

ANEXO. MODELO DE IDENTIFICACIÓN DE COMPORTAMIENTOS INUSUALES O CONGLOMERADOS DE DEFECTOS CONGÉNITOS

Anexo al protocolo Defectos Congénitos – 215

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Coordinador

Greace Alejandra Ávila Mellizo

Subdirector

Diana Marcela Walteros Acero

Elaborado por:

Greace Alejandra Ávila Mellizo
Nathaly Rozo Gutierrez

Actualizado por:
Sandra Paola Castaño Mora
Karen Eliana Vargas Ramirez

Revisado por:

Diana Marcela Walteros Acero
Subdirección de Prevención,
Vigilancia y Control en Salud Pública

Aprobado por:

Franklyn Edwin Prieto Alvarado
Director de Vigilancia y Análisis del
Riesgo en Salud Pública

El documento requirió revisión por la Oficina Asesora de Jurídica: SI NO ¿Cuál?
El documento requirió revisión por una instancia externa asesora: SI NO

Elaboración: 02 diciembre de 2019
Actualización: 19 abril de 2024

#OrgullosamenteINS

MODELO DE IDENTIFICACIÓN DE COMPORTAMIENTOS INUSUALES O CONGLOMERADOS DE DEFECTOS CONGÉNITOS EN EL NIVEL DEPARTAMENTAL, DISTRITAL Y MUNICIPAL, COLOMBIA

1. Introducción

La vigilancia en salud pública comprende la recopilación, análisis, interpretación y difusión continua y sistemática de datos sobre un evento relacionado con la salud, para su uso en acciones de salud pública con el fin de reducir la morbilidad evitable y mejorar la atención en salud (1). Entre las funciones de la vigilancia en salud pública se encuentran el apoyo en la detección de casos y las intervenciones de salud pública, estimando el impacto de una enfermedad o lesión, revisando la historia natural de un problema de salud, determinando la distribución y propagación de enfermedades, generando hipótesis y estimulando la investigación, evaluando medidas de prevención y control, y facilitando la planificación (2).

Entre los desafíos para los procesos de vigilancia en salud pública están el elevado número de brotes epidémicos o presencia de casos en zonas específicas, la identificación temprana de alertas generadas por enfermedades emergentes o reemergentes, el control del riesgo poblacional para mejorar el estado de salud de la población y la orientación de acciones en salud pública tendientes a la reducción de la morbilidad evitable y la discapacidad evitable (3).

Dentro de los eventos prioritarios para la vigilancia en salud pública en el país con un alto potencial discapacidad y mortalidad se encuentran los defectos congénitos. Estos son cambios estructurales o funcionales que están presentes al momento del nacimiento y que pueden variar en un espectro de gravedad. Así, desde el 2010 la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la 63° Asamblea Mundial de la Salud establece la necesidad del desarrollo de sistemas de vigilancia de los defectos congénitos para disponer de información confiable para reconocer su prevalencia entre las comunidades (4).

En la mayoría de las poblaciones, las malformaciones congénitas tienen una frecuencia aproximada a 3% en recién nacido vivos y entre 10% a 15% en recién nacidos muertos (5). Cada año, 7,9 millones de neonatos sufren algún tipo de defecto congénito con origen total o parcialmente genético; aproximadamente 3,3 millones de niños menores de cinco años fallecen debido a anomalías congénitas y 3,2 millones de los que sobreviven lo hacen con

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

discapacidad de por vida (5). La OMS calcula que, cada año, 303.000 recién nacidos fallecen durante los primeros 28 días de vida por estas causas (6).

El 94% de las anomalías congénitas ocurren en países de bajos y medianos ingresos. Esta diferencia se atribuye a múltiples factores contextuales, que incluyen deficiencia nutricional, prevalencia de infecciones intrauterinas, exposición a teratógenos y automedicación o uso de remedios tradicionales (7).

Los defectos congénitos son la segunda causa de mortalidad neonatal e infantil a nivel mundial y en las Américas aproximadamente una de cada 10 muertes de niños menores de 5 años se debe a estas anomalías (8). En Colombia, según la información preliminar de estadísticas vitales del DANE, en el 2023 las malformaciones congénitas fueron la primera causa de mortalidad en menores de un año con el 23,8% de las muertes (9). La prevalencia de los defectos congénitos en Colombia para 2022, de acuerdo con la notificación de casos al sistema de vigilancia, fue de 163,2 casos por cada 10.000 nacidos vivos, fueron más frecuentes y con mayor prevalencia en el sexo masculino. Con respecto al tipo de defecto congénito, las malformaciones congénitas tienen una prevalencia de 151,2 casos por cada 10 000 nacidos vivos (10).

Las tasas de defectos congénitos fluctúan en las poblaciones en el tiempo, lo que crea la apariencia de conglomerados. Un conglomerado de defectos congénitos es una agregación real o percibida de más de la cantidad esperada de casos de defectos congénitos en una población durante un período específico (11). Los sistemas de vigilancia de los defectos congénitos son recursos importantes cuando se investigan estas ocurrencias porque realizan un monitoreo estadístico de las tasas de defectos congénitos en una población definida a lo largo del tiempo (12).

Uno de los fundamentos de la vigilancia en salud pública es estudiar las diferencias entre el número de casos observados y el número de casos esperados de las enfermedades y uno de los principales problemas es el de detectar variaciones significativas en el patrón de comportamiento habitual de forma rápida y eficaz (13). De esta forma se requiere el análisis rutinario de la información de la vigilancia en salud pública para detectar estas desviaciones o patrones inusuales en los datos con el fin que las respuestas de salud pública sean oportunas y contribuyan a la formulación de planes, programas y proyectos que impacten en la reducción de la morbilidad y mortalidad por estas causas en la población infantil.

En este documento se describe un modelo de monitoreo de comportamientos inusuales o conglomerados de defectos congénitos para identificar incrementos en la frecuencia del evento

#OrgullosamenteINS

en comparación con el número de casos esperados para un territorio en un periodo determinado de tiempo.

2. OBJETIVO

2.1 General: Realizar la identificación de los comportamientos inusuales o posibles conglomerados de defectos congénitos.

2.1.1 Objetivos específicos:

- Identificar el comportamiento histórico de los defectos congénitos priorizados, establecer valores esperados y observados del evento por territorio para el periodo determinado.
- Establecer los comportamientos inusuales o posibles conglomerados de defectos congénitos priorizados por territorio para el periodo determinado.

IDENTIFICACIÓN DE COMPORTAMIENTOS INUSUALES O CONGLOMERADOS DE DEFECTOS CONGÉNITOS

Un comportamiento usual corresponde a todo aquello que se espera que ocurra en un momento específico, debido a que ya se conoce el comportamiento previo del evento en estudio. De esta forma un comportamiento inusual se da cuando el evento excede su ocurrencia habitual, es decir, la frecuencia observada supera la frecuencia esperada (14).

Un conglomerado es el agrupamiento inusual de casos en un espacio o un tiempo definidos en una cantidad mayor a la cabría esperar por el azar. La identificación de estos conglomerados de defectos congénitos exige un ejercicio continuo de comparación en el tiempo que forma parte de las funciones del sistema de vigilancia en salud pública (14).

Para el caso de la identificación de comportamientos inusuales o conglomerados de defectos congénitos se propone el uso de dos metodologías:

1. Comparativo de prevalencia con América del Sur y Europa
2. Media de casos históricos notificados al Sistema de Vigilancia

La información evaluada se obtiene por medio de la notificación individual semanal de casos al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) del evento 215 – defectos congénitos,

#OrgullosamenteINS

realizada por las unidades primarias generadoras de datos (UPGD) a nivel nacional, las cuales identifican y configuran el caso, de acuerdo con la definición de caso para el evento:

Todos los productos de la gestación, vivos y muertos, identificados en la etapa prenatal, al nacer o hasta los doce meses de edad con diagnóstico probable o confirmado por clínica o laboratorio de defectos congénitos (funcionales metabólicos, funcionales sensoriales o malformaciones congénitas). No se incluyen las malformaciones menores cuando estas se presentan aisladas. Estas malformaciones menores se incluirán cuando acompañen una malformación mayor o cuando se evidencie la presencia de tres o más anomalías menores en un recién nacido. Criterio de exclusión: condiciones relacionadas con prematuridad en recién nacidos de menos de 37 semanas de gestación.

La información notificada se somete a un proceso de depuración, verificación de diagnósticos para la inclusión en el seguimiento, completitud, consistencia y veracidad. Se realiza la validación y filtrado de los datos y se eliminan aquellos notificados repetidos.

Paso 1. Priorización de diagnósticos de defectos congénitos

El insumo inicial será la base de datos de defectos congénitos por lo menos de los tres años previos al año en el que se realizará el análisis, garantizando la calidad de la información registrada en ella, con especial énfasis en que la codificación CIE 10 y la descripción del defecto sean concordantes.

Los defectos congénitos serán clasificados en seis grandes grupos basados en la clasificación de las malformaciones congénitas del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) (15) y en la Red europea de registros poblacionales para la vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas (EUROCAT) (16) que permite tener grupos diagnósticos comparables: sistema nervioso central, sistema osteomuscular, defectos de las extremidades, sistema circulatorio, fisura de labio y paladar y defectos congénitos cromosómicos; a su vez se realizó una priorización de los defectos congénitos en seguimiento dentro de cada grupo (Tabla 1).

Tabla 1. Priorización de los defectos congénitos en seguimiento, Colombia, 2021

Grupo (a)	Defecto congénito (b)	Código CIE 10
Sistema Nervioso Central	Anencefalia	Q000
	Encefalocele	Q010 – Q011 – Q012 – Q018 – Q019
	Espina bífida	Q050 a Q059
	Hidrocefalia	Q030 – Q031 – Q038 – Q039
	Holoprosencefalia	Q042
	Microcefalia	Q02

#OrgullosamenteINS

Grupo (a)	Defecto congénito (b)	Código CIE 10
Sistema osteomuscular	Gastrosquisis	Q793
	Onfalocele	Q792
Defectos extremidades	Deformidad congénita de los pies	Q660 a Q669
	Polidactilia	Q690 - Q691 - Q692 - Q699
	Defectos por reducción del miembro superior	Q710 a Q719
	Defectos por reducción del miembro inferior	Q720 a Q729
Sistema circulatorio	Coartación de la aorta	Q251
	Tetralogía de Fallot	Q213
	Transposición de los grandes vasos	Q201 - Q202
Fisura de labio y paladar	Fisura de paladar	Q351 - Q353 - Q355 - Q357 - Q359
	Labio leporino	Q360 - Q361 - Q369
	Fisura del paladar con labio leporino	Q370 a Q375 - Q378 - Q379
Defectos cromosómicos	Síndrome Down	Q900 - Q901 - Q902 - Q909
	Síndrome de Edwards	Q910 a Q913
	Síndrome Patau	Q914 a Q917

Fuente: Vigilancia de anomalías congénitas: manual para gestores de programa. Organización Mundial de la Salud/ CDC/ International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (Icbdsr).2015. Página 122.

Paso 2. Análisis comparativo de prevalencia por grupos de defectos congénitos con América del Sur, Europa y Colombia

Para realizar el comparativo de comportamientos por grupos de defectos congénitos se realizará en primer lugar el cálculo acumulado de la prevalencia específica para cada uno de los defectos congénitos priorizados de la siguiente manera (Tabla 2):

Tabla 2. Cálculo de prevalencia de defectos congénitos priorizados

Nombre del indicador	Prevalencia de defectos congénitos priorizados
Definición operacional	Numerador: Casos de defectos congénitos priorizados notificados al sistema de vigilancia epidemiológica en el periodo en estudio.
	Denominador: Número de nacidos vivos en el periodo en estudio. Datos oficiales del año más reciente disponible
Fuente	Numerador: INS. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiologica – Sivigila Denominador: DANE. Estadísticas Vitales – Nacimientos
Coeficiente de multiplicación	10.000
Periodicidad	Periodo epidemiológico
Nivel de desagregación	Municipal

Fuente: Instituto Nacional de Salud, 2018

El estimado de la prevalencia por cada uno de los grupos de defectos congénitos notificados al sistema de vigilancia de Colombia debe ser comparado con un rango definido entre las

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

prevalencias calculadas por el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) para América del Sur y de la Red europea de registros poblacionales para la vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas (EUROCAT) (Tabla 3), adicionalmente las prevalencias departamentales y municipales serán comparadas con las prevalencias nacionales más recientemente publicadas.

Tabla 3. Prevalencias por grupos de defectos (ECLAMC - EUROCAT)

Grupo (a)	Defecto congénito (b)	Prevalencia ECLAMC * 10,000 (2007-2011) ¹	Prevalencia EUROCAT * 10,000 (2015-2021) ²	Rango Prevalencia esperada * 10,000 ECLAMC - EUROCAT
Sistema Nervioso Central	Anencefalia	5.79	4.44	4.44 - 5.79
	Encefalocele	3.28	1.25	1.25 - 3.28
	Espina bífida	8.46	4.99	4.99 - 8.46
	Hidrocefalia	17.21	4.80	4.80 - 17.21
	Holoprosencefalia	0.78	1.77	0.78 - 1.77
	Microcefalia	4.83	2.36	2.36 - 4.83
Sistema osteomuscular	Gastrosquisis	9.59	2.45	2.45 - 9.59
	Onfalocele	4.54	4.21	4.21 - 4.54
Defectos extremidades	Deformidad congénita de los pies	7.60	11.52	7.60 - 11.52
	Polidactilia	3.14	11.17	3.14 - 11.17
	Defectos por reducción del miembro superior	1.10	4.68	0.35 - 4.68
	Defectos por reducción del miembro inferior	0.35		
Sistema circulatorio	Coartación de la aorta	0.52	4.15	0.52 - 4.15
	Tetralogía de Fallot	1.64	3.91	1.64 - 3.91
	Transposición de los grandes vasos del ventrículo derecho	0.66	3.56	0.66 - 3.56
Fisura de labio y paladar	Fisura de paladar	4.46	5.81	4.46 - 5.81
	Labio leporino con o sin fisura de paladar	11.72	8.74	8.74 - 11.72
Defectos cromosómicos	Síndrome Down	17.70	25.36	17.70 - 25.36
	Síndrome de Edwards	1.32	6.59	1.32 - 6.59
	Síndrome Patau	0.57	2.42	0.57 - 2.42

¹ Fuente: International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (Icbdsr). South America: ECLAMC, Previous years rates 1974 – 2011. 2014; Página 134

². Fuente: European Surveillance of Congenital Anomalies [online: EUROCAT, Previous years rates 2015 – 2021; Disponible en https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.

Este análisis permitirá identificar el comportamiento del país para cada uno de los defectos priorizados con respecto al comportamiento latinoamericano y europeo, como insumo para el desarrollo de acciones de manera oportuna.

Paso 3. Media de casos históricos notificados al sistema de vigilancia

Para el análisis de los comportamientos inusuales a nivel departamental/distrital y municipal cuando se identifique más de 30 casos se propone el uso del método de Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) del Center for Disease Control and Prevention (CDC) y para departamentos/distritos o municipios que se identifique menos de 30 casos se realice la distribución de probabilidades de Poisson para detectar los comportamientos inusuales a nivel departamental/distrital y municipal con cambios estadísticamente significativos (no debidos al azar) entre lo esperado y lo observado con un valor de significancia $<0,05$ ($p<0,05$).

El **valor esperado** corresponde a la media de casos notificados en las 52 semanas epidemiológicas de los tres años previos al estudio. Se debe establecer para cada defecto congénito priorizado (Columna B – Tabla 1) por lugar de residencia.

El **valor observado** corresponde al número de casos de la semana en estudio más las 51 semanas epidemiológicas anteriores. Se debe establecer para cada defecto congénito priorizado (Columna B – Tabla 1) por lugar de residencia.

Para el cálculo del **valor de Poisson** se utilizará la formula POISSON.DIST en donde se requiere la información del valor observado y el valor esperado del evento en el municipio correspondiente y en el periodo de tiempo en estudio.

Con los resultados obtenidos, se considera un conglomerado de defecto congénito en los siguientes escenarios:

- Distritos o municipios en donde el número de casos observados sea superior al número de casos esperados y se obtenga un valor de Poisson menor de 0,05.
- Distritos o municipios en donde el número de casos esperados sea igual a cero y el número de casos observados sea mayor o igual a dos.

Este tipo de análisis estadístico periódico de la información de forma regular y sistemática permite detectar cualquier aumento previamente no reconocido en la frecuencia de los defectos congénitos que pueda requerir medidas de intervención en salud pública. Para la vigilancia de los defectos congénitos se establece su realización por periodo epidemiológico.

#OrgullosamenteINS

Paso 4. Identificación de conglomerados espaciales

Un conglomerado espacial es el agrupamiento inusual de casos en un espacio territorial muy circunscrito, para visualizar nuevos patrones y relaciones geográficas de conglomerado de defectos congénitos priorizados se mapearán los municipios en donde se identificó un **comportamiento inusual** en el periodo en estudio.

Se considerarán conglomerados espaciales aquellos casos en donde se involucren dos o más municipios contiguos con comportamiento inusuales.

Paso 5. Generación de alertas y acciones en salud pública

La generación de alertas ante la detección de comportamientos inesperados de los eventos de interés en salud pública es uno de los propósitos de la vigilancia, como insumo para el desarrollo de acciones de manera oportuna y rápida (17).

Con respecto a la identificación de comportamientos inusuales en la notificación frecuente de todos los defectos congénitos por las entidades territoriales se generan alertas hacia los departamentos y distritos con el propósito de intensificar las acciones de mejora y fortalecimiento de la atención preconcepcional, prenatal y del recién nacido vivo y muerto con defectos congénitos hasta el primer año de vida en torno a la prevención, detección temprana, seguimiento y medidas de rehabilitación individuales y colectivas.

En este sentido las recomendaciones se orientan de la siguiente forma:

- Verificación de los casos notificados para el departamento/distrito con el fin de corroborar que todos los casos notificados cumplan con la definición de caso establecido.
- Convocar a Sala de Análisis de Riesgo con actores implicados para generación de plan de acción ante alerta identificada.
- Garantizar procesos de atención integral (diagnóstico, tratamiento y rehabilitación) de los casos notificados al sistema que son responsabilidad de las direcciones municipales, distritales de salud y de las EAPB responsables de la atención, con la participación de las IPS involucradas en el proceso de atención de los casos analizados
- Fortalecer los programas de asesoría preconcepcional y de atención prenatal para la prevención y detección temprana.

#OrgullosamenteINS

- Desarrollar investigación en salud pública que contribuya en la comprensión del aumento de la prevalencia, su posible etiología y factores relacionados.
- Identificar factores de riesgo teratógenos infecciosos o no infecciosos que puedan estar relacionados con el comportamiento inusual.

Para los comportamientos inusuales identificados por municipio de acuerdo con la metodología establecida por grupos de defectos congénitos, las acciones en salud pública y las recomendaciones para tener en cuenta se describen a continuación:

Grupo	Defecto congénito	Factores de riesgo identificados en la literatura	Recomendaciones - Acciones en salud pública
Sistema Nervioso Central	Anencefalia Encefalocele Espina bífida	<p>En general para los Defectos del Tubo Neural se reportan por la literatura:</p> <p>Edad mayor o igual a 40 años (18)</p> <p>El nivel socioeconómico bajo, medido por ocupación y educación parental, ha sido encontrado asociado con un riesgo aumentado de tener un hijo con un DTN en algunos estudios (19,20)</p> <p>Los estudios que reportaron una asociación entre DTN y madres más jóvenes pudieran estar reflejando un riesgo aumentado para nivel socioeconómico bajo (21-25).</p> <p>El factor de riesgo más significativo identificado en la actualidad es el ácido fólico (26-28)</p> <p>Específico para Espina Bífida: Edad menor o igual a 19 años y mayor o igual a 40 años (18)</p> <p>Específico para encefalocele: Algunos fármacos pueden aumentar el riesgo de producir encefaloceles, como el ácido</p>	<p>Fortalecer la vigilancia en la atención de gestaciones de mujeres menores a 19 y mayores de 35 años.</p> <p>Fortalecer el uso de suplementos de ácido fólico en el periodo periconceptual.</p> <p>Fortalecer las políticas de salud pública en lo relacionado a implementar estrategias poblacionales de gran impacto como la fortificación con ácido fólico de la harina o del arroz con el objetivo de disminuir la incidencia de defectos de cierre del tubo neural, hecho ya comprobado en otros países.</p> <p>Fortalecer las estrategias de prevención de consumo de medicamentos durante el embarazo como el ácido valproico, insulina, salicilatos.</p> <p>Fortalecer las estrategias de prevención de embarazo en adolescente considerado un factor de riesgo sumado a su posible relación con un nivel socioeconómico bajo.</p>

#OrgullosamenteINS

Grupo	Defecto congénito	Factores de riesgo identificados en la literatura	Recomendaciones - Acciones en salud pública
		<p>valproico consumido durante la gestación. Otros factores considerados de riesgo incluyen a la irradiación durante la gestación, exceso o deficiencia de vitamina A, administración de insulina, salicilatos, hipertermia y diabetes materna (29-31).</p>	
	Hidrocefalia	<p>Se considera que puede ser causada por una compleja interacción entre factores genéticos e influencias ambientales durante el desarrollo del feto, adicionalmente puede estar asociada a otros defectos del sistema nervioso central.</p> <p>Dentro de los medicamentos, químicos, medios y agentes físicos, teratogénicos y embriotóxicos que causan hidrocefalia y otros defectos del sistema nervioso central reportados por la literatura se encuentran:</p> <p>Aminoptein, Metrotexate, Antituberculosos, Coumarin y derivados, Ácido retinoico, Trimetoprim, Warfarina, Trimethadione y Paramethadione, Toxoplasmosis, Varicela-Zoster, Encefalitis Equina Venezolana. (32)</p>	<p>Fortalecer las estrategias de prevención de consumo de medicamentos durante el embarazo.</p> <p>Fortalecer la vigilancia en la atención de gestaciones de mujeres realizando tamizaje para TORCH con oportunidad y seguimiento estricto para aquellas con resultados positivos.</p>
	Holoprosencefalía	<p>Su etiología es heterogénea y se han descrito como factores de riesgo asociados a diabetes insulino-dependiente (33) y el alcoholismo materno (34) con un riesgo que se acumula con el tabaquismo (35).</p>	<p>Fortalecer las estrategias de prevención sobre el consumo de alcohol y cigarrillo.</p> <p>Fortalecer las estrategias de prevención de consumo de medicamentos durante el embarazo como el ácido retinoico,</p>

#OrgullosamenteINS

Grupo	Defecto congénito	Factores de riesgo identificados en la literatura	Recomendaciones - Acciones en salud pública
		<p>Se ha observado en asociación con la exposición prenatal a fármacos (ácido retinoico, inhibidores de la biosíntesis del colesterol (36) o a infecciones (citomegalovirus) (37, 38), toxoplasma (39,40), rubéola (40,41).</p>	<p>inhibidores de la biosíntesis del colesterol.</p> <p>Fortalecer la vigilancia en la atención de gestaciones de mujeres diabéticas insulinodependientes.</p> <p>Fortalecer la vigilancia en la atención de gestaciones de mujeres realizando tamizaje para TORCH con oportunidad y seguimiento estricto para aquellas con resultados positivos.</p>
	Microcefalia	<p>Dentro de los factores de riesgo que reporta la literatura para Microcefalia se encuentran:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus (42-45) Epilepsia (No está claro si es la enfermedad o los medicamentos con los que se trata, los responsables de las anomalías, por lo que se debe tener cuidado al elegir el tratamiento. (42) Consumo de alcohol y drogas (46,47) Exposición a radiaciones (48,49) Infección por toxoplasmosis (50) Infección por Zika (53,54) 	<p>Fortalecer la vigilancia en la atención de gestaciones de mujeres diabéticas.</p> <p>Fortalecer las estrategias de prevención de consumo de medicamentos durante el embarazo como los anticonvulsivantes y antiinflamatorios. Las mujeres epilépticas que se embarazan deben ser tratadas, en lo posible, con un solo medicamento y con las dosis más bajas posibles, con el fin de disminuir al máximo los riesgos, especialmente en el primer trimestre del embarazo. El fenobarbital es la droga que comparativamente presenta el riesgo más bajo. (51,52)</p> <p>Fortalecer las estrategias de prevención sobre el consumo de alcohol y cigarrillo.</p> <p>Fortalecer la difusión de las medidas de higiene, para evitar el contagio de las embarazadas con toxoplasma. Durante los controles médicos prenatales, realizar estudios seriados, con serología para el toxoplasma, en las mujeres en riesgo, efectuando tratamiento preventivo si hay seroconversión</p>

#OrgullosamenteINS

Grupo	Defecto congénito	Factores de riesgo identificados en la literatura	Recomendaciones - Acciones en salud pública
Sistema osteomuscular	Gastrosquisis	<p>Consumo de alcohol, drogas (cocaína, marihuana) y alcohol.</p> <p>Bajo índice de masa corporal</p> <p>Infecciones genitourinarias (55,56)</p> <p>Consumo de algunos medicamentos como anticonvulsivantes, antiácidos y hormonas sexuales el uso de analgésicos como el acetaminofén, el ibuprofeno y la aspirina pues estimulan el desarrollo de defectos de la pared abdominal (57)</p> <p>Embarazo adolescente (58)</p>	<p>Fortalecer las estrategias de prevención sobre el consumo de alcohol, drogas, cigarrillo; además de otros factores de riesgo: bajo índice de masa corporal, infecciones genitourinarias, ser primípara) y a factores genéticos durante la gestación.</p> <p>Además de lo anterior, se debe sensibilizar sobre el no consumo de medicamentos durante el embarazo como los anticonvulsivantes (difenilhidantoína, carbamazepina, ácido valproico), antiácidos y hormonas sexuales, el uso de analgésicos como el acetaminofén, el ibuprofeno.</p> <p>Fortalecer las estrategias de prevención de embarazo en adolescente considerado un factor de riesgo para la presencia de este defecto congénito (58).</p> <p>Fortalecer la vigilancia en la atención de gestaciones adolescentes para la prevención y detección temprana para la planificación del parto en un nivel de atención con las técnicas para la corrección del defecto, la oportunidad del tratamiento utilizado y la prevención adecuada de infección y sepsis, junto con un manejo nutricional cuidadoso serán determinantes para obtener resultados satisfactorios (59).</p>
	Onfalocele	<p>Embarazos en mujeres mayores de 35 años (60)</p> <p>Pertenencia étnica afrodescendiente (61)</p>	<p>Fortalecer las estrategias de prevención de embarazo en mujeres mayores de 35 años considerado un factor de riesgo para la presencia de este defecto congénito (60).</p> <p>Fortalecer la vigilancia en la atención de gestaciones de</p>

#OrgullosamenteINS

Grupo	Defecto congénito	Factores de riesgo identificados en la literatura	Recomendaciones - Acciones en salud pública
			mujeres mayores de 35 años y de pertenencia étnica afrocolombiana (61). Se requiere de detección temprana para la planificación del parto en un nivel de atención con las técnicas para la corrección del defecto, la oportunidad del tratamiento utilizado y la prevención adecuada de infección y sepsis, junto con un manejo nutricional cuidadoso serán determinantes para obtener resultados satisfactorios (62).
Defectos extremidades	Deformidad congénita de los pies	La literatura reporta que los factores de riesgo son de gran heterogeneidad (desde lo genético, ambiental y de origen desconocido) junto con factores con potencial de intervención, tales como: diabetes crónica materna, ingesta de bebidas alcohólicas durante el embarazo, exposición prenatal a ácido valproico, a otros anticonvulsivantes, e infecciones maternas (63).	Fortalecer el acceso a la asesoría preconcepcional para la valoración del riesgo genético en el posible desarrollo de defectos congénitos (68).
	Polidactilia		Se requiere de detección temprana para la planificación del parto en un nivel de atención con las técnicas para la corrección del defecto, la oportunidad del tratamiento y atención multidisciplinaria que serán determinantes para obtener resultados satisfactorios (69,70).
	Sindactilia		
	Defectos por reducción del miembro superior e inferior	Es poco lo que se conoce sobre los factores de riesgo de las deformidades en varo, pero han sido asociadas con la exposición a rayos X no abdominales (64).	Fortalecer las estrategias de prevención de embarazo en adolescente considerado un factor de riesgo para la presencia de estos defectos congénitos (71).

#OrgullosamenteINS

Grupo	Defecto congénito	Factores de riesgo identificados en la literatura	Recomendaciones - Acciones en salud pública
Sistema circulatorio	Osteocondrodisplasia con defecto del crecimiento de los huesos largos y de la columna vertebral	La polidactilia es heterogénea, se ha encontrado asociada con ancestros negros, en mayor frecuencia que en otros grupos étnicos, con consanguinidad de los padres y en menor proporción por acción de un gen recesivo ligado a X (65). En diferentes estudios se ha observado una asociación con los antecedentes de otra malformación en la familia, apoyándose así el rol de factores hereditarios en la etiología (66); e igualmente se ha detectado a la diabetes materna como un factor de riesgo de esta anomalía preaxialmente en el pie (67).	
	Osteogénesis imperfecta		
	Coartación de la aorta	En general para todas las anomalías cardíacas se reportan como factores de riesgo el consumo de antialérgicos y, broncodilatadores (72).	
	Tetralogía de Fallot		
	Transposición de los grandes vasos del ventrículo derecho	Enfermedades maternas infecciosas. Rubéola, coxsackievirus, parotiditis epidémica y enterovirus. Enfermedades maternas no infecciosas. Diabetes Mellitus, Fenilcetonuria, Epilepsia, Lupus Eritematoso Sistémico, Hipertensión Arterial y Distiroidismo. Factores químicos. Alcohol, fármacos (Anticonvulsivantes, dextroanfetamina, litio, corticoestoides, ácido acetil salicílico, antinflamatorios no	Fortalecer las estrategias de prevención de consumo de medicamentos durante el embarazo como antialérgicos y broncodilatadores.

#OrgullosamenteINS

Grupo	Defecto congénito	Factores de riesgo identificados en la literatura	Recomendaciones - Acciones en salud pública
		<p>esteroideos, vitamina A y sus derivados, trimetoprim-sulfametoazol, antihipertensivos), sustancias químicas ambientales (Solventes orgánicos, tintes y lacas para cabello, el humo de cocina, monóxido de carbono y productos químicos utilizados para la cloración del agua) y hábito de fumar.</p> <p>Factores físicos (Hipoxia, radiaciones e hipertermia)</p> <p>Carencias nutricionales (Ácido fólico)</p>	
Fisura de labio y paladar	Fisura de paladar	<p>Se ha sugerido que algunos factores ambientales como el tabaquismo y uso de pesticidas (73-75), el alcoholismo materno, así como deficiencias nutricionales maternas (78), especialmente vitamina B6 y folatos, podrían estar involucrados en la etiología de estas anomalías (79-83).</p> <p>También se les ha asociado a factores genéticos (84,85).</p>	<p>Fortalecer las estrategias de prevención sobre el consumo de alcohol y cigarrillo.</p> <p>Fortalecer el uso de suplementos de ácido fólico en el periodo periconcepcional.</p> <p>Fortalecer las políticas de salud pública en lo relacionado a implementar estrategias poblacionales de gran impacto como la fortificación con ácido fólico de la harina o del arroz.</p>
	Labio leporino	<p>La frecuencia de niños con dichas anomalías es mayor en madres epilépticas que toman anticonvulsivantes durante el primer trimestre de embarazo (86,87).</p> <p>Se ha encontrado que hay una asociación notable entre fisuras orales en los niños de madres que trabajan en la manufactura de cueros y zapatos, siendo mayor el riesgo para la fisura de paladar. Además, se ha observado un riesgo significativo de anomalías múltiples en hijos de madres trabajadoras en tinción de</p>	<p>Fortalecer las estrategias de prevención de consumo de medicamentos durante el embarazo como los anticonvulsivantes y antiinflamatorios. Las mujeres epilépticas que se embarazan deben ser tratadas, en lo posible, con un solo medicamento y con las dosis más bajas posibles, con el fin de disminuir al máximo los riesgos, especialmente en el primer trimestre del embarazo. El fenobarbital es la droga que comparativamente presenta el riesgo más bajo. (92,95)</p>
	Fisura del paladar con labio leporino		

#OrgullosamenteINS

Grupo	Defecto congénito	Factores de riesgo identificados en la literatura	Recomendaciones - Acciones en salud pública
		<p>textiles (88). La exposición a éteres glicólicos también ha sido estudiada; existe una asociación particularmente fuerte para labio leporino (89) con altos niveles de exposición.</p> <p>El consumo de alcohol durante la gestación puede ser un factor de riesgo para labio leporino aislado o con paladar hendido, no siendo así con el paladar hendido aisladamente o en los casos de niños con fisuras con defectos múltiples de nacimiento (90).</p> <p>El uso de sustancias anti-inflamatorias en los primeros cuatro meses de embarazo ha sido reportado como factor de riesgo para labio leporino (91).</p> <p>El poseer antecedente de malformaciones familiares también había sido determinado como un factor de riesgo importante tanto para labio leporino como para paladar hendido (91).</p>	<p>Se requiere asesoría genética previa a la planificación de una gestación específicamente para parejas con antecedente de malformaciones congénitas en sus familias.</p> <p>Fortalecer la vigilancia en la atención de gestaciones de mujeres que por su trabajo se encuentran expuestas a sustancias reportadas por la literatura como teratogénicas. De igual forma fortalecer la educación sobre la rigurosidad en el uso de elementos de protección personal en estos casos.</p>
Defectos cromosómicos	Síndrome Down	<p>Edad sobre los 35 años (94). La edad materna avanzada se considera como el principal factor de riesgo del síndrome de Down, lo cual ya se ha observado desde la década de 1930. (95,96). El efecto de la edad materna muestra un incremento en el riesgo de aproximadamente un orden de magnitud entre los años reproductivos tempranos y tardíos (97)</p> <p>Otro factor de riesgo identificado fue el poseer antecedentes de malformaciones familiares.</p>	<p>Fortalecer la vigilancia en la atención de gestaciones de mujeres mayores de 35 años.</p> <p>Se requiere asesoría genética previa a la planificación de una gestación específicamente para parejas con antecedente de malformaciones congénitas en sus familias.</p> <p>Fortalecer la vigilancia en la atención de gestaciones de mujeres diabéticas.</p>

#OrgullosamenteINS

Grupo	Defecto congénito	Factores de riesgo identificados en la literatura	Recomendaciones - Acciones en salud pública
		<p>Esto es particularmente importante cuando el antecedente ha sido una anomalía cromosómica (98).</p> <p>También se ha encontrado que la incidencia del síndrome de Down es más alta en los niños de madres diabéticas (99).</p>	
	Síndrome de Edwards	Es mas frecuente en madres en edad avanzada a partir de los 35 años (99).	
	Síndrome de Patau	La edad no es determinante para esta condición, la cual se condiciona por múltiples aberraciones cromosómicas. Cuando la etiología es debida a traslocaciones puede heredarse si uno de los padres porta un reordenamiento equilibrado del material genético entre el cromosoma 13 y otro cromosoma (100).	

3. REFERENCIAS

- (1) CDC. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. MMWR 2001;50(No. RR-13).
- (2) Teutsch SM, Churchill RE. Principles and practice of public health surveillance. 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press, 2000.
- (3) Martínez Navarro Ferran. De la información a la acción: la vigilancia de la salud pública. Rev. Esp. Salud Pública [Internet]. 2000 Ene [citado 2018 Ene 17]; 74 (mon): 00-00. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272000000600006&lng=es
- (4) Organización Mundial de la Salud. 63.^a Asamblea Mundial de la Salud: WHA63.17. Ginebra-Suiza: Organización Mundial de la Salud. 2010 [citado 2018 febrero 12]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R17-sp.pdf?ua=1&ua=1&ua=1.

#OrgullosamenteINS

- (5) Christianson A, Howson CP, Modell B. Global Report on Birth Defects: The Hidden Toll of Dying and Disabled Children. White Plains, New York. 2006.
- (6) Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva anomalías congénitas. Diciembre de 2020 Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
- (7) Sitkin NA, Ozgediz D, Donkor P, Farmer DL. Congenital Anomalies in Low- and Middle-Income Countries: The Unborn Child of Global Surgery. World J Surg 2015; 39: 36-40. doi:10.1007/s00268-014-2714-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4534777/> Organización Mundial de la Salud. 63 Asamblea Mundial de la Salud A63/10 Punto 11.7 del orden del día provisional 1 abr 2010. [Citado 12 feb 2014]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-sp.pdf
- (8) Organización Panamericana de la Salud. Registros de defectos congénitos se expanden en América Latina. Agosto 2019. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15352:birth-defects-registries-expanding-in-latin-america&Itemid=1926&lang=es
- (9) Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Cuadro 5 Defunciones de menores de un año por grupos de edad y sexo según departamento de residencia de la madre y grupos de causas de defunción (Lista de causas agrupadas 6/67 CIE 10 DE OPS). 2023. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-no-fetales/defunciones-no-fetales-2023>
- (10) Instituto Nacional de Salud. Informe evento Defectos Congénitos 2022. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscar-eventos/Informesdeevento/DEFECTOS%20CONGENITOS%20INFORME%202022.pdf>
- (11) Wynne JW, Harris J, Bentley S, Stierman L. Investigating birth defects clusters: a systematic approach. California Birth Defects Monitoring Program. 1999.
- (12) Williams LJ, Honein MA, Rasmussen SA. Methods for a Public Health Response to Birth Defects Clusters. Teratology 66:S50–S58 (2002).
- (13) Marie GC, Soria JB, Moliner RB, Cardenas AZ, Cañizares PF. Métodos para la vigilancia de eventos en salud. Rev Cubana Hig Epidemiol 2000;38(3):157-66
- (14) Castillo C, Mujica O, Loyola E, Canela J. Módulos de principios de epidemiología para el control de enfermedades (MOPECE). Investigación epidemiológica de campo: aplicación al estudio de brotes. Washington: OPS; 2011. Pág. 12.

#OrgullosamenteINS

(15) ECLAMC - Manual Operacional. Rio de Janeiro. 2009

(16) European Surveillance of Congenital Anomalies [on line: EUROCAT, Previous years rates 2013 – 2019. 2021; Disponible en https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.

(17) Coutin G, Borges J, Batista R, Feal P, Suárez B. Método para el análisis del comportamiento observado de enfermedades seleccionadas con relación al comportamiento histórico. Unidad de Análisis y Tendencias en Salud. 1999; 4 (5). ISSN 1028-4362.

(18) Vieira Alexandre R., Castillo Taucher Silvia. Influence of maternal age on the risk for neural tube defects, a meta analysis. Rev. méd. Chile [Internet]. 2005 Ene [citado 2018 Mayo 10]; 133(1): 62-70. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000100008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000100008>.

(19) STRASSBURG MA, GREENLAND S, PORTIGAL LD, SEVER LE. A population-based case-control study of anencephalus and spina bifida in a low-risk area. Dev Med Child Neurol 1983; 25: 632-41.

(20) CANFIELD MA, ANNEGERS JF, BRENDER JD, COOPER SP, GREENBERG F. Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas (I & II). Am J Epidemiol 1996; 143: 1-24

(21) FRÉZAL J, KELLEY J, GUILLEMOT ML, LAMY M. Anencephaly in France. Am J Hum Genet 1964; 16: 336-50.

(22) FEDRICK J. Anencephalus: variation with maternal age, parity, social class and region in England, Scotland and Wales. Ann Hum Genet 1970; 34: 31-8.

(23) OWEN TJ, HALLIDAY JL, STONE CA. Neural tube defects in Victoria, Australia: potential contributing factors and public health implications. Aust N Z J Public Health 2000; 24: 584-9.

(24) RANKIN J, GLINIANAIA S, BROWN R, RENWICK M. The changing prevalence of neural tube defects: a population-based study in the north of England, 1984-96. Paediatr Perin Epidemiol 2000; 14: 104-10.

(25) NAZER JH, LÓPEZ-CAMELO, CASTILLA EE. ECLAMC: estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latinoamérica. Rev Méd Chile 2001; 129: 531-9

#OrgullosamenteINS

- (26) MRC VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP. Prevention of neural tube defects. *Lancet* 1991; 338:131-137.
- (27) HONEIN MA, PAULOZZI LJ, MATHEWS TJ, ERICKSON JD, WONG LYC. Impact of folic acid fortification of the food supply on the occurrence of neural tube defects. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2981-6.
- (28) CASTILLA EE, ORIOLI IM, LOPEZ-CAMELO JS, DUTRA MDA G, NAZER-HERRERA J; LATIN AMERICAN COLLABORATIVE STUDY OF CONGENITAL MALFORMATIONS (ECLAMC). Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 123-8
- (29) Encefalocele Cervicale di Chiara Cilia (4 aprile2001). www.ilfeto.it/articoli/encefalocele_cervicale9-3-01.htm
- (30) Aznara PE, Palacio ZL, Salazar SL. Encefalocele nasoetmoidal. *Acta Ped Méx.* 2001; 22:58-62.
- (31) Kaminker C, Obregón M. Etiología de los defectos congénitos. En: Meneghelli J, Fanta E, Paris E, Puga T, eds. *Pediatría*. 5º Ed. Buenos Aires: Panamericana; 1997.p.1996-2014.
- (32) Guía de práctica clínica. Diagnóstico y manejo de la hidrocefalia congénita y adquirida en menores de 1 año de edad. México: Secretaría de Salud. 2011
- (33) Barr M Jr, Hanson JW, et al. Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1983; 102:565-84
- (34) Dubourg C, Bendavid C, et al. Holoprosencephaly. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007:8.
- (35) Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ: Risk factors for cytogenetically normal holoprosencephaly in California: a population-based case-control study. *Am J Med Genet.* 2000, 90 (4): 320-325. 10.1002/(SICI)1096-8628(20000214)90:4<320::AID-AJMG11>3.0.CO;2-8.
- (36) Repetto M, Maziere JC, Citadelle D, Dupuis R, Meier M, Biade S, Quiec D, Roux C: Teratogenic effect of the cholesterol synthesis inhibitor AY 9944 on rat embryos in vitro. *Teratology.* 1990, 42 (6): 611-618. 10.1002/tera.1420420605.
- (37) Frenkel LD, Gaur S, Tsolia M, Scudder R, Howell R, Kesarwala H: Cytomegalovirus infection in children with AIDS. *Rev Infect Dis.* 1990, 12 Suppl 7: S820-6.

#OrgullosamenteINS

- (38) Byrne PJ, Silver MM, Gilbert JM, Cadera W, Tanswell AK: Cyclopia and congenital cytomegalovirus infection. *Am J Med Genet.* 1987; 28 (1): 61-65. 10.1002/ajmg.1320280110.
- (39) Lison MP, Armbrust-Figueiredo J, Mega D: [Arhinencephalia: considerations apropos of a case diagnosed during life]. *Acta Neurol Psychiatr Belg.* 1967; 67 (1): 25-36.
- (40) Castel Y, Riviere D, Toudic L, Nouaille Y, L'Henoret J, Duparcmeur H, Leroy JP, Balouet G: [Two cases of cyclopia]. *Ann Pediatr (Paris).* 1976; 23 (10): 647-651.
- (41) Probst C: [Cerebral edema: neurosurgical aspects of pathological, diagnostic and therapeutic problems (author's transl)]. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1976; 65 (31): 948-956.
- (42) Ordóñez MP, Nazer J, Aguilera A, Cifuentes L. Malformaciones congénitas y patología crónica de la madre. *Estudio ECLAMC. Rev Méd Chile* 2003; 131: 404-11.
- (43) Cifuentes L, Nazer J, Catalán J, Cifuentes L. Malformaciones congénitas. Un modelo predictivo basado en factores de riesgo. *Rev Méd Chile* 1989; 117: 611-7.
- (44) Nazer J, Aravena T, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en Chile. Un problema emergente (período 1995-1999). *Rev Méd Chile* 2001; 129: 895-904.
- (45) Nazer J, Ramírez R. Malformaciones congénitas en los hijos de madres diabéticas. *Rev Méd Chile* 2000; 118: 1045-52.
- (46) Hannigan JH. Effects of prenatal exposure to alcohol plus caffeine in rats. Pregnancy outcome and early fetal development. *Alcoholism-Clin Exper Res* 1995; 19: 238-46.
- (47) Spohr H-L, Willms J, Esteinhausen H-C. Prenatal alcohol exposure and long term developmental consequences. *Lancet* 1993; 341: 907-10.
- (48) Schull WJ, Shimizu Y, Kato H. Hiroshima and Nagasaki: new doses, risks and their implications. *Health Phys* 1990; 59: 69-75.
- (49) Yamazaki JN, Schull WJ. Perinatal loss and neurological abnormalities among children of the atomic bomb: Nagasaki and Hiroshima revisited 1949 to 1989. *JAMA* 1990; 264: 605-9
- (50) Daffos F, Mirlesse V, Hohlfeld P, Jacquemard F, Thulliez P, Forestier F. Toxoplasmosis in pregnancy. *Lancet* 1994; 344: 541.
- (51) Kaneko S, Kondo T. Antiepileptic agents and birth defects: incidence, mechanisms and prevention. *CNS Drugs* 1995; 3: 41-55.

#OrgullosamenteINS

- (52) Kallén B, Robert Y, Castilla E, Mastroiacovo P, Martínez-Frías ML, Cocchi G. Anticonvulsant drugs and malformations: is there a drug specificity? *Eur J Epidemiol* 1989; 5:31-6.
- (53) Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WT, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. *Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR)* 2016; 65:242-247. DOI: <http://dx.doi.org/10.16/mmwr.mm6509e2>
- (54) Cuevas EL, Tong VT, Rozo N, et al. Preliminary Report of Microcephaly Potentially Associated with Zika Virus Infection During Pregnancy - Colombia, January-November 2016. *Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR)* 2016; 65:1409-1413. DOI: <http://dx.doi.org/10.16/mmwr.mm6549e1>
- (55) Ramos Alberto, Mata Dulce, Limardo Lourdes, Smaili Said, Palmero María, Trejo Ezequiel. Onfalocele y gastrosquisis en la Maternidad "Concepción Palacios" 1995 - 1999. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2001 Sep; 61 (4): 223-228.
- (56) Contreras-Amoroch M, Cuevas-Villamizar J, Zárate L. Embarazo adolescente y aparición de defectos de pared abdominal Gastrosquisis vs. onfalocele. *CIRUPED*. 2016; 6 (1): 12-20.
- (57) Contreras-Amoroch M, Cuevas-Villamizar J, Zárate L. Embarazo adolescente y aparición de defectos de pared abdominal Gastrosquisis vs. onfalocele. *CIRUPED*. 2016; 6 (1): 12-20.
- (58) Ramos Alberto, Mata Dulce, Limardo Lourdes, Smaili Said, Palmero María, Trejo Ezequiel. Onfalocele y gastrosquisis en la Maternidad "Concepción Palacios" 1995 - 1999. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2001 Sep; 61 (4): 223-228.
- (59) Ramos Alberto, Mata Dulce, Limardo Lourdes, Smaili Said, Palmero María, Trejo Ezequiel. Onfalocele y gastrosquisis en la Maternidad "Concepción Palacios" 1995 - 1999. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2001 Sep; 61 (4): 223-228.
- (60) Contreras-Amoroch M, Cuevas-Villamizar J, Zárate L. Embarazo adolescente y aparición de defectos de pared abdominal Gastrosquisis vs. onfalocele. *CIRUPED*. 2016; 6 (1): 12-20.
- (61) Contreras-Amoroch M, Cuevas-Villamizar J, Zárate L. Embarazo adolescente y aparición de defectos de pared abdominal Gastrosquisis vs. onfalocele. *CIRUPED*. 2016; 6 (1): 12-20.
- (62) Ramos Alberto, Mata Dulce, Limardo Lourdes, Smaili Said, Palmero María, Trejo Ezequiel. Onfalocele y gastrosquisis en la Maternidad "Concepción Palacios" 1995 - 1999. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2001 Sep; 61 (4): 223-228.

#OrgullosamenteINS

- (63) Martínez-Frías ML, Bermejo E, Paisán L, Blanco M, Félix V, et al. Niños con reducción de extremidades en una población de 25.193 recién nacidos malformados: Causas reconocidas. An Esp Pediatr 1998; 48:49-53
- (64) Lopez-Camelo JS, Orioli IM. Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints of causality. Genet Epidemiol;996.13(5):469-481.
- (65) Lopez-Camelo JS, Orioli IM. Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints of causality. Genet Epidemiol;996.13(5):469-481.
- (66) Perez-Molina JJ, Alfaro-Alfaro N, López-Zermenio MC, García-Calderón MA. Polydactyly in 26.670 consecutive births. The clinical characteristics, prevalence and risk factors. Bol Med Hosp Infant Mex;1993.50(11): 803-808.
- (67) Martínez-Frías ML, Bermejo E, Cereijo A. Preaxial polydactyly of feet in infants of diabetic mothers: epidemiological test of a clinical hypothesis. Am J Med Genet; 1992. 42(5): 643-646.
- (68) Calderón M, Rojas R, Calzada M, González R. Acondroplasia. Reporte de un caso. REVCOG 2010; 15:(1):30-32
- (69) Sánchez O, Brito-Arreaza A, Alvarez-Arratia MC, Ramirez N. Prevalencia de Displasias Esqueléticas en Recién Nacidos en el Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar. Venezuela. Período 1978-1990. Invest Clln. 1991; 32 (2): 67 - 76.
- (70) Trotter T, Hall J, Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Achondroplasia. PEDIATRICS. 2005; 116 (3): 771-11615.
- (71) Paredez G, Huicochea J, Bernabé M, Cárdenas A, Aráujo M. Anomalías congénitas de extremidades: una revisión útil para la consulta diaria. Difusión de la ciencia. 2015; 3 (4): 182-187.
- (72) Quiesser-Luft A, Eggers I, Stoltz G, Kieninger-Baum D, Schlaefer K. Serial examination of 20.248 newborn fetuses and infants: correlations between drug exposure and major malformations. Am J Med Genet;1996.63(1): 268-276.
- (73) Lammer E, Shaw GM, Iovannisei D, Van Waes J, Finnel RH. Maternal smoking and risk of orofacial clefts. Epi Maternal smoking and risk of orofacial clefts. Epidemiology 2004; 15: 150-6.
- (74) Jackson RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. Epidemiology 1999; 10: 60-6.

#OrgullosamenteINS

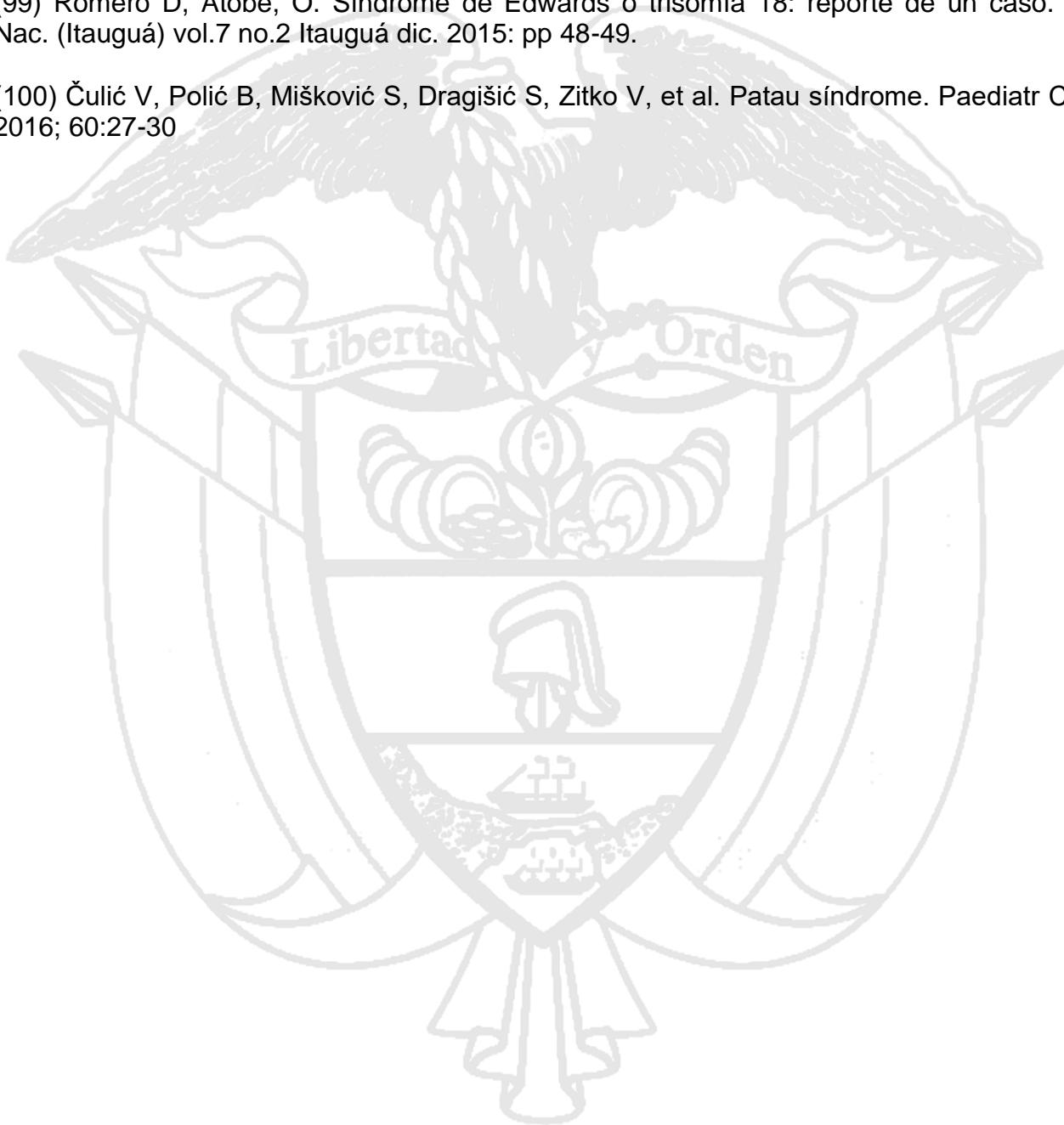
- (75) Rull R, Ritz b, Shaw GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. Am J Epidemiology 2006; 163: 743-53.
- (76) Carinci F, Rullo R, Farina A, Morano D, Festa VM, Mazzarella N, et al. Nonsyndromic orofacial clefts in Southern Italy: pattern analysis according to gender, maternal history of maternal smoking, folic acid intake and familial diabetes. J Craniomaxillofac Surg 2005; 33: 91-4
- (77) Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA. Maternal nutrient intakes and risk of orofacial clefts. Epidemiology 2006; 17: 285-91.
- (78) Shaw GM, Lamer E, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. Lancet 1995; 346: 393-6.
- (79) Warkany J, Nelson RC, Schrahenbergern E. Congenital malformation induced in rats by maternal nutritional deficiency. Am J Dis Child 1943; 65: 882-94
- (80) Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Wyatt PR, Cole D. Association between folic acid fortification and congenital orofacial clefts. J Pediatr 2003; 143: 805-7.
- (81) Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA. Casecontrol study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. Am J Epidemiol 1996; 143:1229-34.
- (82) Rouget F, Monfort C, Bahuau M. Periconceptional folates and the prevention of oral clefts: role of dietary intakes in France. Rev Epidemiol Sante Publique 2005; 53: 351-60
- (83) Bender PL. Genetics of cleft lip and palate. J Pediatr Nurs 2000; 15: 242-9.
- (84) Padmanabham R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. Congenit Anom 2006; 46: 55-67.
- (85) Queisser-Luft A, Eggers I, Stoltz G, Kieninger-Baum D, Schlaefer K. Serial examination of 20,248 newborn fetuses and infants: correlations between drug exposure and major malformations. Am J Med Genet;1996.63(1): 268-276.
- (86) Kalter H, Warkany J. Congenital malformations (second of two parts). N Engl J Med. 1983; 308(9):491-497.

#OrgullosamenteINS

- (87) Bianchi F, Cianciulli D, Pierini A, Seniori Constantini A. Congenital malformations and maternal occupation: a registry based case-control study. *Occup Environ Med*: 1997. 54(4): 223-228.
- (88) Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ayme S, Bianchi F, Calzolari E, et al. Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Occupational exposure and congenital malformations working group. Epidemiology*; 1997.8 (4): 355-363.
- (89) Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology*;1996. 54(1): 27-33.
- (90) Loffredo L de C, De Souza JM, Yunes J, Freitas JA, Sipri WC. Cleft lip and palate: case-control study. *Rev Saude Publica*;1994.28(3): 213-217.
- (91) Kaneko S, Kondo T. Antiepileptic agents and birth defects: incidence, mechanisms and prevention. *CNS Drugs* 1995; 3: 41-55.
- (92) Kallén B, Robert Y, Castilla E, Mastroiacovo P, Martínez-Frías ML, Cocchi G. Anticonvulsant drugs and malformations: is there a drug specificity? *Eur J Epidemiol* 1989; 5:31-6.
- (93) Vieira Alexandre R., Castillo Taucher Silvia. Influence of maternal age on the risk for neural tube defects, a meta analysis. *Rev. méd. Chile [Internet]*. 2005 Ene [citado 2018 Mayo 10]; 133(1): 62-70. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000100008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000100008>.
- (94) Janerich DT, Polednak AP. Epidemiology of birth defects. *Epidemiol Rev*;1983. 5(1):16-37.
- (95) Jyothy A, Kumar KS, Mallikarjuna GN, Babu Rao V, Uma Devi B, Sujatha M, Reddy PP. Parental age and the origin of extra chromosome 21 in Down syndrome. *J Hum Genet*;2001.46(6):347-50.
- (96) Janerich DT, Polednak AP. Epidemiology of birth defects. *Epidemiol Rev*;1983. 5(1):16-37.
- (97) Uehara S, Yaegashi N, Maeda T, Hoshi N, Fujimoto S, Fujimori K, Yanagida K, Yamanaka M, Hirahara F, Yajima A. Risk of recurrence of fetal chromosomal aberrations: analysis of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, and 45,X in 1,076 Japanese mothers. *J Obstet Gynaecol Res*;1999.25(6):373-9.

#OrgullosamenteINS

- (98) Narchi H, Kulaylat N. High incidence of Down's syndrome in infants of diabetic mothers. Arch Dis Child; 1997;77 (3): 242-244.
- (99) Romero D, Atobe, O. Síndrome de Edwards o trisomía 18: reporte de un caso. Rev. Nac. (Itauguá) vol.7 no.2 Itauguá dic. 2015: pp 48-49.
- (100) Čulić V, Polić B, Mišković S, Dragišić S, Zitko V, et al. Patau síndrome. Paediatr Croat. 2016; 60:27-30



#OrgullosamenteINS