5 kg	41	29	0,07	1,2	0,98-1,70
Edad materna ≥35 años	18	9	0,06	1,4	1,0-1,9
Edad paterna ≥40 años	17	10	0,35	1,9	0,75-4,63
Consanguinidad/misma vereda	18	9	0,06	1,4	1,0-1,9
Consumo de ácido fólico desde primer trimestre	33	48	0,009	0,8	0,67-0,94
Fiebre durante el embarazo	20	11	0,07	1,3	1,0-1,8
Vaginosis en primer trimestre	18	9	0,06	1,4	1-1,4
Transformadores	31	14	0,004	1,7	1,1-2,8
Consumo ocasional de alcohol	23	19	0,4	1,3	0,6-2,7
Químicos tóxicos					
Categoría 1	3	4	0,6	--	--
Categoría 2	1	2			
Categoría 3	2	4			
Otros	20	13			
Medicamentos					
Categoría B	48		37	0,15	--
Categoría C	4		3		
Categoría D	1		3		
Categoría X	-		1		
Maniobras abortivas/misoprostol	4	1	0,36	4,1	0,4-99,0

tubo neural y recomendó la administración de 4 mg de ácido fólico para las mujeres que habían tenido un hijo con algún defecto de este tipo¹³. Al año siguiente, el *Public Health Service* de los Estados Unidos recomendó que todas las mujeres en condiciones de quedar embarazadas debieran consumir 0,4 mg de ácido fólico al día¹⁴. También, se ha sugerido que el ácido

fólico puede llegar a prevenir otras anomalías congénitas, como las queilopalatosquisis¹⁵, los defectos de las extremidades¹⁶ y las anomalías de las vías urinarias¹⁷.

En el presente estudio también se encontró una mayor frecuencia de exposición a transformadores eléctricos en los casos. Aunque en los

Defectos congénitos

últimos años se ha planteado que las líneas de voltaje de alto poder constituyen un factor de riesgo ambiental para la presencia de anomalías congénitas, aún no hay datos concluyentes que comprueben su teratogenicidad¹⁸. La consanguinidad y procedencia de los padres de una misma vereda, se asoció a un aumento del riesgo para presentar anomalías congénitas. La prevalencia de consanguinidad reportada por el ECLAMC para América Latina es de 0,96 %¹⁹. Pinto, *et al.*, reportaron en México en el 2006, una prevalencia de 0,8 %, con un riesgo aumentado para tener descendencia con anomalías congénitas si existe el antecedente de consanguinidad (OR=2,4; IC_{95%} 1,05-5,95)²⁰.

En este estudio, la edad materna igual o mayor de 35 años se asoció con un mayor riesgo de anomalías congénitas, similar a lo reportado a nivel mundial. Cleary-Goldman, *et al.*, reportaron en el 2005 el impacto de la edad materna sobre los resultados obstétricos en 15 instituciones de salud de los Estados Unidos. El OR ajustado para anomalías cromosómicas en madres de 35 a 39 años fue de 4,0 (IC_{95%} 2,5-6,3; p<0,001), y en madres mayores de 40 años fue 9,9 (IC_{95%} 5,8-17; p<0,001), mientras que para anomalías congénitas en madres de 35 a 39 años fue de 1,4 (IC_{95%}: 1,1-1,8; p=0,003), y en madres mayores de 40 años fue de 1,7 (IC_{95%}

1,2-2,4; p=0,002)²¹. Las mujeres mayores de 35 años tienen mayor prevalencia de enfermedades crónicas, mayor riesgo de no disyunción cromosómica y de modificaciones genéticas en las células germinales, así como mayor probabilidad de cambios del medio uterino²¹.

Como limitaciones del estudio, se tiene que las medidas de asociación pertenecen a datos locales, por lo que no se pretende generalizar los resultados a otros departamentos. La relación 1:1 para casos y controles disminuye el poder en comparación con el empleo de más de un control por cada caso. Finalmente, las asociaciones reportadas se basan en análisis univariados. No es posible establecer cuáles de ellas mantendrían una asociación independiente con el desenlace en caso de hacer análisis multivariados.

Agradecimientos

Al personal médico y de enfermería de los servicios de pediatría y neonatología de los Hospitales Universitario San José de Popayán, Susana López de Valencia y Neonatología del Cauca. Al departamento de Patología, especialmente a Ivonne Alejandra Meza, por su valiosa colaboración. A los Juan José Alvarado, Francisco Acosta y Gloria Martínez, como tutores del estudio.

Referencias

1. Manning FA. The anomalous fetus. Aspects of diagnosis and management. En: Manning FA, editor. *Fetal Medicine: principles and practice*. Norwalk: Appleton & Lange; 1995. p. 451-576.
2. Silva R. Evaluación genética y estudio de malformaciones congénitas en el hospital San José de Popayán, 1977-1978. Proyecto No 1. Popayán: Biblioteca Universidad del Cauca; 1979.
3. Oficina para la Coordinación de Asuntos Humanitarios-Naciones Unidas. Ficha técnica-Situación humanitaria: departamento del Cauca. Sala de situación humanitaria. Abril de 2007. Fecha de consulta: 27 de abril de 2007. Disponible en: http://www.colombiassh.org/site/IMG/pdf/FT_Cauca_04-07.pdf.
4. Guízar-Vásquez J. Malformaciones congénitas de etiología multifactorial. En: Guízar-Vásquez J, editor. *Genética clínica: diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. Tercera edición. México, D.F: Manual Moderno; 2001. p. 337-50.
5. Organización Mundial de la Salud. Consejo ejecutivo. 116^a reunión, punto 4.1 del orden del día provisional. Control de las enfermedades genéticas. Informe de la Secretaría. (EB116/3 21, Abril de 2005). Fecha de consulta: 6 de junio de 2008. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB116/B116_3-sp.pdf.
6. Spranger J, Benirschke K, Hall J, Lenz W, Lowry B, Opitz J, et al. Errors of morphogenesis: Concepts and terms. *J Pediatr*. 1982;100:160-5.
7. Valdés A, Martínez R. Frecuencia de malformaciones congénitas en un hospital general de tercer nivel. *Rev Mex Pediatr*. 2005;72:70-3. Fecha de consulta: 28 de febrero de 2008. Disponible en: <http://www.medicgraphic.com/espanol/e-htms/e-pediat/e-sp2005/e-sp05-2/em-sp052d.htm>.
8. Bonino A, Gómez P, Cetraro L, Echeverry G, Pérez W. Malformaciones congénitas: incidencia y presentación clínica. *Arch Pediatr Urug*. 2006;77:225-8.
9. Montoya I, Castillo M, García N, Suárez F, Gutiérrez C, Umaña Á. Análisis clínico epidemiológico de factores asociados a malformaciones congénitas ECLAMC - Hospital Universitario San Ignacio junio-diciembre de 2001. Bogotá, 2001. Fecha de consulta: 20 de abril de 2008. Disponible en: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v43n2/0031%20ANALISIS.pdf>.
10. Monsalve A, Londoño I, Ocampo J, Cruz D, Saldarriaga W, Isaza C. Distribución geográfica en Cali, Colombia, de malformaciones congénitas. Hospital Universitario del Valle, marzo de 2004-febrero de 2005. *Colomb Med*. 2007;38:47-51. Fecha de consulta: 19 de marzo de 2008. Disponible en: <http://www.colombiamedica.univalle.edu.co/Vol38No1/html/v38n1a7.html>.

Defectos congénitos

11. Gregory F. Genetic after of development. En: Nussbaum R, McInnes R, Willard H, editors. Thompson and Thompson genetics in medicine. Sixth edition. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2001. p. 335-57.
12. Gómez-Alcalá A, Rascón-Pacheco R. La mortalidad infantil por malformaciones congénitas en México: un problema de oportunidad y acceso al tratamiento. Rev Panam Salud Pública. 2008;24:297-303.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects. MMWR. 1991;40:513-6. Fecha de consulta: 1 de septiembre de 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00014915.htm>.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR. 1992;41:1-7. Fecha de consulta: 1 de septiembre de 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00019479.htm>.
15. Shaw G, Lammer E, Wasserman C, O'Malley C, Tolarova M. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. Lancet. 1995;346:393-6.
16. Yang Q, Khoury M, Olney R, Mulinare J. Does periconceptional multivitamin use reduce the risk for limb deficiency in offspring? Epidemiology. 1997;8:157-61.
17. Li D, Daling J, Mueller B, Hickok D, Fantel A, Weiss N. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. Epidemiology. 1995;6:212-8.
18. Kalter H. Teratology in the 20th century environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. Neurotoxicol Teratol. 2003;25:131-282.
19. Liascovich R, Rittler M, Castilla E. Consanguinity in South America: Demographic aspects. Hum Hered. 2001;51:27-34.
20. Pinto D, Castillo I, Ruiz D, Ceballos J. Espectro de malformaciones congénitas observadas en recién nacidos de progenitores consanguíneos. Ann Pediatr (Barc). 2006;64:5-10.
21. Cleary-Goldman J, Malone F, Vidaver J, Ball R, Nyberg D, Comstock C, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. Obstet Gynecol. 2005;105:983-90.