

# Conocimientos de la etiología y los factores de riesgo de los defectos congénitos en pediatría.

## *Knowledge of Pediatricians concerning Causes and Risk Factors for Congenital Disorders.*

Fonseca R, Mir R, Irala S, Navarro E, Ortigosa M, Céspedes E, Caballero Bareiro C.<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Los defectos congénitos son anomalías morfológicas o funcionales, de causa genética y/o ambiental, pre o post concepcional, que afectan entre el 2 – 5 % de los nacimientos; constituyen la segunda causa de mortalidad infantil en América del Sur. En nuestro país ocupa el cuarto lugar en menores de un año. El 15% de las gestaciones concluyen como abortos espontáneos; de estas, el 80% presenta un embrión con defectos. La mitad de los casos pueden prevenirse, ello implica un principio de responsabilidad moral para la sociedad, agravado en la clase médica. La mayoría de los centros públicos carecen de la colaboración de un especialista en genética, recayendo en el pediatra la responsabilidad de las primeras e importantes orientaciones sobre el defecto congénito constatado en el paciente. **Objetivos:** Determinar el grado de conocimiento de los pediatras en relación a la etiología, factores de riesgo y formas de prevención de los defectos congénitos. **Material y Métodos:** Estudio de diseño prospectivo observacional descriptivo, con muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se interrogó a 117 médicos de 3 centros públicos con programa de formación de especialistas en pediatría, con un cuestionario voluntario, individual y anónimo constituido por 54 preguntas, de las cuales 51 evaluaban el nivel de conocimiento sobre el tema. **Resultados:** De los 117 médicos encuestados: 47% (n: 55) eran residentes, 48% (n: 56) pediatras, 4,2% neonatólogos (n:5), 0,8% médicos de familia (n:1). La proporción de respuestas correctas fue de 35/51 (68,6%). El 28,2% (n: 33) conoce la influencia de los defectos congénitos en la mortalidad infantil, el 44,4% (n: 52) la desconoce. La talidomida y las tetraciclinas fueron reconocidas como agentes teratogénicos por más del 80% de los encuestados, menos del 50% reconoció la acción teratogénica de la vitamina A, del ácido valproico y del enalapril. Más del 80% reconoció como agente no teratogénico al ácido fólico, al paracetamol y a la amoxicilina. El 80% indicó que no hay una dosis segura de ingesta alcohólica. Más del 80% identificó como factores de riesgo la consanguinidad, hijo previo malformado y la edad materna. El 56% y el 83%

reconocieron inequívocamente la edad paterna y el tabaquismo materno como factores de riesgo respectivamente. El 95,7% reconoció la aparición del Síndrome de Down como relacionado a la edad materna, pero menos del 50% identificó a las Trisomías 13 y 18 asociadas a este mismo factor. El 21,4% indicó correctamente la incidencia de Síndrome de Down en mujeres mayores de 35 años. Más del 80% indicó correctamente la determinación del Sx. De Down y el Sx. De Turner por cariotipo fetal. El 94,8% determinó correctamente que las malformaciones de tubo neural pueden prevenirse con la ingesta de ácido fólico y el 75,2% respondió correctamente el momento de administración del mismo. El 9,4% indicó que se realiza la orientación genética previa al alta del paciente. **Conclusión:** Existe desconocimiento sobre la influencia de los defectos congénitos en la mortalidad infantil en nuestro país, así como la incidencia de Síndrome de Down en niños de mujeres mayores de 35 años. El conocimiento de los encuestados resultó aceptable en relación a la etiología y los factores de riesgo y satisfactorio en relación a la prevención de defectos congénitos.

**Palabras claves:** anomalías congénitas/etiología/prevención, factores de riesgo.

### ABSTRACT:

**Introduction:** Congenital disorders are morphological or functional anomalies of genetic or environmental origin and which may pre- or post-date conception. They affect from 2% to 5% of births, and are the second most common cause of infant mortality in South America. In Paraguay they are the fourth leading cause of death for infants of less than 1 year of age. Spontaneous abortion occurs in 15% of pregnancies; of these 80% are of embryos with abnormalities. Since half of these cases could be prevented, society, and the medical community especially, bear moral responsibility in the matter. Most public facilities lack the assistance of a genetic specialist, and therefore responsibility for the important initial guidance concerning any congenital disorder detected falls on the pediatrician. **Objectives:** To determine the state of

---

1. Departamento de Neonatología. Centro Materno Infantil. Hospital de Clínicas, San Lorenzo. Paraguay.

knowledge of pediatricians concerning causes, risk factors, and preventative measures for congenital disorders. **Material and Methods:** A prospective observational and descriptive study with a non-probabilistic sample of consecutive cases. We used a form with 54 questions, 51 of them on congenital disorders, to voluntarily and anonymously survey 117 physicians in 3 public facilities that train pediatric specialists. **Results:** Of the 117 physicians surveyed, 47% (n: 55) were residents, 48% (n: 56) pediatricians, 4.2% (n: 5) neonatologists, and 0.8% (n: 1) family practitioners. An average of 35/51 (68.6%) of answers were correct. A total of 28.2% (n: 33) knew the effect of congenital disorders on the infant mortality rate, while 44.4% (n: 52) did not. More than 80% of those surveyed recognized thalidomide and the tetracyclines as teratogenic agents, but less than 50% knew of the teratogenic action of vitamin A, valproic acid, or enalapril. More than 80% correctly identified folic acid, paracetamol (acetaminophen), and amoxicillin as non-teratogenic. That no safe amount of alcohol consumption exists was sustained by 80%. More than 80% identified consanguinity, maternal age, and a previous malformed child as risk factors. Paternal age and tobacco use by the mother were also unequivocally recognized as risk factors. Down's syndrome was recognized as related to maternal age by 95.7%, but less than 50% identified trisomy 13 or 18 as being associated with it. The incidence of Down's syndrome in women over age 35 was correctly identified by 21.4%. More than 80% correctly identified how to determine Down's and Turner's syndrome by fetal karyotyping. That malformation of the neural tube can be prevented by intake of folic acid was correctly supported by 94.8%, while 75.2% correctly identified when it should be administered. Only 9.4% reported providing genetic counseling to patients before discharge. **Conclusion:** A lack of knowledge exists concerning the influence of congenital disorders on infant mortality in Paraguay and of the incidence of Down's syndrome in children of women over age 35. Those surveyed showed acceptable levels of knowledge concerning the causes and risk factors for congenital disorders, and satisfactory knowledge concerning their prevention.

**Key words:** congenital abnormalities, etiology, congenital disorders, prevention, risk factors

## INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas han adquirido en los últimos años un rol importante en la morbimortalidad humana, especialmente en el primer año de vida, considerando la reducción de la mortalidad infantil, que en distintas medidas, se ha registrado en los países de la región <sup>(1)</sup>. La variación del índice de mortalidad es atribuible a diversos motivos; y así como se ha modificado este índice también las causas de muerte han cambiado; mientras en las décadas de los años 60 y 70 las muertes se atribuían fundamentalmente a enfermedades asociadas a la desnutrición y a enfermedades transmisibles, a partir de los 80, comienzan a adquirir importancia otras causas de muerte como las afecciones asociadas al periodo perinatal, especialmente las asociadas al bajo peso al nacer y las malformaciones

congénitas y cromosopatías <sup>(2)</sup>. Es así que las malformaciones congénitas constituyen la segunda causa de mortalidad infantil en varios países de América del Sur; y han desplazado a la prematuridad como la primera causa de mortalidad perinatal en países del primer mundo como EEUU; en nuestro país en donde el índice de mortalidad infantil registrado es de 18,8 por cada 1000 nacidos vivos, ocupa el cuarto lugar como causa de muerte infantil en menores de un año <sup>(3-8)</sup>.

Los defectos congénitos se definen como anomalías morfológicas o funcionales, presentes al nacimiento, de causa genética y/o ambiental, pre o post concepcional, que afectan entre el 2-5 % de los nacimientos; y se estima que el 50% de los mismos podrían haber sido prevenidos <sup>(1, 2, 9, 10)</sup>.

Se conoce además, que al menos el 15% de las gestaciones clínicamente reconocidas concluyen como aborto espontáneo antes de las 12 semanas de gestación; de estas, el 80% presenta un embrión con severos defectos estructurales. El 50% de los abortos espontáneos se debe a un desequilibrio cromosómico <sup>(11,12)</sup>.

Las afecciones genéticas pueden ser: anomalías cromosómicas, enfermedades monogénicas o mendelianas (autónomas o ligadas al cromosoma x), enfermedades con herencia no clásica (impronta genómica, herencia mitocondrial) y/o enfermedades con herencia multifactorial (interacción entre factores genéticos y ambientales) <sup>(1,10-12)</sup>.

La medicina actual se ha enriquecido gracias al aporte de numerosas disciplinas relacionadas a la genética, asimismo en los últimos años se han desarrollado nuevas herramientas diagnósticas provenientes de esta disciplina médica, como los métodos de diagnósticos prenatales y las pesquisas prenatales y neonatales; considerando estos avances queda por evaluar si en la formación médica y en la de especialistas impartida en nuestro país, es adecuada la instrucción sobre genética, que en la Facultad de Medicina esta incluida dentro del programa de las cátedras de Fisiología y Patología, y en los programas de formación de especialistas de las cátedras de Pediatría y Ginecología <sup>(4,13)</sup>.

Como la mitad de los casos de defectos congénitos pueden prevenirse, ello implica un principio de responsabilidad moral para la sociedad, mas aún en la clase médica, ya sea por la no difusión de medidas de prevención, sea por iatrogenia o indirectamente en los casos de automedicación <sup>(2,14-16)</sup>.

En atención a los datos mencionados anteriormente, teniendo conocimiento que la mayoría de los centros, principalmente los públicos, de nuestro país, carecen de la colaboración de un especialista en genética, y siendo el pediatra el que finalmente se encuentra por mayor tiempo en contacto con el paciente y sus familiares, recayendo en él la responsabilidad de las primeras e importantes orientaciones sobre el defecto congénito

constatado en el paciente; consideramos la necesidad de la realización del presente trabajo.

## OBJETIVOS

- Determinar el grado de conocimiento de los pediatras en relación a la etiología de los defectos congénitos.
- Determinar el grado de conocimiento de los pediatras en relación a los factores de riesgo para la aparición de defectos congénitos.
- Determinar el grado de conocimiento de los pediatras en relación a las formas de prevención de los defectos congénitos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño:** prospectivo observacional descriptivo.

**Muestreo:** muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

**Población diana:** Pediatras en formación y pediatras con formación en la especialidad concluida.

**Población accesible:** Pediatras en formación y pediatras con formación en la especialidad concluida que desarrollen sus actividades en centros públicos durante el periodo comprendido entre el 16 de junio y 16 de agosto de 2008.

**Criterios de Inclusión:** Pediatras en formación y pediatras con formación en la especialidad concluida que desarrollen sus actividades en centros públicos con programa de formación de especialistas en pediatría.

**Criterios de exclusión:** Pediatras en formación y pediatras con formación en la especialidad concluida que no accedan a completar el cuestionario.

El estudio se realizó previa evaluación y aprobación del protocolo de investigación e instrumento elaborado para la realización del trabajo, por parte del departamento de investigación y/o dirección de cada hospital; los siguientes fueron los centros asistenciales con programa de formación de especialistas incluidos en el estudio: Centro Materno Infantil dependiente del Hospital de Clínicas, Hospital Pediátrico Acosta Ñu y Hospital de Barrio Obrero. En el periodo señalado, entre el 16 de junio y 16 de agosto de 2008, se visitaron los servicios mencionados anteriormente, se interrogó a 117 (ciento diez y siete) médicos (correspondiente al 60% de médicos en función) de estos 3 centros públicos, que desempeñaban sus funciones en las áreas de urgencias, consultorios externos, salas de internación y terapia intensiva, con un cuestionario voluntario, individual y anónimo constituido por 12 puntos que incluían 54 preguntas, de las cuales 51 evaluaban el nivel de conocimiento sobre el tema.

El sistema de evaluación utilizado fue el siguiente: satisfactorio: 80% o más respuestas correctas, bueno:

entre 65 – 79% de respuestas correctas y aceptable: entre 50 – 64% de respuestas correctas.

El cuestionario incluyó, las siguientes variables: especialidad (pediatra, médico de familia, neonatólogo, residente de pediatría); tiempo de ejercer la especialidad (residente, menos de 5 años, entre 5 y 10 años, entre 10 y 15 años, más de 15 años) y factibilidad para el acceso a la interconsulta con especialista en genética. Las variables de estudio que se relacionaron al conocimiento fueron: **1)** impacto de los defectos congénitos en la mortalidad infantil, **2)** factores de riesgo para defectos congénitos (exposición a medicamentos teratogénicos, consumo de alcohol, antecedentes familiares de riesgo, edad materna avanzada, incidencia del síndrome de Down), **3)** patologías detectables en periodo prenatal por determinación del cariotipo fetal, patologías que pueden ser prevenidas por la administración de ácido fólico, y periodo ideal de ingesta del mismo.

Para el procesamiento de los datos, los cuestionarios fueron precodificados previamente a la carga de los mismos en una planilla tipo Excel elaborada para el efecto, y posteriormente analizados utilizando el paquete estadístico Epi-Info versión 3.4.3 2007.

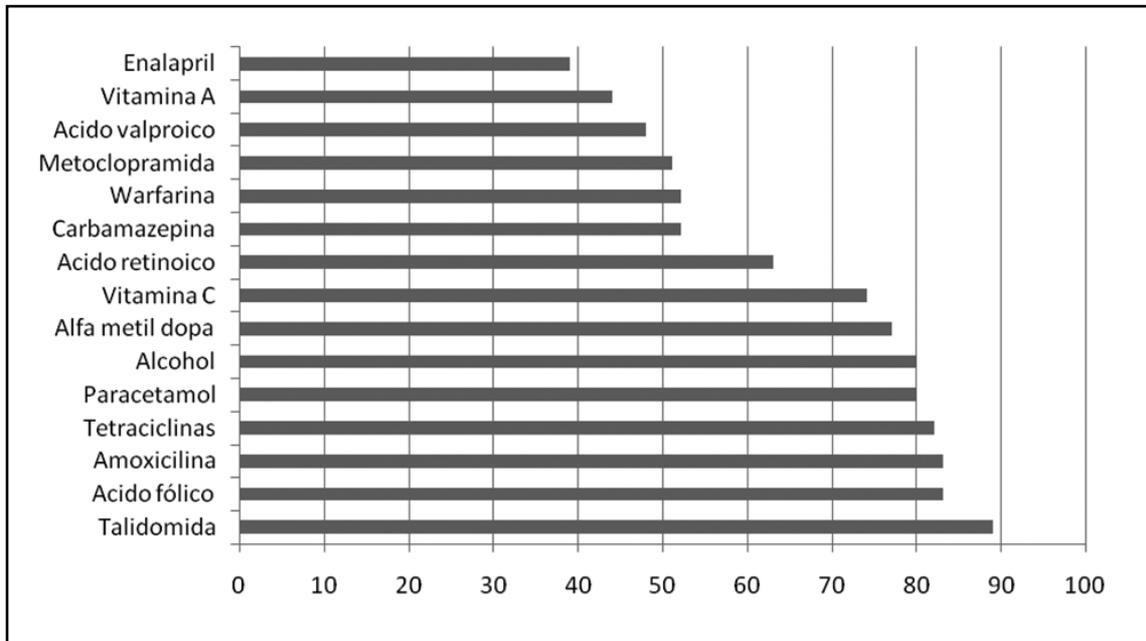
## RESULTADOS

De los 117 médicos encuestados: 47% (n: 55) eran residentes, 48% (n: 56) pediatras, 4.2% neonatólogos (n: 5), 0,8% médicos de familia (n: 1). En relación a los años de ejercer la especialidad 48% (n: 56) eran residentes de pediatría, 16% (n: 19) poseían menos de 5 años de ejercer la especialidad, 21% (n: 25) entre 5 y 10 años, 4% (n: 5) entre 10 y 15 años; y más de 15 años de ejercer la especialidad el 10% (n: 12) de los encuestados. Ante la pregunta relacionada a la obtención de una interconsulta con un genetista: el 40% (n: 47) refiere que al alta los pacientes van con indicación de interconsulta con un genetista, 26% (n: 30) refiere que la interconsulta demora bastante, estas dos opciones combinadas fueron referidas por el 16.2% (n: 19), el 9,4% (n: 11) refieren que los padres reciben orientación genética previa el alta.

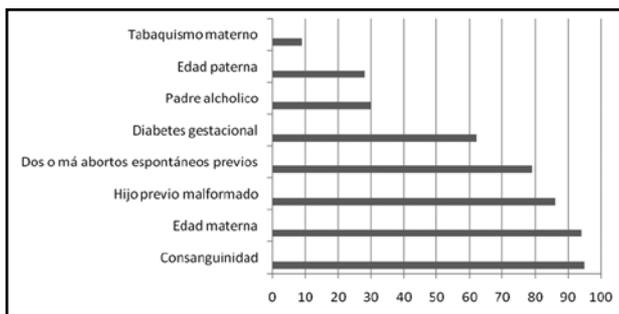
La proporción de respuestas correctas fue de 35/51 (68,6%). El 28,2% (n: 33) conoce la influencia de los defectos congénitos en la mortalidad infantil, el 44,4% (n: 52) la desconoce. La talidomida y las tetraciclinas fueron reconocidas como agentes teratogénicos por más del 80% de los encuestados, menos del 50% reconoció la acción teratogénica de la vitamina A, del ácido valproico y del enalapril. Más del 80% reconoció como agentes no teratogénicos al ácido fólico, al paracetamol y a la amoxicilina (**Figura 1**). El 80% indicó que no hay una dosis segura de ingesta alcohólica. Más del 80% identificó como factores de riesgo la consanguinidad, hijo previo malformado y la edad materna. El 56% y el

83% reconocieron inequívocamente la edad paterna y el tabaquismo materno como factores de riesgo respectivamente para malformaciones congénitas. **(Figura 2)** El 95,7% (n: 112) reconoció la aparición del Síndrome de Down como la relacionada a la edad materna, pero solo el 44% (n: 52) y 43 % (n: 50) identifico a las Trisomías 18 y 13 respectivamente asociadas a este mismo factor. **(Figura 3)** El 21,4% indico correctamente la incidencia de Síndrome de Down en mujeres mayores de 35 años, el 77% (n: 90) respondió inequívocamen-

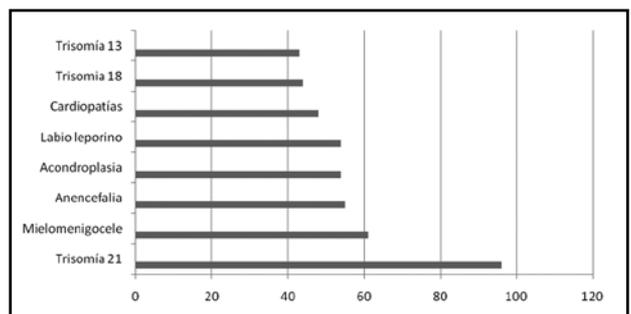
te sobre que el riesgo de una mujer de edad avanzada de tener un hijo con Síndrome de Down es mayor si la pareja es de edad avanzada. **(Figura 4)**. El 94% (n: 110) y el 82% (n: 96) respectivamente indicaron correctamente que por la determinación del cariotipo fetal puede detectarse en forma prenatal el Síndrome de Down y el Síndrome de Turner. El 94,8% determino correctamente que las malformaciones de tubo neural pueden prevenirse con la ingesta de ácido fólico y el 75,2% respondió correctamente el momento de administración del mismo.



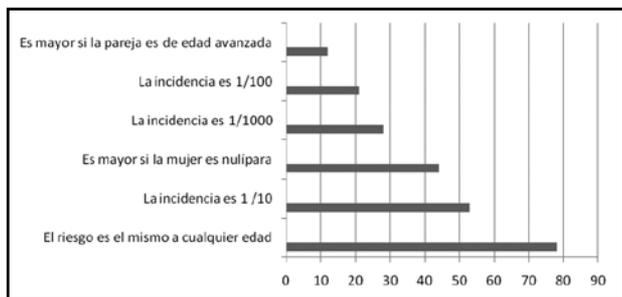
**Figura 1:** Proporción de respuestas correctas en relación a etiología y factores de riesgo para la aparición de malformaciones congénitas. (Expresado en porcentajes)



**Figura 2:** Proporción de respuestas correctas en relación a etiología y factores de riesgo para la aparición de malformaciones congénitas. (Expresado en porcentajes)



**Figura 3:** Proporción de respuestas correctas en relación a la asociación de la edad materna avanzada y la aparición de malformaciones congénitas. (Expresado en porcentajes)



**Figura 4:** Proporción de respuestas correctas en relación a la asociación de la edad materna avanzada y riesgo de tener un hijo con síndrome de Down

## DISCUSIÓN

Si bien en el presente estudio encontró un nivel aceptable de conocimientos sobre genética en los encargados de la atención pediátrica, existen puntos interesantes de destacar: pocos trabajos evalúan el nivel de conocimiento sobre genética en la comunidad médica; y en los encontrados dichos conocimientos varían según el nivel de formación y/o la experiencia que posea cada médico, por lo que se resalta la importancia de la educación continua de los profesionales en el área de genética, ya sea en los cursos de posgrado o en cursos extracurriculares. A nivel nacional se cuenta solo con dos especialistas en genética clínica, lo cual se ve reflejado, al constatarse que solo 9,4% de los encuestados en los tres centros refirió orientación genética previa al alta hospitalaria (4, 13, 17).

De los temas más difundidos por constituirse en factores de riesgo para la aparición de malformaciones congénitas, se obtuvo un alto nivel de respuestas correctas, en las preguntas relacionadas al efecto teratogénico de la talidomida, la falta de una dosis segura de consumo de alcohol, el riesgo asociado al antecedente de consanguinidad, hijo previo malformado y edad materna; así como el efecto beneficioso de la ingesta de ácido fólico (1, 2, 15, 18).

Pero por otro lado hay puntos importantes en los que se constata un conocimiento insuficiente y en otros con un porcentaje de respuestas correctas de apenas alrededor del 50%; que analizaremos a continuación.

En relación a la influencia en la mortalidad infantil de los defectos congénitos; en los países en los que se ha logrado establecer políticas de salud pública adecuadas para controlar las tasas de mortalidad causadas por enfermedades transmisibles y las complicaciones debidas al parto, los defectos congénitos ocupan entre el primer y tercer lugar como causa de mortalidad infantil; en nuestro país, aun poseemos una tasa mortalidad infantil cercana a 20 por 1000 nacidos vivos, debido a la falta de políticas adecuadas en relación a lo mencionado anteriormente, los defectos congénitos ocupan el cuarto lugar como causa de mortalidad, por lo que se puede infe-

rir que constituye una causa importante de mortalidad; en nuestro trabajo solo el 28% respondió correctamente la pregunta relacionada al tema, y el 44% reconoció desconocer el impacto en la mortalidad, por lo tanto es importante insistir dentro de la formación médica de pre y posgrado, de manera que los médicos encargados de la atención de estos pacientes, puedan dar las primeras orientaciones y en forma adecuada a los padres, ya sea sobre prevención primaria o secundaria (3, 5-8).

En relación a la acción teratogénica de medicamentos de uso común, es de gran importancia el conocimiento, considerando dos aspectos; por un lado que la mayor parte de los estudios indican que alrededor del 60-70% de las mujeres ingieren tres o más medicaciones durante el embarazo, y por otro lado que del 50% de los defectos congénitos no se conoce la causa, y de las causas restantes el 20% tienen una causa multifactorial; en el presente trabajo, se encontró un satisfactorio conocimiento en relación a la acción teratogénica de la talidomida y de la tetraciclinas, así como lo relacionado a la no acción teratogénica del ácido fólico, paracetamol y la amoxicilina. En cambio menos del 50% de los encuestados reconoció la acción teratogénica de la vitamina A, cuyos derivados son de uso frecuente en el tratamiento del acné, que en los últimos años se ha prescrito indiscriminadamente en Estados Unidos y Canadá, como tratamiento de primera elección (65% de los casos). La popularidad de este fármaco se ha extendido particularmente para tratar los tipos leves, y más de 50% de los pacientes que reciben el fármaco son mujeres en edad fértil, por la ingesta del fármaco se puede originar en el feto malformaciones craneofaciales y cardíacas, así como alteraciones en el timo y sistema nervioso central; el uso de anticonvulsivantes comunes como el ácido valproico obtuvo igual promedio de respuestas, cuando estos pueden ser causantes de fisura palatina, anomalías cardíacas y genitourinarias. Por otro lado solo un preocupante 38,5% reconoció a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como el enalapril, como agente teratogénico, siendo una de las drogas antihipertensivas de uso más frecuente en la población. El uso de estos fármacos se puede asociar a, hipoplasia pulmonar, alteraciones del desarrollo del cráneo y anomalías cardiovasculares (18-21).

En relación a los antecedentes que constituyen factores de riesgo para la aparición de defectos congénitos, se obtuvieron respuestas óptimas en lo que respecta al antecedente de consanguinidad, hijo previo malformado y edad materna, y la asociación de este último factor, al riesgo de poseer un hijo con síndrome de Down, pero solo alrededor del 40% de los encuestados asocio este mismo factor a la aparición de Trisomía 18 y Trisomía 13, cuando ambos trastornos tienen una reconocida asociación con la edad materna. Por otro lado ha sido erróneamente asociada la edad paterna y el tabaquismo fetal con el riesgo de malformaciones, principalmen-

te con el Síndrome de Down con la edad paterna. Los hijos de madres fumadoras tienen un retardo simétrico del crecimiento (en relación al peso, talla y perímetro cefálico), y se han descrito trastornos conductuales en los mismos, pero la relación con la aparición de defectos congénitos no ha sido aun demostrada <sup>(1,2,13,16,21,22)</sup>.

Por último fue muy auspicioso constatar el conocimiento adecuado de los encuestados en relación a la suplementación con ácido fólico y la patología prevenible con el mismo.

## CONCLUSIONES

Existe desconocimiento sobre la influencia de los defectos congénitos en la mortalidad infantil en nuestro país, así como la incidencia de Síndrome de Down en mujeres mayores de 35 años.

El conocimiento de los encuestados resultó aceptable en relación a la etiología y los factores de riesgo y satisfactorio en relación a la prevención de defectos congénitos.

---

## REFERENCIAS

1. Cortes M. Prevención primaria de las malformaciones congénitas. *Rev Med Clin Condes*. 2007;18(4):338-43.
2. Nazer J. Prevención primaria de los defectos congénitos. *Rev Med Chile*. 2004;132:501-08.
3. Szot J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas: Chile 1985-2001. *Rev Chil Pediatr*. 2004;75(4):347-54.
4. Ascurra M. Medical Genetics in Paraguay. *Community Genetics*. 2004;7:146-49.
5. Perfil de los sistemas de salud: monitoreo y análisis de los procesos de cambio y reforma. Asunción: Dpto. de Bioestadística. Dirección General de Planificación y Evaluación. MSP y BS; 2008. Disponible en: [www.mspbs.gov.py/archivos/varios/documentos/Perfil\\_Sistema\\_Salud-Paraguay\\_2008](http://www.mspbs.gov.py/archivos/varios/documentos/Perfil_Sistema_Salud-Paraguay_2008)
6. World Health Organization. Fortalecimiento de los sistemas de salud de América latina y el Caribe. Geneva: World Health Organization; 2008. Disponible en: [www.lachealthsys.org](http://www.lachealthsys.org).
7. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección de Planificación y Evaluación. Departamento de Bioestadística. Indicadores básicos de Salud. Asunción: MSPBS; 2006.
8. Mendieta E, Battaglia V, Villalba B. Mortalidad neonatal en Paraguay: análisis de indicadores. *Pediatr (Asunción)*. 2001;28(1):25-32.
9. Latos-Bieleńska A, Materna-Kirylyuk A. Polish Registry of Congenital Malformations—aims and organization of the registry monitoring 300 000 births a year. *J Appl Genet*. 2005;46(4):341-48.
10. Rogido M. Conceptos generales. En: Sola A, Rogido M, editores. Cuidados especiales del feto y del recién nacido. 2º edición. Buenos Aires: Ediciones Médicas Internacionales; 2001.p. 146-53.
11. Barreiro C, Kaminker C. Consideraciones genéticas. En: Martínez M, Cannizaro C, Rodríguez S, Rabasa C, editores. Neonatología quirúrgica. Buenos Aires: Ediciones Médicas Internacionales; 2004.p. 1-10.
12. Acadêmica Mariana Marhofer Celli. Teratogênese. Brasil: Universidade Luterana do Brasil. Centro de Ciências da Saúde Medicina. Disponible en: [http://www.sotulbra.com.br/downloads/Aulas/Ortopedia/malformacoes\\_iv.pps](http://www.sotulbra.com.br/downloads/Aulas/Ortopedia/malformacoes_iv.pps).
13. Barbero P, Liascovich R, Rozental S, Botto R, Gramajo S, Haefliger C. Conocimientos de tocoginecólogos y pediatras acerca de la etiología y los factores de riesgo de los defectos congénitos. *Arch Argent Pediatr*. 2003;101(3):184-91.
14. Lopez J, Orioli I, Graca Dutra M, Nazer J, Rivera N, Ojeda M, et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A*. 2005;135(2):120-25.
15. Nazer J, López J, Castilla E. ECLAMC: estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos del tubo neural en Chile y Latinoamérica. *Rev Med Chile*. 2001;129(59):120-25.
16. Nazer J, Aguila R, Cifuentes A. Vigilancia epidemiológica del síndrome de Down en Chile, 1972 a 2005. *Rev Méd Chile*. 2006;134(12):1549-57.
17. Camps D, Avila R, Samar M, Ingolingo G, Recuero Y. Etiología y Factores de Riesgo de Malformaciones Congénitas: evaluación sobre conocimientos en residentes de pediatría. *CIMEL*. 2003;8(1):20-23.
18. Marugan I, Ochoa S. Manejo perinatal de los defectos congénitos. *Bol Pediatr*. 2006;46(supl 1):151-59.
19. Izbizky G, Otano L. Uso de medicamentos en mujeres en edad fértil: a propósito de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104(5):385-86.
20. Hernández N, Castanedo J. Defectos congénitos secundarios al uso de isotretinoína oral: comunicación de un caso. *Dermatología Rev Mex*. 2008;52(1):29-30.
21. Taboada N, Lardoezt R, Lopez M. Uso de medicamentos durante el embarazo y su posible efecto teratogénico. *Rev Cubana Med Gen Integr [online]*. 2004; 20(4). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol20\\_4\\_04/mgi03404.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol20_4_04/mgi03404.htm)
22. Moran V. Efectos del tabaquismo materno en el desarrollo prenatal. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2007;64(2):69-71.