

# Defectos congénitos mayores en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia 2004-2008

## Major birth defects in a third-level hospital in Cali, Colombia, 2004-2008

Harry Pachajoa<sup>1</sup>, Yoseth Ariza<sup>2</sup>, Carolina Isaza<sup>3</sup> y Fabián Méndez<sup>2</sup>

1 Departamento de Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia. hmpachajoa@icesi.edu.co, harrympl@yahoo.com.

2 Grupo de Epidemiología y Salud Poblacional, Escuela de Salud Pública, Universidad del Valle, Cali, Colombia. yariza@grupogesp.org, fmendez@grupogesp.org

3 Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. carolinaisa@cablenet.co

Recibido 9 Junio 2010/Enviado para Modificación 8 Octubre 2010/Aceptado 4 Diciembre 2010

### RESUMEN

**Objetivos** Determinar la prevalencia de los defectos congénitos diagnosticados al nacimiento y describir los factores sociodemográficos y del recién nacido asociados a la ocurrencia de estas patologías en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Cali en Colombia.

**Metodología** Se analizó la información del sistema de vigilancia del Hospital Universitario del Valle entre marzo de 2004 y octubre de 2008. Para determinar la ocurrencia de defectos congénitos se siguió la metodología propuesta por el ECLAMC. Se realizaron tablas y gráficos para describir las características de los recién nacidos y sus padres.

**Resultados** Durante el periodo de estudio, un total de 4 años y 7 meses entre 2004 y 2008, se atendieron 32 995 nacimientos, de los cuales 735 presentaron al menos un defecto congénito, para una prevalencia de 2,22 por 10 000 nacimientos. Por grupos específicos de defectos congénitos se registraron las prevalencias más altas (casos x 10 000 nacimientos) para: polidactilia (22,1), pie equinovaro (17,6), hidrocefalia (16,4), defectos del tubo neural (16,7), defectos por reducción de extremidades (8,2), labio y/o paladar hendido (10,9), cardiopatías (14,6), hidronefrosis (11,5), gastrosquisis (7,3), ciclopía (2,4) y sirenomelia (1,2).

**Discusión** Las prevalencias de defectos congénitos relacionados con factores ambientales como hidrocefalia, defectos por reducción de extremidades, pie equino varo, hidronefrosis, gastrosquisis, ciclopía y sirenomelia presentaron prevalencias más altas en comparación con lo reportado en la literatura. Se presentan algunas hipótesis que podrían explicar el aumento registrado.

**Palabras Clave:** Anomalías congénitas, epidemiología, Colombia, cuidado del niño (fuente: DeCS, BIREME).

**ABSTRACT**

**Objective** Determining the prevalence of infant birth defects and describing sociodemographic factors associated with the occurrence of these diseases in a tertiary hospital in the city of Cali in Colombia.

**Methodology** Data from the Valle Teaching Hospital's surveillance system was analysed, covering March 2004 to October 2008. The methodology proposed by the Collaborative Study of Congenital Malformations in Latin-America (ECLAMC) was followed for determining birth defect occurrence. Tables and graphs were constructed for describing the characteristics of the new-born, their parents and the resulting pregnancies.

**Results** There were 32,995 births during the study period (4 years and 7 months); there was at least one birth defect in 735 of them, giving a 2.22 per 10,000 births prevalence. The major birth defects having the highest prevalence were polydactyly (22.1 per 10,000 births), clubfoot (17.6), hydrocephalus (16.4), neural tube defects (16.7), limb reduction defects (8.2), cleft lip or cleft palate (10.9), heart defects (14.6), hydronephrosis (11.5), gastroschisis (7.3), cyclopia (2.4) and sirenomelia (1.2),

**Discussion** The prevalence of birth defects related to environmental factors such as hydrocephalus, limb reduction defects, clubfoot, hydronephrosis, gastroschisis, cyclopia and sirenomelia showed higher prevalence compared to those reported in the pertinent literature. Some hypotheses which could explain such increase are reported.

**Key Words:** Congenital abnormality, epidemiology, Colombia, child care (*source: MeSH, NLM*).

La Organización Mundial de la Salud define los defectos congénitos como todas las anomalías del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular, presentes al nacer, externas o internas, familiares o esporádicas, hereditarias o no, únicas o múltiples (1). Los defectos congénitos afectan aproximadamente el 3 % de los recién nacidos y causan cerca del 20 % de las muertes en el periodo neonatal (2,3). Desde hace 20 años los defectos congénitos son la principal causa de mortalidad infantil en los Estados Unidos (4) y desde 1994 son la segunda causa de muerte en menores de un año en el Valle del Cauca y Colombia (5,6).

Debido al alto costo de atención de los recién nacidos con defectos congénitos y al interés mundial en este problema de salud creciente, múltiples investigaciones han tratado de identificar factores de riesgo asociados a la ocurrencia, con el propósito de ayudar a definir estrategias de prevención (7). Con base en esos estudios se ha identificado, por ejemplo, que la edad materna avanzada es un factor de riesgo para alteraciones cromosómicas (8,9), y que la exposición a contaminantes químicos como los metales pesados, el consumo

de algunos medicamentos, el contacto con ciertos factores físicos, algunas deficiencias nutricionales, enfermedades maternas, infecciones perinatales y factores hereditarios, se asocian a un aumento en el riesgo de ocurrencia de defectos congénitos específicos (10-12).

Actualmente se llevan a cabo en el mundo, algunos programas de vigilancia epidemiológica de defectos congénitos. En Europa funcionan el European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) (13) y el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) (14). En Latinoamérica existen diferentes registros entre ellos el Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC), el Registro de Malformaciones Congénitas en Costa Rica, Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) en México y el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) que cubre la mayor parte de Sur América (10).

En 1967 se inició el ECLAMC, que en diferentes épocas ha incluido Colombia (15,16), y desde el año 2001 viene funcionando de manera ininterrumpida, inicialmente en la ciudad de Bogotá (5), luego en Manizales y Ubaté y, desde marzo del 2004, en Cali con el Hospital Universitario del Valle (HUV) (17).

Durante los años de funcionamiento del ECLAMC en Cali se han identificado patrones y agregaciones de la ocurrencia de defectos congénitos en la ciudad y se están llevando a cabo estudios complementarios para la evaluación de posibles factores de riesgo (18,19). El presente trabajo tiene como objetivo describir la ocurrencia de los defectos congénitos mayores diagnosticados al nacimiento y las características demográficas de los padres de los recién nacidos afectados en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Cali, Colombia durante el período marzo de 2004 a octubre de 2008.

## METODOLOGÍA

Los datos fueron obtenidos del sistema de vigilancia de malformaciones congénitas en el HUV en la ciudad de Cali. El HUV es el mayor centro de referencia de la red pública de Cali y es el hospital que atiende el mayor número de partos en la ciudad. Debido al alto nivel de complejidad de los servicios que presta este hospital, a él se remiten la mayoría de las mujeres embarazadas con patologías que necesitan un nivel III y IV de atención, incluidas aquellas con diagnóstico prenatal de defectos congénitos. El área de influencia del HUV

incluye principalmente el departamento del Valle del Cauca que según datos del El Departamento Administrativo Nacional de Estadística -DANE con datos del censo del 2005 sumaba una población de 4 052 535 habitantes (20).

La recolección de la información de los casos fue realizada por el médico encargado de evaluar diariamente todos los recién nacidos intrahospitalarios, de acuerdo a la descripción recomendada por el manual operacional del ECLAMC versión 2002 (10). De acuerdo con ese manual, se definió como caso a todo RN vivo o mortinato con peso  $\geq$  500 gramos que su parto fuera atendido en el HUV, con presencia de uno o más defectos congénitos mayores por examen físico, durante las primeras 24 horas después del nacimiento.

Se definió defecto congénito mayor cuando se afecta la función normal de un órgano o sistema y puede llegar a ocasionar la muerte (21).

Para cada caso se diligencia una ficha, donde se recolecta información sobre la ocurrencia de enfermedades agudas como preeclampsia, infección urinaria, gripa, vaginosis, rubéola y otras infecciones, la exposición a inmunizaciones y a factores físicos como traumatismos severos, radiaciones, exposición a tóxicos, maniobras abortivas mecánicas, medicamentos recibidos (especificando razones de la prescripción, las dosis y vías de administración), y la presencia de hemorragias durante el embarazo. Para cada una de estas variables se trató de precisar el tiempo exacto de inicio de la exposición durante el embarazo, según trimestres.

Adicionalmente, se indagó en la mujer embarazada la presencia de enfermedades crónicas preexistentes, que al momento del embarazo requerían tratamiento continuo. Otras variables tenidas en cuenta fueron la edad y escolaridad materna y paterna, la paridad, la edad gestacional, la raza y la ocupación.

En los recién nacidos con uno o varios defectos congénitos, se tuvieron en cuenta: sexo, tipo de defecto congénito, defectos congénitos asociados, vía del parto, diagnóstico prenatal del defecto congénito y estado vital al momento del nacimiento. El síndrome de Down se registró inicialmente con criterio clínico, y la mayoría de los casos fueron confirmados por cariotipo.

#### Análisis estadístico

La información se digitó en una base de datos construida en Access® v. 2007. El análisis exploratorio de los datos se realizó mediante la construcción de

tablas y gráficos resumen con la totalidad de los nacimientos para describir la distribución porcentual según el tipo de malformaciones, el estado al nacer en vivos y muertos, y la distribución por sexo y edad. Posteriormente, en el programa estadístico Stata v10 se calcularon medidas de ocurrencia de los defectos congénitos. Además se realizó una evaluación particular, de la distribución de los principales defectos congénitos de acuerdo a características de la madre y el padre.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio de 4 años y 7 meses entre 2004 y 2008, se atendieron 32 995 nacimientos, de los cuales 735 presentaron al menos un defecto congénito mayor, para una prevalencia de 2,22 por 10 000 nacimientos.

Entre los casos registrados el 85,0 % nacieron vivos, 54,0 % fueron de sexo masculino, y en 3,5 % no se definió el sexo. El 71,2 % procedía de la ciudad de Cali y el porcentaje restante de los municipios aledaños y otros departamentos. Las características sociodemográficas de los casos y sus madres se muestran en la Tabla 1.

En la Tabla 2 se muestran las prevalencias estimadas de los defectos congénitos mayores más importantes. Los defectos congénitos mayores con prevalencias más altas fueron: polidactilia (22,1 x 10 000 nacimientos); pie equinovaro, 17,6; defectos del tubo neural, 16,7; hidrocefalia, 16,4; cardiopatías, 14,6; hidronefrosis, 11,5; labio y/o paladar hendido, 10,9; defectos por reducción de extremidades, 8,2; gastrosquisis, 7,3; ciclopía, 2,4; y sirenomelia, 1,2.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de los defectos congénitos mayores en este hospital universitario de tercer nivel en Cali fue de 2.22 por 100 nacimientos. En Colombia, la prevalencia de los defectos congénitos ha sido estimada en diferentes ciudades en niveles similares entre 2,18 y 3,20 por 100 nacimientos, como se indica en la Tabla 3 (22-27). En 1989 la prevalencia de defectos congénitos en este mismo hospital fue estimada en 2,3 por 100 nacimientos, lo que sugiere que la ocurrencia total de defectos ha permanecido estable en los últimos 10 años (22). No obstante, la prevalencia de algunos defectos como las cardiopatías, las hernias diafragmáticas y las hidrocefalias han mostrado una tendencia al incremento, que pudiera estar influenciada, al menos en parte, por la mayor accesibilidad que se tiene en la actualidad al diagnóstico ecográfico prenatal y por un mejor diagnóstico postnatal.

**Tabla 1.** Características demográficas, maternas y paternas de los RN con defectos congénitos atendidos en el HUV, Cali, 2004-2008

Características Demográficas		Casos (%)
Procedencia	Cali	523 (71,2)
	Otros Municipios	212 (28,8)
Estrato socioeconómico en Cali	Bajo: uno y dos	333
	Medio-alto: tres a seis	106
Características maternas y paternas		
Edad Materna	<15 años	16 (2,2)
	15 - 19 años	217 (29,8)
	20 - 24 años	250 (34,3)
	25 - 29 años	106 (14,5)
	30 - 34 años	80 (11,0)
	35 - 40 años	44 (6,0)
	> 40 años	16 (2,2)
Escolaridad	Primaria incompleta	96 (15,5)
	Primaria completa	105 (17,0)
	Secundaria Incompleta	257 (41,5)
	Secundaria Completa	145 (23,4)
	Universitaria Incompleta	11 (1,8)
Ocupación	Universitaria Completa	6 (1,0)
	Ama de casa	519 (81,2)
	Desocupada	39 (6,0)
	Obrera no calificada	49 (7,7)
	Obrera calificada	9 (1,4)
	Obrero independiente	4 (0,6)
	Empleada	14 (2,2)
Profesional/ejecutiva	5 (0,8)	
Edad Paterna	<15 años	1 (0,2)
	15 - 19 años	77 (12,4)
	20 - 24 años	193 (31,2)
	25 - 29 años	138 (22,3)
	30 - 34 años	77 (12,4)
	35 - 39 años	57 (9,2)
	40 - 44 años	41 (6,6)
> 45 años	35 (5,7)	
Escolaridad	Primaria incompleta	51 (9)
	Primaria completa	108 (19)
	Secundaria Incompleta	192 (34)
	Secundaria Completa	202 (35,8)
	Universitaria Incompleta	6 (1,1)
Ocupación	Universitaria Completa	6 (1,1)
	Hogar	9 (1,5)
	Desocupado	53 (8,7)
	obrero no calificado	344 (56,3)
	Obrero calificado	82 (13,4)
	Obrero independiente	30 (5,0)
	Empleado	90 (14,7)
Patrón	2 (0,3)	
Profesional/ejecutivo	1 (0,2)	
Características del embarazo		
Gravidez	1	344 (47,0)
	2	171 (23,4)
	3	88 (12,0)
	Más de 3	129 (17,6)
Control Prenatal	No	73 (10,2)
	Si	646 (89,9)
Características del recién nacido		
Sexo	Masculino	397(54,0)
	Femenino	311(42,4)
	Indeterminado	26(3,5)
Peso	Adecuado para la edad gestacional	118 (18,1)
	Pequeño para la edad gestacional	514(78,8)
	Grande para la edad gestacional	20(3,1)

**Tabla 2.** Frecuencia y prevalencia de recién nacidos con defectos congénitos en el HUV según total de nacimientos y los provenientes de la ciudad de Cali

CIE-10	Descripción de la malformación	Casos Valle	Tasa X 10 000 HUV	Casos Cali	Tasa X 10 000 Cali	Tasa ECLAMC
Q60	Agenesia renal	5	1,52	4	1,21	1,5
Q564	Ambigüedad sexual	7	2,12	5	1,52	1,9
Q000	Anencefalia	21	6,36	16	4,85	6,9
Q743	Artrogriposis múltiple congénita	2	0,61	2	0,61	1,8
Q42	Atresia anal-rectal	20	6,06	14	4,24	4,4
Q39	Atresia del esófago	10	3,03	5	1,52	2,9
Q41	Atresia duodenal	7	2,12	5	1,52	1
Q411-2	Atresia jejun-ileal	2	0,61	2	0,61	0,6
Q2	Cardiopatía	48	14,55	41	12,43	22,9
Q01	Cefalocele	10	3,03	7	2,12	9,8
Q89,8	Ciclopía	8	2,42	5	1,52	0,3
Q71-3	Defectos reducción extremidades	27	8,18	15	4,55	6,1
Q05	Espina bifida	24	7,27	15	4,55	8,1
Q793	Gastrosquisis	24	7,27	17	5,15	1,4
Q790	Hernia diafragmática congénita	11	3,33	8	2,42	2,4
Q03	Hidrocefalia	54	16,37	40	12,12	8
Q62	Hidronefrosis	38	11,52	30	9,09	3,8
Q54	Hipospadia	20	6,06	12	3,64	8,5
Q360	Labio fisurado c/s paladar hendido	36	10,91	31	9,40	11,2
Q65	Luxación de cadera	9	2,72	4	1,21	16,2
Q02	Microcefalia	5	1,52	2	0,61	0,7
Q172	Microtia	10	3,03	7	2,12	3,7
Q792	Onfalocele	12	3,64	8	2,42	2,6
Q35	Paladar hendido	3	0,91	3	0,91	3,8
Q660	Pie equino varo	58	17,58	43	13,03	16,4
Q69	Polidactilia	73	22,12	66	20,00	20,1
Q613	Riñón poliquistico, no especificado	5	1,52	5	1,52	2,4
Q70	Sindactilia	15	4,55	7	2,12	5,8
Q90	S. de Down, no especificado	31	9,40	20	6,06	16,3
Q87,03	Sirenomelia	4	1,21	4	1,21	0,2

**Tabla 3.** Prevalencia de defectos congénitos según autor y año de publicación realizados en Colombia

Autor, año de publicación	Ciudad de estudio	Nacimientos	Prevalencia x 100
Silva, 1984	Cartagena	6 805	3,2
Isaza, 1989	Cali	9 103	2,3
Pinto, 1990	Barranquilla	8 469	2,2
Giraldo, 1992	Bogotá	7 752	2,7
Arteaga, 1993	Bogotá	9 224	2,7
Giraldo, 2003	Bogotá	5 686	3,0
Fernández, 2007	Bogotá	54 397	3,0
Presente estudio, 2010	Cali	32 995	2,2

El 54 % de los recién nacidos con defectos congénitos mayores era de sexo masculino con una relación hombre: mujer de 1,27; lo que coincide con lo reportado en la literatura mundial (28).

Adicionalmente, el 78 % de los casos de este estudio tuvieron un peso bajo para la edad gestacional, lo cual es explicable por el compromiso que representa el defecto congénito para el desarrollo embrionario y fetal.

Otros defectos congénitos que mostraron prevalencias aumentadas, fueron la atresia anal, la ciclopía y la sirenomelia, que se ha sugerido pudieran estar asociados a la exposición a contaminantes y teratógenos.

**Tabla 4.** Prevalencia y tendencia de los recién nacidos con defectos congénitos en el HUV durante dos periodos de estudio

CIE-10	Descripción de la malformación	HUV (1987-1988)	HUV (2004-2008)	Tendencia
		Prevalencia X 10 000	Prevalencia X 10 000	
Q65	Luxación de Cadera	36,4	2,72	Disminución
Q564	Ambigüedad sexual	3,2	2,12	Disminución
Q42	Atresia anal-rectal	1	6,06	Aumento
Q2	Cardiopatía	4,2	14,55	Aumento
Q89,8	Ciclopía	NR	2,42	Aumento
Q790	Hernia diafragmática congénita	2,1	3,33	Aumento
Q03	Hidrocefalia	4,2	16,37	Aumento
Q54	Hipospadía	5,3	6,06	Aumento
Q360	Labio fisurado con o sin paladar hendido	8,5	10,91	Aumento
Q660	Pie equino varo	8,5	17,58	Aumento
Q69	Polidactilia	34,2	22,12	Disminución
Q70	Sindactilia	2,1	4,55	Aumento
Q87,03	Sirenomelia	1	1,21	Aumento
Q00, Q01, Q05	DTN	31	16,66	Disminución

Otro hallazgo que merece atención, es la baja prevalencia de la luxación de cadera, que de acuerdo a registros previos, pasó de una prevalencia de 36,4 en 1988 a 2,7 por 10 000 nacimientos durante el periodo de estudio, lo que podría explicarse por cambios en los protocolos diagnósticos de esta patología y un sub diagnóstico. Otra prevalencia que disminuyó fue la de los defectos del tubo neural (DTN) que pasó de 31 a 16,66 por 10 000 nacimientos, como se indica en la Tabla 4 (17), lo que podría atribuirse en parte a la fortificación de harina de trigo con ácido fólico que viene llevándose a cabo en Colombia desde 1996 (29). Esta disminución no había sido reportada hasta el momento en Colombia, principalmente porque la mayoría de los registros de defectos congénitos son posteriores al inicio de la fortificación. Similares hallazgos ya habían sido reportados sin embargo en Chile, donde se inició un programa de fortificación de la harina de trigo con ácido fólico con el objetivo de disminuir la frecuencia de DTN (30,31). En la población chilena en el año 2005 López-Camelo y colaboradores reportaron una disminución



de aproximadamente un 51 % para espina bífida (mínimo 27 %, máximo 66 %), y de 46 % para anencefalía (mínimo 15 %, máximo 66 %) (32).

Los sistemas de vigilancia de malformaciones congénitas permiten monitorear cambios en la prevalencia de los defectos congénitos y detectar patrones inusuales de agregación temporal y/o espacial que puedan sugerir la influencia de factores medioambientales o de exposición individual. Nuestro registro ha permitido detectar dos conglomerados ("clusters") de defectos congénitos de baja frecuencia para sirenomelia y ciclopía, lo que dio lugar a plantear una hipótesis sobre el origen de los conglomerados y evaluar exposición a factores medioambientales (18,19).

En comparación con lo reportado en el ECLAMC, llama la atención en particular, en el registro del HUV en Cali, la prevalencia aumentada de los casos de defectos por disrupción vascular (DDV). Estos defectos son alteraciones estructurales del desarrollo producidas por problemas vasculares como vasoconstricción severa intermitente, regresión anormal de vasos durante la remodelación del sistema vascular, trombosis arterial o cualquier fenómeno que produzca falta de O<sub>2</sub> en un tejido u órgano, durante periodos específicos del desarrollo, y que conllevan a destrucción del tejido o detención de su desarrollo (33). Estos defectos incluyen la gastrosquisis, los defectos por reducción de las extremidades y la sirenomelia, que son de origen multifactorial, y se ha sugerido que puedan presentarse por agregaciones temporales o espaciales (34-36). El HUV es un hospital de referencia de la red pública que atiende una población materna de bajos recursos económicos y bajo nivel de educación, lo que sumado a un predominio importante de mujeres jóvenes y primigestantes, podría estar influenciando la ocurrencia de DDV. Otros factores que se han asociado a la ocurrencia de este tipo de defectos, son el cigarrillo y la cercanía a rellenos sanitarios, que en el caso específico de Cali, pueden estar influyendo en la ocurrencia aumentada de estos defectos. En particular, es posible que la ocurrencia de estos defectos está relacionada con el relleno sanitario de Navarro (botadero municipal de residuos domésticos que operó en Cali entre 1967 y 2008) (18,19), por lo que se ha sugerido la necesidad de investigar dicha relación mediante estudios multidisciplinarios que permitan evaluar la exposición a posibles sustancias, disruptores vasculares provenientes de este relleno, sin olvidar que las poblaciones vecinas a estos rellenos generalmente tienen bajo nivel educativo y socioeconómico♣.

**Agradecimientos:** A los miembros del ECLAMC del HUV. Este trabajo hace parte del proyecto 110634319204 financiado por Colciencias y la Universidad del Valle.

**Conflicto de intereses:** Ninguno

## REFERENCIAS

1. Castilla E, Lopez J, Paz J, Orioli E., Prevención primaria de los defectos congénitos. Rio de Janeiro: Fio Cruz; 1996.
2. D'Alton ME, DeCherney AH. Prenatal diagnosis. *N Engl J Med.* 1993;328:114-20.
3. Yoon PW, Olney RS, Khoury MJ, Sappenfield WM, Chavez GF, Taylor D. Contributions of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations: a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(11):1096-1103.
4. Petrini J, Damus K, Russell R, Poschman K, Davidoff MJ, Mattison D. Contribution of birth defects to infant mortality in the United States. *Teratology.* 2002; 66(Suppl 1): S3-S6.
5. Fernández N, Zarante I. Prevalencia y escala pronóstico para malformaciones congénitas en Colombia: La responsabilidad de pediatras y neonatólogos. Registro de 54.397 nacimientos. *UCIN.* 2007; 7(4): 28-32.
6. Instituto Geográfico Agustín Codazzi. Ministerio de Protección Social. Atlas de Salud. 1a edición. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2008.
7. CDC. Hospital stays, hospital charges, and in-hospital deaths among infants with selected birth defects-United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56(2):25-29.
8. Cuckle HS. 2005. Primary Prevention of Down's Syndrome. *Int J Med Sci* 2:93-99.
9. Siffel C, Correa A, Cragan J, Alverson CJ. Prenatal diagnosis, pregnancy terminations and prevalence of Down syndrome in Atlanta. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70(9):565-571.
10. Castilla EE, Orioli I. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genet.* 2004; 7: 76-94.
11. Dolk H. Epidemiologic Approaches to Identifying Environmental Causes of Birth Defects. *American Journal of Medical Genetics. Part C.* 2004; 125C:4-11.
12. McLeod L, Ray JG. Prevention and detection of diabetic embryopathy. *Commun Genet.* 2002; 5:33-39.
13. Eurocat Working Group: Surveillance of Congenital Anomalies 1980-1988, Eurocat Report No.4: Bruxelles Department of Epidemiology, Catholic University of Louvain; 1991.
14. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España, en los últimos 24 años. *Boletín del Ecemc: Revista de dismorfología y epidemiología* 2004; 5: 57-82.
15. Castilla EE, Orioli IM. Estudio colaborativo latinoamericano de anomalías congénitas: ECLAMC/MONITOR. *Interciencia* 1983;3:271-8.
16. López-Camelo SJ, Orioli IM. Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints of causality. *Genet Epidemiol.* 1996;13:469-81.
17. Pachajoa H, Saldarriaga W, Isaza C. Gastrosquisis en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Cali, Colombia durante el período marzo 2004 a febrero 2006. *Colomb Med* 2008; 39(s2):35-40.
18. Castilla EE, Mastroiacovo P, López-Camelo JS, Saldarriaga W, Isaza C, Orioli IM. Sirenomelia and Cyclopia Cluster in Cali, Colombia. *American Journal of Medical Genetics. Part A.* 2008;146A:2626-36.
19. Orioli IM, Mastroiacovo P, López-Camelo JS, Saldarriaga W, Isaza C, Aiello H, et al. Clusters of sirenomelia in South America. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85(2):112-8.
20. Departamento Administrativo Nacional de Estadística -DANE. [Internet] Censo básico 2005. Dane. <http://www.dane.gov.co> Consultado abril de 2010.
21. Pinto P. Malformaciones congénitas. Bogotá: Ediciones Uninorte; 1998.

22. Silva JR. Evaluación genética y estudio de malformaciones congénitas. *Acta Pediátrica Colombiana*. 1984; 2:12-23.
23. 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.
24. 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.
25. Giraldo A. A case control study of clinically detected congenital anomalies in newborn babies and common risk factors (thesis). Baltimore: Johns Hopkins University; 1992.
26. Arteaga CE. Prevalencia y factores asociados a las anomalías congénitas y enfermedades de instalación prenatal en el Instituto Materno Infantil de Bogotá [tesis de maestría]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 1993.
27. Fernández N, Zarante I. Prevalencia y escala pronóstico para malformaciones congénitas en Colombia: La responsabilidad de pediatras y neonatólogos. Registro de 54.397 nacimientos. *UCIN* 2007; 7(4): 28 -32.
28. Lisi A, Botto L, Rittler M, Castilla E, Bianca S, Bianchi F, et al. Sex and congenital malformations: an international perspective. *Am J Med Genet A*. 2005;134A:49-57.
29. Decreto por el cual se reglamenta la fortificación de la harina de trigo y se establecen las condiciones de comercialización, rotulado, vigilancia y control. Decreto 1944 de 1996. *Diario Oficial No. 42.909*, de 30 de octubre de 1996.
30. Nazer J, López Camelo J, Castilla EE. Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latino América. *Rev Méd Chile*. 2001; 129: 531-9.
31. Castilla EE, Orioli IM, López-Camelo J, Graca Dutra M, Nazer J. Preliminary data on changes in Neural Tubes Prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J of Medical Genetics*. 2003; 123 A: 123-8.
32. López-Camelo, Orioli M, Graca DM, Nazer J, Rivera N, Ojeda ME, et al. Reduction of birth Prevalence Rates of Neural Tubes Defects after folic acid fortification in Chile. *Am J of Medical Genetics*. 2005; 135A: 120-5.
33. Webster WS, Abela D. The Effect of Hypoxia in Development. *Birth Defects Research (Part C)*. 2007; 81:215-228.
34. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol*. 2002;155(1):26-31.
35. Werler MM. Teratogen Update: Pseudoephedrine. *Birth Defects Research (Part A)*. 2006;76:445-52.
36. Cuartas DE, Ariza Y, Pachajoa H, Méndez F. Analysis of the spatial and temporal distribution of birth defects between 2004-2008 at a third-level hospital in Cali, Colombia. *Colomb Med*. 2011; 42: 9-16.