

ARTÍCULO ORIGINAL

Frecuencia de anomalías congénitas en el Instituto Materno Infantil de Bogotá

Herbert García¹, Gustavo Andrés Salguero¹, Jeffer Moreno¹,
Clara Arteaga², Alejandro Giraldo³

¹ Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

² Unidad de Biología de la Reproducción, Instituto Materno Infantil; Departamento de Ginecoobstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

³ Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina; Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia; Fundación Gillow, Bogotá, D.C., Colombia.

Se analizaron 5.686 nacimientos (5.597 vivos y 89 muertos) correspondientes a dos series realizadas entre los meses de octubre de 1997 y abril de 1998 y de julio a noviembre de 2000 (12 meses) en el Instituto Materno Infantil de Bogotá. Se detectaron anomalías congénitas en 4,4% de los recién nacidos vivos y en 7,8% de los mortinatos. Las anomalías mayores constituyen el 69% de todas las anomalías y se encuentran en 3% de los recién nacidos vivos. Las anomalías moderadas son el 31% de todas las anomalías y se detectaron en 1,4% de los recién nacidos vivos. Los recién nacidos con anomalías mayores, en comparación con los controles, registran una mayor mortalidad al momento del alta hospitalaria ($p=0,0001$), menor peso promedio al nacer ($p=0,003$) y antecedentes de anomalía en la familia ($p=0,0001$). Las anomalías moderadas están asociadas únicamente con antecedentes de anomalías familiares ($p=0,0001$). Las anomalías congénitas muestran una frecuencia en nuestro medio semejante a las de otros estudios del país y del exterior, aunque, individualmente, algunas anomalías muestran variaciones significativas en sus frecuencias que pueden deberse a sobre o subregistros o a diferencias metodológicas en su detección.

Palabras clave: anomalías congénitas, malformaciones, deformaciones, defectos congénitos, vigilancia epidemiológica, monitorización.

Frequency of congenital anomalies at the Instituto Materno Infantil, Bogotá, Colombia

At the Instituto Materno Infantil (IMI) in Bogotá (Colombia), 5,686 births (5,597 live births and 89 stillbirths) were analyzed during two periods: from October, 1997, to April, 1998, and from July to November, 2000 (12 months). Congenital anomalies were detected in 4.4% of live newborn babies and in 7.8% of stillbirths. Major anomalies corresponded to 69% and mild anomalies to 31% (3% and 1.4% of all live births, respectively). The newborn babies with major anomalies, in comparison to the normal controls, had higher mortality at hospital discharge ($p=0.0001$), lower average birth weight ($p=0.003$), and family history of congenital anomalies ($p=0.0001$). The only significant association for mild anomalies was with family history of congenital anomalies ($p=0.0001$). The frequency of congenital anomalies was similar to that in other studies, although certain kinds of anomalies showed noticeable frequency differences. This may be a consequence of differences in record keeping or in detection methods.

Key words: congenital anomalies, malformations, deformations, birth defects, epidemiological surveillance, monitoring.

Correspondencia:

Alejandro Giraldo, Instituto de Genética, oficina 214.
Universidad Nacional, entrada calle 53, Bogotá, Colombia.
Teléfono 316 5000, extensión 11610; fax 316 5526.
algirald@bacata.usc.unal.edu.co

Recibido: 03/12/02; aceptado: 04/05/03

La tasa de mortalidad infantil (TMI) en Colombia se ha estimado según diferentes metodologías. Para 1994, según las cifras de mortalidad del Dane y el censo de 1993, se calculó la TMI en 34,15%, cifra que mostró un importante descenso (23%) con respecto a 1985 (44,24%) (1). Por otra parte,

por medio de encuestas realizadas con muestras probabilísticas en mujeres en edad fértil, se ha estimado la TMI en 44% para el quinquenio 1975-1980 y en 21% para el quinquenio 1995-2000, lo que ha mostrado una disminución de más del 50% en esos 25 años (2). Las anteriores cifras, aunque discrepantes, muestran una definida tendencia a la baja. Esta disminución en las TMI genera cambios importantes en las causas. Las anomalías congénitas están entre las cinco primeras causas de mortalidad en menores de un año en varios países en desarrollo. En los países desarrollados son la primera o segunda causa de mortalidad infantil (3). En Estados Unidos, la mortalidad por anomalías congénitas ha aumentado de 7% en 1916 a 21% en 1988. Desde entonces, es la primera causa de mortalidad infantil, seguida de las condiciones relacionadas con la prematuridad y el síndrome de muerte súbita (4).

La evidencia disponible señala que la prevalencia y la carga potencial de los desórdenes congénitos en la salud pública de los países en desarrollo es elevada y en algunas instancias mayor que en los países desarrollados. Los países latinoamericanos, en los que la mortalidad infantil ha caído por debajo de 50/1.000, las anomalías congénitas ocupan el tercer puesto y han adquirido significación como problema de salud pública.

Las anomalías congénitas y los trastornos hereditarios son los responsables de 19% de las muertes en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (5). Así mismo, se ha observado que entre las causas de muertes posneonatales (28-364 días) de niños de más de 500 g de peso al nacimiento, las condiciones genéticas ocupan el segundo lugar (20%), después de la muerte súbita (47%) y seguidas por las condiciones relacionadas con prematuridad (11%) e infecciones (9%) (6).

Se ha estimado que el costo del tratamiento y manejo de las anomalías congénitas en Estados Unidos sobrepasa anualmente los US\$6 mil millones, sin incluir costos no médicos que cubren las familias (7).

Es de igual importancia en nuestro medio considerar la carga familiar que representa un niño con anomalías congénitas, no sólo desde el punto

de vista médico sino psicológico. Se crea estrés familiar por miedo a la estigmatización, a la falta de cobertura de las EPS y, en algunos casos, a la dificultad para entender adecuadamente la información acerca de la anomalía del hijo afectado, lo cual contribuye al manejo inapropiado de estos niños.

Al analizar 56 causas de mortalidad infantil en Colombia, las anomalías congénitas que se encontraban en el séptimo lugar en la década de 1970 suben al cuarto lugar en la década de 1980 y al tercer lugar en 1994 (1). Esto se hace más evidente por la disminución de la mortalidad debida a causas infecciosas y el empleo de mejores métodos de diagnóstico. Por otra parte, el indicador de carga de la enfermedad 'años de vida saludables perdidos' (AVISA) muestra, para toda la población colombiana y para todas las edades, un quinto lugar para las anomalías congénitas, después de homicidio y violencia, afecciones perinatales, accidentes de tránsito y enfermedad isquémica cardíaca, que ocupan los primeros cuatro lugares (8). Lo anterior indica la particular importancia de conocer la frecuencia y los factores de riesgo asociados con la ocurrencia de las anomalías congénitas en el país y en las principales ciudades. En Bogotá, las anomalías congénitas son la segunda causa de mortalidad infantil desde mediados de la década de 1980 y la primera causa de AVISA en menores de cinco años (9).

Los sistemas de vigilancia epidemiológica continúan siendo muy eficaces para conocer aspectos médicos, genéticos y epidemiológicos de las anomalías congénitas y han permitido diseñar programas de prevención y de rehabilitación (10).

En la mayoría de los países europeos y en particular los pioneros en establecer sistemas de vigilancia epidemiológica, la información sobre las anomalías congénitas es obligatoria. Ésta se obtiene a partir de las historias de los nacimientos, que son hospitalarios prácticamente en su totalidad, así como de otros registros médicos en diferentes edades (11-13).

A partir de 1974, los sistemas de vigilancia epidemiológica de varios países fueron agrupados

por la *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems* (ICBDMS) con el fin de homologar los diferentes métodos de clasificación y análisis de las anomalías congénitas, agilizar el intercambio de información y permitir su comparación (14,15).

Posteriormente surge, además, el EUROCAT, agrupación de la Comunidad Económica Europea que cubre específicamente a los sistemas de vigilancia de ese continente (16,17). La ICBDMS y el EUROCAT realizan actividades conjuntas y reuniones periódicas (18).

Por otra parte, el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta inició en 1967 el Programa de Defectos Congénitos del Área Metropolitana de Atlanta (MACDP), el primero de dos programas independientes que buscan estudiar el problema de las anomalías congénitas en ese país.

En 1967 se inició el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), el cual en diferentes épocas ha cubierto 12 países, incluido Colombia (19,20), que evalúa aproximadamente el 1% de los nacimientos de cada país. En México, el Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) cubre aproximadamente el 2% de los nacimientos para ese país (21).

En Colombia, en 1992 se propuso el programa de Vigilancia Epidemiológica y Registro de Anomalías Congénitas de Colombia (VERACC) como iniciativa del Instituto Nacional de Salud, con base y con autorización del ECLAMC, el cual cubría varias ciudades, pero al cabo de dos años se suspendieron sus actividades. Actualmente se carece de un registro sistemático en nuestro país. No obstante, nuestro grupo consideró importante realizar en dos ocasiones (de octubre de 1997 a abril de 1998 y de julio a noviembre de 2000) el registro de series de nacimientos, para observar en esos dos períodos el comportamiento epidemiológico de las anomalías congénitas en el Instituto Materno Infantil de Bogotá, centro hospitalario de los Departamentos de Ginecología y Neonatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Materiales y métodos

El VERACC al igual que el ECLAMC recoge información de nacimientos hospitalarios, cuyos datos se obtienen según un manual operacional en dos modalidades complementarias (19). Una de casos y controles que indaga múltiples variables y busca factores de riesgo y otra de monitorización o de cohorte, que averigua datos básicos y busca únicamente frecuencias.

Los datos familiares y los factores de riesgo se obtuvieron de médicos genetistas, pediatras o médicos internos y directamente de las madres de los niños, tanto en los casos como en los controles.

Se definieron los casos como los recién nacidos hospitalarios vivos o muertos mayores de 500 g, con anomalías congénitas clínicamente detectables y los controles como los recién nacidos vivos mayores de 500 g, del mismo sexo y sin anomalías congénitas, que nacieron inmediatamente después del niño con anomalías.

La descripción de esas anomalías y demás aspectos pertinentes se hizo según lo indicado en el manual operacional. Se tuvo especial atención en anotar todos los datos de los libros de partos, con el fin de obtener la información de base completa sobre todos los recién nacidos y así elaborar los informes mensuales de nacimientos, que constituyen el denominador de todas las variables del análisis.

Para la clasificación general de las anomalías se utilizó la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9), modificada por la *British Paediatric Association* (22), la cual es prácticamente la misma que se utiliza actualmente en el registro de anomalías congénitas de Nueva York (23), basada en sistemas, pero que también incluye criterios anatómicos y etiológicos; éstos aseguran validez epidemiológica mundial y, además, categorización, aunque no se logre una descripción exacta. Se codificó hasta con dos dígitos adicionales a las categorías principales (cinco dígitos).

Se tuvieron en cuenta las definiciones Spranger (24) y Opitz (25,26) para calificar todas las anomalías congénitas con sus diferentes

modalidades: malformaciones, deformaciones, disrupciones y displasias, así como conjuntos de anomalías congénitas: secuencias, síndromes y asociaciones.

Adicionalmente, se definieron como anomalías mayores las alteraciones estructurales con un compromiso estético y funcional importante, que requieren un manejo médico-quirúrgico especializado, como la comunicación inter-ventricular, el labio hendido y la displasia de cadera.

Las anomalías moderadas son aquellas malformaciones que indican cierta alteración en la formación de una estructura, se originan durante la organogénesis y se expresan como fenómenos de todo o nada. Pueden indicar o no alteraciones en otras estructuras asociadas, pero sin un compromiso funcional o estético importante; no necesitan manejo médico-quirúrgico o se corrigen fácilmente por cirugía estética, por ejemplo, los apéndices y fositas preauriculares, las polidactilias preaxiales pediculadas y las mamilas super-numerarias (26-28).

No se registraron en forma independiente en el estudio los niños con anomalías menores, las cuales son variables continuas del desarrollo y de la fenogénesis, que pueden ser de tipo étnico o de carácter familiar, tales como el epicanto, los pliegues transversos de las manos y las clinodactilias leves del quinto dedo, y que pueden presentarse en asociación con anomalías mayores o con patrones de anomalías (asociación, secuencia, síndromes) y son importantes como sugestivas de la presencia de estas alteraciones. Sin embargo, cuando se observan en forma aislada y sin asociación con anomalías mayores o moderadas no tienen significado clínico. Por esta razón, no se consideraron en el presente estudio (24,27).

Aunque cualquier rasgo es el resultado de la acción combinada de factores genéticos y ambientales, se clasificaron los defectos congénitos según el catálogo de McKusick (*Mendelian Inheritance in Man*) (29), en las siguientes categorías: monogénicos (MG); multifactoriales o determinados por poligenes y factores ambientales (MF); esporádicos o de ocurrencia casual (ES);

cromosómicos (CR) y heterogéneos (HT), así como aquéllos con evidencia de herencia monogénica, pero que pueden ser de origen esporádico o de origen ambiental o teratogénico.

Para la inclusión de algunas anomalías como la displasia congénita de la cadera, se consideraron sólo aquéllas en que la cadera fuera luxable (signo de Ortolani y de Barlow), se descartaron el *click*, y las asimetrías de pliegues. Se consideraron los apéndices preauriculares tanto sésiles como pediculados. El síndrome de Down se registró con el criterio clínico únicamente, aunque la mayoría de los casos fueron confirmados por cariotipo.

Se clasificaron como senos dérmicos pilonidales o sacrococcigeos aquéllos sin evidencia clínica de comunicación con el espacio subaracnoideo y sin otros hallazgos relacionados. Para el pie equino varo, se descartó que la deformación fuera posicional y que no redujera de manera activa.

El Grupo de Genética recibió la información mensualmente, revisándola para controlar errores e inconsistencias y archivándola en computadores por medio de base de datos en Access®. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa Stata® 6.0.

Se analizaron las siguientes variables: peso, en las modalidades peso total, bajo peso (<2.500 g), muy bajo peso (<1.500 g); situación del paciente al ser dado de alta: vivo o muerto; sexo: masculino, femenino o ambiguo; presentación: cefálica, podálica u otra; parto: vaginal, cesárea, otro; antecedente de aborto; gravidez; edad materna; edad paterna; consanguinidad; antecedente de anomalías congénitas en la familia e ingestión de vitaminas periconcepcional. Con respecto al primer trimestre de la gestación, se registraron los antecedentes de enfermedades agudas (incluida la gripa), inmunizaciones durante el embarazo, enfermedades crónicas, exposición a factores físicos o químicos (uso de medicamentos, alcohol, drogas, cigarrillos y exposición a plaguicidas) y ocurrencia de metrorragia.

Para el análisis entre los casos y los controles, se utilizó el ji cuadrado para variables categóricas y la t de Student y Anova para variables continuas.

Se utilizó un intervalo de confianza de 0,95 y se consideró valor $p < 0,05$ para la significancia estadística.

Se utilizó distribución de Poisson para comparar las frecuencias halladas en un estudio previo realizado en el IMI en 1992 por Arteaga (30) y con las frecuencias observadas en el período 1982-1998 del ECLAMC (31). Se consideró un intervalo de confianza de 99% utilizando Stata 6.0 (32).

Resultados

La primera serie (octubre de 1997 a abril de 1998) estuvo compuesta por 3.921 nacimientos, con una media de 603,2 nacimientos por mes y un promedio de 20,1 nacimientos diarios. La segunda serie (julio a noviembre de 2000) fue de 1.765 nacimientos con un promedio de 352 nacimientos por mes y de 11,5 nacidos diarios. En la primera serie, la frecuencia de anomalías mayores fue de 118 (3,05%) y la de las menores de 43 (1,11%); en la segunda serie, las frecuencias fueron de 51 (2,89) y 33 (1,87%), respectivamente. Las dos series mostraron frecuencias de malformaciones totales cuyas diferencias no son significativas ($p=0,2986$) y frecuencias de anomalías mayores que tampoco mostraron diferencias significativas ($p=0,7548$). Dada la similitud, las dos series se unieron para realizar un análisis conjunto entre casos y controles. Se analizaron, entonces, un total de 5.686 nacimientos en los 12 meses antes mencionados.

El grupo de edad entre los 15 y 25 años tuvo el mayor número de nacimientos ($p < 0,00001$) y correspondió a las pacientes en su primera gestación ($p < 0,00001$).

Del total de los 5.686 nacimientos, 89 fueron mortinatos; entre los 5.597 nacidos vivos, se encontraron 245 niños con anomalías (4,4%). Por otra parte, 7 de los 89 mortinatos presentaron anomalías congénitas (7,8%).

De todas las anomalías, las anomalías mayores correspondieron a 69% y a 3% de todos los nacimientos, mientras que las anomalías moderadas correspondieron a 31% de todas las anomalías y representaron 1,4% de todos los nacimientos.

Un 2% de las anomalías correspondieron a herencia de tipo mendeliana o monogénica, 30,2% a herencia de tipo multifactorial o poligénica, 7,1% a alteraciones cromosómicas y 54,8% fueron heterogéneas. Un caso fue ocasionado probablemente por exposición materna comprobada a fenitoína (paciente con una anomalía de Ebstein).

En el grupo de las anomalías mayores se encontraron en orden descendente las siguientes frecuencias: displasia congénita de la cadera (18,7%), síndrome de Down (6,95%), pie equino varo (6,25%), microtia (3,40%), testículos no descendidos (3,40%) e hidrocefalia (2,84%) (cuadro 1). Entre las anomalías moderadas, los apéndices preauriculares ocupan el primer lugar con 27,63%, seguidos por los senos coccigeos con 14,47%, la polidactilia postaxial, 14,47%, las fístulas preauriculares, 11,84% y los hemangiomas cutáneos, 5,36% (cuadro 2).

Se halló una diferencia significativa entre la presencia de anomalías y el bajo peso al nacer (menor a 2.500 g) ($p=0,0001$), aunque no se encontró relación con el muy bajo peso al nacer (menor a 1.500 g) ($p=0,823$). Se detectó una diferencia significativa entre el promedio del peso de los malformados (2.746,78 g) y el promedio de peso de los controles (2.875,33 g) ($p=0,0228$). Se encontró asociación entre la condición de muerto al ser dado de alta (nativos fallecidos) y la presencia de anomalías congénitas ($p=0,0001$) y con el antecedente de anomalías en parientes de primer grado ($p=0,0001$) (cuadro 3). El análisis de las anomalías mayores mostró diferencias significativas en las variables mencionadas.

El análisis de las anomalías moderadas sólo mostró asociación significativa con el antecedente de anomalía familiar ($p=0,0001$).

Discusión

Las dos series analizadas conjuntamente en el presente estudio (octubre 1997 a abril de 1998 y julio a noviembre de 2000), aunque representan dos grupos que difieren en el número de nacimientos diarios, fueron realizadas con los mismos criterios diagnósticos y de inclusión y no mostraron diferencias significativas en su

Cuadro 1. Anomalías congénitas mayores, clasificadas de acuerdo con el Código Internacional de las Enfermedades 9 (CIE-9).

CIE-9	Descripción de la malformación	Frecuencia		Tasa 10.000	Nacimientos x caso
		n	%		
238	Neoplasia de origen incierto (teratoma)	1	0,57	1,76	1:5.686
740.02	Anencefalia††	4	2,27	7,03	1:1.422
741	Espina bífida con hidrocefalia	1	0,57	1,76	1:5.686
741.01	Espina bífida con malformación Arnold Chiari	1	0,57	1,76	1:5.686
741.04	Espina bífida torácica con hidrocefalia	2	1,14	3,52	1:2.843
741.05	Espina bífida lumbar con hidrocefalia†	2	1,14	3,52	1:2.843
741.93	Espina bífida lumbar sin hidrocefalia	2	1,14	3,52	1:2.843
741.94	Espina bífida sacra sin hidrocefalia	1	0,57	1,76	1:5.686
742.0	Encefalocele occipital	2	1,14	3,52	1:2.843
742.1	Microcefalia	2	1,14	3,52	1:2.843
742.26	Holoprosencefalia	3	1,70	5,28	1:1.895
742.3	Hidrocefalia congénita	5	2,84	8,79	1:1.137
742.31	Síndrome Dandy Walker	1	0,57	1,76	1:5.686
742.39	Hidrocefalia no específica	3	1,70	5,28	1:1.895
742.4	Otras anomalías del cerebro	1	0,57	1,76	1:5.686
742.40	Macrocefalia	1	0,57	1,76	1:5.686
744.21	Microtia	6	3,41	10,55	1:948
745.3	Ventrículo común	1	0,57	1,76	1:5.686
745.4	Defecto septal ventricular	3	1,70	5,28	1:1.895
745.61	Aurícula común/única	1	0,57	1,76	1:5.686
746.1	Atresia tricuspídea congénita	1	0,57	1,76	1:5.686
746.2	Anomalia de Ebstein	1	0,57	1,76	1:5.686
746.6	Insuficiencia mitral congénita	1	0,57	1,76	1:5.686
746.7	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	1	0,57	1,76	1:5.686
746.87	Bloqueo cardíaco congénito	1	0,57	1,76	1:5.686
747.5	Arteria umbilical única	1	0,57	1,76	1:5.686
748.12	Nariz fisurada	1	0,57	1,76	1:5.686
749.2	Labio y paladar hendido	4	2,27	7,03	1:1.422
750.3	Estenosis esofágica sin fístula T-E	4	2,27	7,03	1:1.422
750.31	Estenosis esofágica con fístula T-E	2	1,14	3,52	1:2.843
751.1	Estenosis del duodeno	1	0,57	1,76	1:5.686
751.11	Estenosis del yeyuno	1	0,57	1,76	1:5.686
751.12	Estenosis del íleon	1	0,57	1,76	1:5.686
751.54	Fístula anal congénita	1	0,57	1,76	1:5.686
752.51	Testículos no descendidos bilaterales	6	3,41	10,55	1:948
752.6	Hipospadias	1	0,57	1,76	1:5.686
752.9	Otras anomalías no específicas de genitales (masa escrotal)	1	0,57	1,76	1:5.686
753	Secuencia de Potter†	2	1,14	3,52	1:2.843
753.01	Ausencia, agenesia o displasia unilateral de riñón	1	0,57	1,76	1:5.686
753.11	Riñón poliquístico	2	1,14	3,52	1:2.843
753.16	Riñón multiquístico	2	1,14	3,52	1:2.843
753.2	Hidronefrosis congénita	2	1,14	3,52	1:2.843
753.38	Otras anomalías específicas de riñón (pelvis ectópica)	1	0,57	1,76	1:5.686
754.3	Displasia congénita de la cadera	33	18,75	58,04	1:172
754.5	Pie equino varo	11	6,25	19,35	1:517
754.6	Pie calcáneo valgo	1	0,57	1,76	1:5.686
755.01	Polidactilia preaxial en pies	3	1,70	5,28	1:1.895
755.03	Polidactilia preaxial en manos	1	0,57	1,76	1:5.686
755.1	Sindactilia ósea en manos	1	0,57	1,76	1:5.686
755.12	Sindactilia ósea en pies	1	0,57	1,76	1:5.686
755.24	Ausencia de manos o dedos	3	1,70	5,28	1:1.895
755.25	Brazos cortos	2	1,14	3,52	1:2.843
755.33	Ausencia de miembro inferior	1	0,57	1,76	1:5.686
755.80	Artrogriposis múltiple congénita	2	1,14	3,52	1:2.843

756.41	Condrodisplasia (acondrogénesis)	1	0,57	1,76	1:5686
756.44	Otros síndromes de enanismo especificados† (displasia tanatofórica)	1	0,57	1,76	1:5686
756.5	Osteogénesis imperfecta	2	1,14	3,52	1:2843
756.61	Hernia diafragmática congénita	2	1,14	3,52	1:2843
756.7	Onfalocele	1	0,57	1,76	1:5686
756.71	Gastrosquisis	5	2,84	8,79	1:1137
756.72	Síndrome de <i>prune belly</i> †	1	0,57	1,76	1:5686
758.0	Trisomía 21	14	7,95	24,62	1:406
758.1	Trisomía 13	1	0,57	1,76	1:5686
758.2	Trisomía 18	2	1,14	3,52	1:2843
758.6	Monosomía X	1	0,57	1,76	1:5686
778	<i>Hidrops fetalis</i> no inmune†	4	2,27	7,03	1:1422
Total		169	100		

Cuadro 2. Anomalías congénitas moderadas clasificadas de acuerdo con el Código Internacional de las Enfermedades 9 (CIE-9).

CIE-9	Descripción de la malformación	Frecuencia n	%	Tasa por 10.000	Nacimientos por caso
228.01	Hemangioma de la piel	4	5,26	7,03	1:1.422
228.1	Linfangioma	1	1,32	1,76	1:5.686
528.4	Quiste oral	1	1,32	1,76	1:5.686
685.1	Seno coccígeo	11	14,47	19,35	1:517
743.34	Coloboma del iris	1	1,32	1,76	1:5.686
744.12	Apéndice preauricular	21	27,63	36,93	1:271
744.41	Seno preauricular	9	11,84	15,83	1:632
750.18	Otras anomalías, especialmente de lengua (frenillo breve)	2	2,63	3,52	1:2.843
752.4	Anomalías genitales externos femeninos (clitoromegalia)	2	2,63	3,52	1:2.843
752.6	Hipospadia (grado I)	2	2,63	3,52	1:2.843
755.00	Polidactilia postaxial en manos	8	10,53	14,07	1:711
755.02	Polidactilia postaxial en pies	3	3,95	5,28	1:1.895
755.11	Sindactilia cutánea en manos	1	1,32	1,76	1:5.686
755.13	Sindactilia cutánea en pies	1	1,32	1,76	1:5.686
755.5	Anomalías de los dedos (camptodactilia)	1	1,32	1,76	1:5.686
757.38	Nevo no clasificable	2	2,63	3,52	1:2.843
757.4	Alopecia congénita	3	3,95	5,28	1:1.895
757.62	Mamila supernumeraria	3	3,95	5,28	1:1.895
Total		76	100		

frecuencia de anomalías (4,16% y 4,76%, $p=0,2986$). En un estudio previo realizado en el IMI en 1993 (30), se registró una frecuencia de 2,68% de niños con anomalías congénitas en 9.224 nacimientos vivos; sin embargo, esta cifra no incluye el registro de anomalías moderadas. Al comparar sólo las anomalías mayores de nuestro estudio con el estudio previo (3% vs. 2,6%), se encuentra que no difieren estadísticamente ($p=0,1840$), lo que indica que en el periodo transcurrido no ha habido una variación en las frecuencias a pesar de que el IMI ha mostrado cambios importantes en el número

de nacimientos en las épocas mencionadas. Estas cifras son semejantes a las informadas en la literatura internacional (33) y en algunos estudios nacionales (34-37) (cuadro 4).

Las diferencias observadas entre el presente estudio y los de Isaza (35) y Pinto (36) podrían explicarse por los criterios de inclusión, lo que conlleva subregistro de algunas anomalías.

Por otra parte, diferentes estudios internacionales realizados en las décadas de 1960 (38) y de 1970 (28) muestran cifras muy altas de frecuencias de anomalías congénitas: 15,84% en el primero, por

Cuadro 3. Distribución y análisis de las variables del estudio, discriminadas por anomalías mayores, moderadas y totales.

Variable analizada	Anomalías mayores			Anomalías moderadas			Todas las anomalías								
	Casos n=169		Controles n=169	Casos n=76		Controles n=76	Casos n=245		Controles n=245						
	x	x	p†	x	x	p†	x	x	p†						
Edad materna	25,51	25,35	0,8405	24,98	26,09	0,3455	25,35	25,57	0,7317						
Edad paterna	28,76	28,31	0,6438	29,38	28,054	0,3835	28,95	28,21	0,3667						
Edad de gestación	36,17	36,84	0,0717	37,48	37,13	0,48	36,57	36,9	0,2161						
Peso recién nacido	2640,92	2848,81	0,0033	2982,19	2943,06	0,6502	2746,78	2875,33	0,0228						
	n	%	n	%	p†	n	%	n	%	p†					
peso<2.500 g	67	39,6	33	19,53	0,000	13	17,1	12	16,0	0,855	80	32,6	45	18,3	0,000
peso<1.500 g	9	5,33	9	5,33	1	1	1,3	2	2,7	0,552	10	4,0	11	4,5	0,823
Alta muerto	41	24,2	4	2,3%	0,000	1	1,3	2	2,7	0,552	42	17,1	6	2,5	0,000
Antec. de aborto	26	15,38	24	14,04	0,725	12	15,8	12	16,0	0,972	38	15,1	35	14,3	0,703
Antecedentes de consanguinidad	8	4,73	5	2,92	0,384	1	1,3	0	0,0	0,319	9	3,7	5	2,0	0,278
Antec. de anomalías familiares	44	26,0	14	8,2	0,000	31	40,8	11	14,7	0,000	75	30,6	25	10,2	0,000
Multivitámicos periconcepcionales	17	10,03	23	13,45	0,332	9	11,8	15	20,0	0,17	26	10,6	38	15,5	0,108
Enf. agudas*	64	37,8	56	32,75	0,323	34	44,7	26	34,7	0,206	98	40,0	81	33,2	0,111
Inmunizaciones*	40	23,6	45	26,3	0,573	26	34,2	18	24,0	0,167	66	26,9	63	25,7	0,758
Enf. crónicas*	20	11,8	19	11,1	0,834	11	14,5	13	17,3	0,631	31	12,6	32	13,1	0,893
Fact. físicos*	13	7,6	8	4,7	0,248	8	10,5	5	6,7	0,398	21	8,6	13	5,3	0,155
Medicamento*	78	46,2	85	49,7	0,512	36	47,4	32	42,7	0,561	114	46,5	116	47,3	0,856
Alcohol*	5	3,0	7	4,1	0,571	7	9,2	4	5,3	0,359	12	4,9	11	4,5	0,831
Cigarrillo*	10	5,9	13	7,6	0,536	6	7,9	8	10,7	0,557	16	6,5	21	8,6	0,393
Drogas*	2	1,2	0	0,0	0,154	0	0	0	0	-	2	0,8	0	0,0	0,153
Plaguicidas*	5	2,9	4	2,3	0,722	0	0,0	4	5,3	0,041	5	2,0	8	3,3	0,399
Metrorragia*	22	13,02	18	10,5	0,476	3	3,9	10	13,3	0,04	25	10,2	28	11,4	0,663

* Primer trimestre del embarazo; † $\alpha=0,05$ **Cuadro 4.** Comparación de las frecuencias observadas en algunos estudios realizados en el país con las del presente estudio.

Autor, año (ref.)	n	%	p
Silva, 1984 (34)	6.805	3,20	0,6809
Isaza, 1989 (35)	9.103	2,34	0,0076
Pinto, 1990 (36)	8.469	2,18	0,0012
Giraldo, 1992 (37)	7.752	2,73	0,2600
Arteaga, 1993 (30)	9.224	2,68	0,1840
Presente estudio, 2000	5.686	3,0*	-

* Sólo anomalías mayores

incluir un número importante de niños con una sola anomalía menor, y 15,5% en el segundo, por incluir, igualmente, aunque en menor proporción, niños con una sola anomalía menor y, además, registrar todo tipo de anomalías durante los primeros siete años de vida. Como se ha mencionado anteriormente, una anomalía menor

aislada en niños por lo demás normales, se considera una variante normal del desarrollo.

Llama la atención que la mayor frecuencia en las anomalías mayores se observó en la displasia congénita de la cadera (18,75%, 1:170), el síndrome de Down (7,95%, 1:400), el pie equino (6,35%, 1:516), la microtia (3,4%, 1:950) y la criptorquidia bilateral (3,4%, 1:950). Se notó un aumento de casos con relación a los esperados según datos del ECLAMC 1982-1998 para la displasia congénita de la cadera ($\alpha<0,01$); las otras cifras no son significativamente altas al compararlas con las del ECLAMC (cuadro 5).

La mayor frecuencia de la displasia congénita de cadera se explica por un alto interés en esta anomalía durante la evaluación del neonato, lo que posiblemente ocasiona un exceso de registro; es interesante anotar que frecuentemente se

Cuadro 5. Frecuencias encontradas en el presente estudio, comparadas con un estudio previo del IMI (Arteaga, 1993) con base en los hospitales de Suramérica, ECLAMC (1982-1998).

ICD 9	Descripción de la malformación	ECLAMC (1982-1998) Total nacimientos: 3'020.896		IMI (Arteaga, 1991-1992) Total nacimientos: 9.224				I.M.I. (Presente estudio 1997-2000) Total nacimientos: 5.686			
		T	n x 10.000	T	n x 10.000	λ^*	IC†	T	n x 10.000	λ^*	IC†
740.02	Anencefalia	2087	6,91	11	11.93	6.37	2-16	4	7,03	3,9	1-13
741	Espina bífida	2299	7,61	5	5.42	7.02	2-17	9	15,83	4,3	1-13
742.00	Encefalocele occipital	594	1,97	1	1.08	1.81	0-9	2	3,52	1,1	0-7
742.1	Microcefalia	840	2,78	0	0.00	2.56	0-11	2	3,52	1,6	0-9
742.3	Holoprosencefalia	-	-	5	5.42	-	-	3	5,28	-	-
742.3	Hidrocefalia	2224	7,36	14	15.18	6.79	2-17	8	14,07	4,2	1-13
742.4	Macrocefalia	-	-	1	1.08	-	-	1	1,76	-	-
744.2	Microtia	1267	4,19	3	3.25	3.87	1-13	6	10,55	2,4	0-9
745.4	Defecto septal ventricular	2438	8,07	9	9.76	7.44	2-17	3	5,28	4,6	1-14
746.1	Atresia tricuspídea congénita	-	-	1	1.08	-	-	1	1,76	-	-
746.7	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	-	-	2	2.17	-	-	1	1,76	-	-
749.2	Labio y paladar hendido	3291	10,89	9	9.76	10.05	4-21	4	7,03	6,2	2-16
750.3	Estenosis esofágica	852	2,82	1	1.08	2.60	0-11	6	10,55	1,6	0-9
751.1	Estenosis del duodeno	274	0,91	0	0.00	0.84	0-7	1	1,76	0,5	0-7
751.1	Estenosis de yeyuno e ileon	197	0,65	0	0.00	0.60	0-7	2	3,52	0,4	0-5
751.5	Fistula anal congénita	-	-	1	1.08	-	-	1	1,76	-	-
752.5	Testículos no descendidos bilaterales	-	-	3	3.25	-	-	6	10,55	-	-
752.6	Hipospadias	2499	8,27	1	1.08	7.63	3-19¶	3	5,28	4,7	1-14
753.00	Secuencia de Potter	-	-	1	1.08	-	-	2	3,52	-	-
753.01	Ausencia, agenesia o displasia de riñón	405	1,34	0	0.00	1.24	0-7	1	1,76	0,8	0-7
753.10	Riñón poliquistico	616	2,04	6	6.50	1.88	0-9	2	3,52	1,2	0-7
753.20	Hidronefrosis congénita	891	2,95	3	3.25	2.72	0-11	2	3,52	1,7	0-9
756.7	Secuencia de <i>prune belli</i>	-	-	1	1.08	-	-	1	1,76	-	-
754.30	Displasia congénita de la cadera	4785	15,84	12	13.01	14.61	7-28	33	58,04	9,0	3-20‡
754.50	Pie equino varo	5077	16,81	7	7.59	15.50	8-29¶	11	19,35	9,6	4-21
754.60	Pie calcáneo valgo	2021	6,69	0	0.00	6.17	2-16¶	1	1,76	3,8	1-13
755.0	Polidactilia preaxial	780	2,58	-	-	-	-	4	7,03	1,5	0-9
755.0	Polidactilia posaxial	4805	15,91	-	-	-	-	11	19,35	9,0	3-20
755.0	Polidactilia (ambos tipos)	-	-	5	5.42	-	-	15	26,38	-	-
755.2	Ausencia de manos o dedos	-	-	-	-	-	-	3	5,28	-	-
755.3	Defecto de reducción de miembros	-	-	-	-	-	-	6	10,55	-	-
755.5	Anomalías de los dedos	-	-	1	1.08	-	-	1	1,76	-	-
755.8	Artrogriposis múltiple congénita	480	1,59	0	0.00	1.47	0-7	2	3,52	0,9	0-7
756.41	Condroadisplasia	-	-	1	1.08	-	-	1	1,76	-	-
756.44	Otros síndromes de enanismo esp.	-	-	1	1.08	-	-	1	1,76	-	-
756.5	Osteogénesis imperfecta	-	-	1	1.08	-	-	2	3,52	-	-
756.6	Hernia diafrágmatica congénita	644	2,13	2	2.17	1.97	0-9	2	3,52	1,2	0-7
756.7	Onfalocele	742	2,46	1	1.08	2.27	0-9	1	1,76	1,4	0-7
756.7	Gastrosquisis	345	1,14	1	1.08	1.05	0-7	5	8,79	0,6	0-7
757.4	Nevo no clasificable	-	-	1	1.08	-	-	2	3,52	-	-
758.0	Trisomía 21	4778	15,82	13	14.01	14.59	7-28	14	24,62	9,0	3-20

*Valor esperado para esta serie; † intervalo de confianza para distribución de Poisson con $\alpha=0,01$; ‡ aumento estadísticamente significativo; ¶ disminución estadísticamente significativa

confunden los *click* de inmadurez de la cadera con signos de luxación (Barlow y Ortolani), por eso es necesario confirmarlos con el ortopedista o por ecografía de caderas; sin embargo, estos recursos no estaban disponibles durante la realización del estudio. En la experiencia del equipo es de resaltar la importancia, en orden decreciente, de los siguientes signos clínicos: Ortolani, Barlow, asimetría de miembros, limitación en la abducción de las caderas y asimetría de pliegues en cara posterior del muslo. Al comparar los datos del estudio precedente en el IMI, 1991-92, se registraron menos casos de lo esperado para hipospadias, pie equino, pie calcáneo valgo y polidactilia postaxial, lo cual podría deberse a un subregistro.

En el presente estudio, las anomalías moderadas más frecuentes fueron los apéndices preauriculares (27,63%, 1:270); los senos coccígeos (14,47%, 1:516); las polidactilias postaxiales (14,47%; 1:710); la fístula preauricular (11,84%, 1:631) y los hemangiomas (5,26%, 1:142). Es importante resaltar el papel del pediatra en el diagnóstico temprano y en el manejo de las anomalías moderadas y la búsqueda de posibles anomalías asociadas en otros órganos tales como asociaciones renales y pérdida de la audición en pacientes con fístulas y apéndices preauriculares (39,40); espina bífida oculta en pacientes con senos dérmicos sacros (41); alteraciones renales asociadas con pezones supernumerarios (42,43) y manchas café con leche asociadas con neurofibromatosis (44). Así mismo, se resalta la importancia de reconocer tres o más anomalías menores como posibles predictores de anomalías mayores (38,45).

En este estudio, el análisis estadístico entre casos y controles reflejó una mayor mortalidad en los niños con anomalías congénitas al ser dados de alta, así como también su bajo peso al nacer. El antecedente familiar de anomalías congénitas en parientes de primer grado también resultó significativo, lo cual está acorde con lo informado por Giraldo (37), e indica una importante asociación con el riesgo de presentar anomalías congénitas. Es importante señalar que el único factor que estuvo asociado con las anomalías moderadas es el antecedente familiar de

anomalías congénitas. Esto último confirma el carácter genético (monogénico o multifactorial) de dichas anomalías moderadas.

Nuestra observación acerca de la posible etiología de las anomalías congénitas está de acuerdo con lo informado en la literatura, en la cual se señala que las causas mendelianas están entre 3% y 8%, las cromosómicas entre 6% y 13%, las multifactoriales entre 20% y 51% y las de etiología desconocida entre 29% y 61% (33).

En conclusión, la vigilancia epidemiológica tiene como finalidad la prevención y control de los problemas de salud. Su aplicación requiere de un trabajo multidisciplinario activo y permanente y, debido a que está estructurada como un proceso dinámico y continuo de evaluación y control, interrelaciona permanentemente la observación, el análisis y la intervención.

El desafío de los países en desarrollo respecto al estudio y manejo de las anomalías congénitas debe centrarse en la implementación de un sistema continuo y confiable de base hospitalaria, como el ECLAMC/VERACC, o poblacional, como el de los países europeos, si no es posible de todas las anomalías, por lo menos de algunas 'anomalías centinela' (síndrome de Down, labio y paladar hendido, defectos del tubo neural, hiperplasia suprarrenal, por citar sólo algunas), que permita conocer los datos demográficos básicos, establecer la prevalencia de las anomalías, detectar la prevalencia de factores de riesgo, como fue descrito recientemente por Muñoz (46), e implementar programas de intervención, como se ha intentado en Neiva (Colombia) con la suplementación de ácido fólico (47).

El presente estudio constituye un esfuerzo por agrupar las anomalías congénitas mayores y moderadas, clasificarlas sistemáticamente de acuerdo con CIE-9, compararlas con referentes internacionales y estimar su frecuencia. Además, pretende aportar elementos en la implementación de programas de vigilancia de anomalías congénitas en el país.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado parcialmente por Colciencias a través de su programa Jóvenes

Investigadores, Convenio 007.2001. Se agradece a los médicos Harvy Velazco, Abel Bermeo y Edgar Peñaranda por su colaboración en la recolección de datos y a todos los médicos pediatras y ginecoobstetras, al igual que al personal de enfermería del Instituto Materno Infantil por su contribución en la realización del presente estudio.

Referencias

1. **Medina MR, Martínez C, Gutiérrez JA.** Geografía de la mortalidad infantil en Colombia, 1985-1994. Bogotá: Imprenta Dane; 1999.
2. **Profamilia.** Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2000. Bogotá: Profamilia, Printex Impresores Ltda; 2000.
3. **World Health Organization.** Causes of infant death, by sex and age. *Wld Hlth Statist Annu* 1987;414-42.
4. **Sever LE, Lynberg MC, Edmonds LD.** The impact of congenital malformation on public health. *Teratology* 1993;48:547-9.
5. **Cunniff C, Carmack JL, Kirby RS, Fiser DH.** Contribution of heritable disorders to mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 1995;95:678-81.
6. **Kempe A, Wise DH, Wampler NS, Cole FS, Wallace H, Dickson C, et al.** Risk status at discharge and cause of death for postneonatal infant deaths: a total population study. *Pediatrics* 1997;99:338-44.
7. **Rice DP, Hodgson TA, Kopstein AN.** The economic cost of illness; a replication and update. *Health Care Finan Rev* 1985;7:61-80.
8. **Ministerio de Salud.** La carga de la enfermedad en Colombia. Bogotá: Editorial Carrera Séptima; 1994.
9. **Gallardo HM, Rodríguez J.** La carga de la enfermedad en Santafé de Bogotá. Bogotá: Panamericana Formas e Impresos; 1999.
10. **Stoll C, Roth MP, Dott B, Bigel P.** Usefulness of a registry of congenital malformations for genetic counseling and prenatal diagnosis. *Clin Genet* 1986; 29:204-10.
11. **Källén B, Winberg JA.** Swedish register of congenital malformations. Experience with continuous registration during two years with special reference to multiple malformations. *Pediatrics* 1968;41:765-76.
12. **Saxén L, Klemetti A, Härö AS.** A matched-pair register for studies of selected congenital defects. *Am J Epidemiol* 1974;100:297-306.
13. **Kucera J.** Congenital malformations surveillance systems. *Int J Epidemiol* 1986;15:430.
14. **International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems.** A communication from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. *Int J Epidemiol* 1981;10:245-6.
15. **Robert M, Robert E, Francannet C.** The International Clearinghouse for Birth Defects Information Systems (ICBDIS). Un exemple de coopération internationale efficace. *Arch Fr Pediatr* 1986;43:539-42.
16. **Lechat MF, De Walls P, Weatherall J.** European Economic Community's concerted action on congenital anomalies: The Eurocat project. *Prog Clin Biol Res* 1985; 163B:11-15.
17. **De Wals P, Dolk H, Bertrand F, Gillerot Y, Weatherall J, Lechat M.** La surveillance épidémiologique des anomalies congénitales par le registre EUROCAT. *Rev Epidém et Santé Publ* 1988;36:273-82.
18. **Källén B, Bertollini R, Castilla E, Czeizel A, Knudsen LB, Martínez-Frías ML, et al.** A joint international study on the epidemiology of hypospadias. *Acta Paediatr Scand* 1986;324:1-52.
19. **Castilla EE, Orioli IM.** Estudio colaborativo latinoamericano de anomalías congénitas: ECLAMC/MONITOR. *Interciencia* 1983;3:271-8.
20. **López-Camelo SJ, Orioli IM.** Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints of causality. *Genet Epidemiol* 1996;13:469-81.
21. **Penchaszadeh V, Beiguelman.** Medical genetics services in Latin America: report of a meeting of experts. *Pan Am J Public Health* 1998;3:409-20.
22. **The British Pediatric Association.** British Paediatric Association classification of diseases. London: The Office of Population Censuses and Surveys; 1979.
23. **The Congenital Malformation Registry of New York.** Reportable ICD codes, 1998. Disponible en: URL: <http://www.health.state.ny.us/nysdoh/cmrc/cmricd.htm>.
24. **Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, et al.** Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatr* 1982;100:160-5.
25. **Opitz JM.** What the general pediatrician should know about developmental anomalies. *Pediatr Rev* 1982;3:267-71.
26. **Opitz JM.** Study of minor anomalies in childhood malignancy. *Eur J Pediatr* 1985;144:252-4.
27. **Opitz JM, Czeizel A, Evans JA, Hall JG, Lubinsky MS, Spranger JW.** Nosologic grouping in birth defects. Editores: Vogel S, Sperling K. Berlin: 1987; p. 383-5.
28. **Chung CS, Myriantopoulos NC.** Congenital anomalies: mortality and morbidity, burden and classification. *Am J Med Genet* 1987;27:505-23.
29. **Mckusick VM.** Mendelian inheritance in man. Eleventh edition. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1994.

30. **Arteaga CE.** Prevalencia y factores asociados a las anomalías congénitas y enfermedades de instalación prenatal en el Instituto Materno Infantil de Bogotá (tesis). Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 1993.
31. **Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas.** XXI Reunion anual del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas, 2000. Disponible en: URL: <http://www.biologia.ufrj.br/sociedades/eclamc>.
32. **Robe-Hesketh S, Everi HB.** A handbook of statistical analyses using Stata. Second edition. Texas: Chapman & Holl/CRC; 2000.
33. **Kalter H, Warkany J.** Congenital malformation. Etiologic factors and their role in prevention. *New Eng J Med* 1983;308:424-31.
34. **Silva JR.** Evaluación genética y estudio de malformaciones congénitas. *Acta Pediátrica Colombiana* 1984;2:12-23.
35. **Isaza C, Martina D, Estupiñán J, Stark C, Rey H.** Prevalencia de anomalías congénitas diagnosticadas en las primeras 24 horas de vida. *Colombia Médica* 1989;20:156-9.
36. **Pinto P.** Estudio de anomalías congénitas en una población de nacidos en el Instituto de Seguros Sociales (ISS) de Barranquilla, de 1985-1988. *Salud Uninorte* 1990;3:123-30.
37. **Giraldo A.** A case control study of clinically detected congenital anomalies in newborn babies and common risk factors (thesis). Baltimore: Johns Hopkins University; 1992.
38. **Marden PM, Smith DW, McDonald MJ.** Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variation. *J Pediatr* 1964;64:357-71.
39. **Kohelet D, Arbel E.** A prospective search for urinary tract abnormalities in infant with isolated preauricular tag. *Pediatrics* 2000;105:E61.
40. **Kugelman A, Hadad B, Ben-David J, Podoshin L, Borochowitz Z, Barder D.** Preauricular yags and pits in the newborn: the role of hearing test. *Acta Paediatr* 1997;86:170-2.
41. **Weprin BE, Oakes WJ.** Coccygeal pits. *Pediatrics* 2000;105:E69.
42. **Hersh JH, Bloom AS, Cromer AO, Harrison HL, Weisskopf B.** Does a supernumerary nipple/renal field defect exist? *Am J Dis Child* 1987;141:989-91.
43. **Kenney RD, Flippo JL, Black EB.** Supernumerary nipples and renal anomalies in neonates. *Am J Dis Child* 1987;141:987-8.
44. **Alper J, Holmes LB, Mihm MC.** Birthmarks with serious significance: nevocellular nevi, sebaceous nevi, and multiple café au lait spots. *J Pediatrics* 1979;95:696-700.
45. **Lepping KA, Werler MM, Cann CL, Cook CA, Holmes LB.** Predictive value of minor anomalies. Association with major malformations. *J Pediatr* 1987; 110:530-7.
46. **Muñoz J, Bustos I, Quintero Q, Giraldo A.** Factores de riesgo para algunas anomalías congénitas en población colombiana. *Rev Salud Pública* 2001;3:268-82.
47. **Ostos H, Astaíza G, García F, Bautista M, Rojas F, Bermúdez A.** Disminución de la incidencia de defectos del tubo neural en el Hospital Universitario de Neiva: posible efecto de la promoción del consumo de ácido fólico. *Biomédica* 2000;20:18-24.