

ARTICULO ORIGINAL

Malformaciones congénitas mayores. Factores de riesgo relevantes. Cienfuegos. 2000-2005.

Major congenital defects. Relevant risk factors. Cienfuegos. 2000-2005.

Dra. Vivian Vázquez Martínez, ⁽¹⁾ Dr. Cristóbal Torres González, ⁽²⁾ Dr. Gabriel González Jiménez, ⁽³⁾ Dr. Yobadis Hernández del Sol, ⁽⁴⁾ Dra. Ana M. López Rodríguez del Rey, ⁽¹⁾ Dra. Gladis Barberis Pérez. ⁽¹⁾

¹ Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Embriología Médica. Profesor Instructor. Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. ² Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Asistente. ³ Especialista de II Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Auxiliar. ⁴ Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Instructor. Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" Cienfuegos.

RESUMEN

Fundamento: Las malformaciones congénitas mayores influyen en la morbimortalidad perinatal, lo que tiene implicaciones sociales y económicas. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo relevantes, asociados a la aparición de malformaciones congénitas mayores, en la provincia Cienfuegos en el período 2000-2005. **Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles no pareados. Las mujeres registradas con fetos o recién nacidos con malformaciones congénitas mayores, constituyeron el grupo de casos (255), mientras que el grupo control estuvo conformado por un número similar de niños sanos, seleccionados en cada año, por un muestreo aleatorio simple. Se estudiaron las variables recogidas en el modelo del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas modificado. Se utilizó el estadígrafo Chi cuadrado con una exigencia de precisión del 95 % y la razón de productos cruzados (OR) con un índice de confiabilidad (IC) = 95 %; se aplicó la regresión logística utilizando el método "adelante Wald". **Resultados:** Predominaron las malformaciones correspondientes al Sistema Nervioso Central (28,6 %). Como factores de riesgo más relevantes se encontraron los antecedentes de malformaciones congénitas, el hábito de fumar, y de infección aguda durante el primer trimestre, así como ser hijo del tercer nacimiento en adelante. **Conclusiones:** Los factores de riesgo de mayor importancia clínica en su aparición, fueron el antecedente de malformación congénita y la infección aguda durante el primer trimestre de la gestación.

Palabras clave: ANOMALÍAS; MALFORMACIONES CONGÉNITAS MAYORES, ENFERMEDADES DEL RECIÉN NACIDO; FACTORES DE RIESGO; ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES.

ABSTRACT

Background: Major congenital defects have an impact on perinatal mortality and morbidity with economic and social consequences. **Objective:** To determine the relevant risk factors linked to the occurrence of congenital defects in Cienfuegos between 2000 and 2005. **Methods:** A case-control study was carried out. Women with fetus or newborns with major congenital defects formed the case group (255) while the control group consisted of a similar number of healthy children selected each year by a randomized simple sample. The variables gathered by the Cuban Congenital Defects Records were studied. Chi-Square method was used with 95% of accuracy and a reliance rate of 95%; logistic regression was used with the Wald test. **Results:** There was a predominance of Central Nervous System defects (28, 6%). The most relevant risk factors were a history of congenital defects, smoking habits, and acute infection during the first three months, as well as belong to the third birth on. **Conclusion:** The most clinical relevant risks factors were the congenital defect history and the acute infection during the first three months.

Key words: ABNORMALITIES; GREATER CONGENITAL MALFORMATIONS; INFANT, NEWBORN DISEASES; RISK FACTORS; CASE-CONTROL STUDIES.

Recibido: 10 de septiembre de 2007

Aprobado: 12 de noviembre de 2007

Correspondencia:

Dra. Vivian Vázquez Martínez.

Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

Avenida 5 de Septiembre y calle 51 -A. Cienfuegos. CP.: 55100.

E-mail: vivian@jagua.cfg.sld.cu.

INTRODUCCIÓN

Una de las preocupaciones más frecuentes entre los padres que están esperando un hijo es que pueda tener algún defecto. Las malformaciones congénitas (MC) constituyen sin lugar a dudas un problema no solo para el que las porta, sino también para todos aquellos que se ocuparán de su cuidado. Son además causa importante de morbilidad y mortalidad en los servicios médicos ⁽¹⁾.

Una MC es un trastorno estructural, de la conducta, funcional y metabólico que se encuentra presente en el momento del nacimiento; el término congénita no implica ni excluye la etiología genética. Las MC se dividen en mayores y menores. Las primeras representan un peligro para la vida del paciente, requieren tratamiento quirúrgico o estético y en el peor de los casos producen la muerte, se definen como defectos a nivel de cualquier órgano que impide su función correcta, afecta globalmente la salud del niño y ocurren en el período embrionario. Las segundas (MCM) son pequeños defectos morfológicos que no tienen repercusiones serias para la vida del paciente desde el punto de vista médico, quirúrgico o estético; su valor reside en que sirven como indicador para la búsqueda de malformaciones mayores y síndromes que se pueden diagnosticar desde el nacimiento; y pueden ser el resultado de alteraciones del desarrollo durante el período fetal ⁽²⁾.

A nivel mundial, las malformaciones congénitas aparecen en un 3-5 % de los nacimientos. Se estima que en Cuba la tasa de prevalencia de este grupo de enfermedades es de 1,8 por cada 1000 nacimientos; hubo 192 fallecidos en el año 2005 por malformaciones congénitas, para una tasa de 1,6 por cada 1000 nacidos vivos. En Cienfuegos, la tasa de incidencia de malformaciones en el año 1999 fue de 1,7 y la tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas fue de 1,4 en el 2005, lo cual contribuye de forma significativa al comportamiento de este indicador en la mortalidad infantil, no solo de la provincia sino también del país ⁽³⁻⁵⁾.

La causa es desconocida en el 40-60 % de los casos. Los factores genéticos como las anomalías cromosómicas y los genes mutantes, representan aproximadamente el 15 %; los factores ambientales ocasionan el 10 %, aproximadamente; una combinación de influencias genéticas y ambientales (herencia multifactorial) es la causa de otro 20-25 %, y la gemelaridad ocasiona un 0,5-1 % ^(6,7).

Algunos investigadores argumentan que el índice de malformaciones congénitas ha disminuido, pero no es menos cierto que el diagnóstico precoz ha aumentado el índice de abortos de indicación fetal. Por ello, la vía más factible para resolver o atenuar el dilema de las malformaciones congénitas, es la prevención, lo que requiere la identificación de los agentes y condiciones de exposición que pueden ser teratógenas ^(8,9).

Con el fin de mejorar la calidad de vida de nuestra

población y disminuir la tasa de mortalidad infantil, en 1981 se creó un programa nacional para el diagnóstico y prevención de las malformaciones congénitas y enfermedades genéticas, que incluye, entre otras tareas, su diagnóstico prenatal a través de la cuantificación de alfafetoproteína en suero materno, que se realiza entre las 15 y 18 semanas, y el uso del ultrasonido diagnóstico en el segundo trimestre del embarazo entre las 20 a 24 semanas. Esto, unido a la interrupción genética, ha posibilitado una disminución de la incidencia de estos defectos al nacimiento en el país, y por lo tanto, de la mortalidad infantil por esta causa.

Con el fin de conocer cuántas y que tipo de malformaciones congénitas han sido detectadas desde el inicio de este programa y cómo se ha comportado su incidencia, existe, desde 1986, el Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC) ⁽⁸⁾.

Debido a la influencia de los factores de riesgo en la aparición de las malformaciones congénitas y su gran repercusión social, este estudio tiene como objetivo determinar los factores de riesgo relevantes asociados a la aparición de MCM, en la provincia Cienfuegos en el período 2000-2005.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, de casos y controles no pareados. En el período comprendido entre enero de 2000 a diciembre de 2005, de un total de 34357 mujeres embarazadas, incluyendo el total de nacimientos vivos y fallecidos y las interrupciones genéticas realizadas, se estudiaron todas las madres de fetos o recién nacidos con MCM, que constituyeron el grupo de casos (255). Del resto de las madres de recién nacidos sanos, se seleccionaron de cada año incluido en el estudio, un número similar de niños sin malformaciones mayores (225), que conformaron el grupo control.

El dato primario fue almacenado en un formulario, mediante entrevistas realizadas a las pacientes seleccionadas, revisión de las historias clínicas, historia de atención prenatal, hojas de necropsias y utilizando como base el modelo del RECUMAC del MINSAP ⁽⁸⁾.

Los datos fueron procesados mediante el paquete de programas estadísticos SPSS V.11.0. Los resultados se exponen en tablas de contingencia dicotómica y en números absolutos y porcentaje. Para la medición del riesgo se utilizó el estimador del riesgo relativo (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95 %.

Para modelizar una variable respuesta, valorando el riesgo que puede favorecer o no la aparición de malformaciones congénitas, se aplicó la regresión logística para predecir la ocurrencia de probabilidad de un suceso en función de un conjunto de variables predictoras, en este caso los factores de riesgo. Dentro del método de la regresión logística se utilizó el "adelante Wald". Para cada una de las variables que se incluyen en el modelo se calculó el coeficiente (β), error típico de (β), nivel de significación estadístico de Wald,

grados de libertad, razón de las ventajas: exponencial (β) e intervalos de confianza para el exponencial (β).

En todos los casos se respetaron las normas éticas para el empleo de humanos en la investigación científica (confidencialidad de la información, consentimiento informado, secreto profesional y el principio de la autonomía).

RESULTADOS

Durante 6 años se estudiaron 255 MCM, de las cuales 126 (49,4 %) se detectaron mediante alfabetoproteína de *screening* prenatal y ultrasonido genético y de pilotaje; en todos estos casos se realizó interrupción genética del embarazo por decisión de la pareja. El resto (129) se detectó después del nacimiento, y representó el 50,5 % de los casos; de ellos, hubo 33 fallecidos en el período neonatal para un 25,6 %.

La tasa de MCM en los 6 años que abarca nuestro estudio es de 7,4 por 1000 nacidos vivos, para un promedio anual de 1,23 por 1000 nacidos vivos, siendo Abreus el municipio con mayor tasa (Tabla 1).

Se observó un predominio de las MCM correspondientes al Sistema Nervioso Central (28,6 %), resultando ser la hidrocefalia la más frecuente con 38 casos; le siguieron las cardiovasculares, dentro de las cuales la malformación más frecuente fue la comunicación interventricular con 13 casos; y en tercer lugar las gastrointestinales, siendo el onfalocele la más frecuente con 15 casos. (Tabla 2)

Al realizar un análisis del riesgo de asociación de los factores genéticos con la aparición de MCM, se encontró que el color de la piel negra materna y paterna, el antecedente familiar de malformados y nacer del tercer nacimiento en adelante se asociaron de manera significativa. (Tabla 3)

El uso de dispositivo intrauterino, el hábito de fumar, la fiebre y las enfermedades agudas durante el primer trimestre, fueron los factores ambientales que se asociaron de forma significativa a la aparición de MCM. (Tabla 4)

Tabla 1. Distribución de tasas de malformaciones

Municipio	Malformaciones	Nacimientos	Tasa de malformaciones por 1000 nv.
Cienfuegos	105	17779	5,9
Abreus	25	2374	10,5
Aguada	24	2426	9,8
Cruces	16	2223	7,1
Cmygua.	28	3470	8,0
Lajas	15	1604	9,3
Palmira	20	2240	8,9
Rodas	22	2241	9,8
Total	255	34357	7,4

Fuente: Departamento de Estadísticas de Salud Provin-

Al realizar un análisis de los factores significativos de nuestro estudio, el grupo de variables que más se asoció a la aparición de MCM fueron: el antecedente familiar de malformación congénita, el hábito de fumar durante el embarazo, las enfermedades agudas en el transcurso del primer trimestre del embarazo y en el caso que el niño nació del tercer nacimiento en adelante. (Tabla 5)

DISCUSIÓN

Nuestra tasa de malformaciones se encuentra por debajo de la nacional (1,8 por 1000 nacidos vivos). La Dra. Luján, en Cienfuegos, en los años 1989-1998, encontró una prevalencia de 1,7⁽⁹⁾.

En Estados Unidos de América, las malformaciones congénitas aparecen en 8 de cada 1 000 nacidos vivos y en Francia se producen al año 4 000 cardiopatías congénitas (6 a 7 por 1 000 nacimientos)^(10,11).

Las MCM pertenecen con mayor frecuencia al Sistema Nervioso y al Cardiovascular, lo que probablemente esté influenciado por el programa de pesquizaje de las

Tabla 2. Distribución de malformaciones congénitas mayores por sistemas y años.

Malformaciones por sistemas	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total	
							No.	%
Sistema Nervioso Central	11	14	17	14	13	4	73	28,6
Cardiovascular	8	8	13	13	7	16	65	25,4
Gastrointestinal	8	13	6	10	6	3	46	18,0
Urinario	6	4	6	7	4		27	10,5
Músculo - esquelético	0	0	1	0	1	4	6	2,3
Respiratorio	0	0	0	1	1		2	0,7
Otros	6	4	4	13	4	5	36	14,1
Total	39	43	47	58	36	32	255	100

Tabla 3. Asociación de factores genéticos y malformaciones congénitas.

Factores genéticos	Casos		Controles		OR	IC	
	No	%	No	%			
Edad	35 y más	36	14,1	24	9,4	1,67	0,96 – 2,91
	Menos de 20	35	13,7	26	10,2	1,5	0,81 – 2,59
Color piel negra madre	40	15,7	20	7,8	4,14	2,06 – 8,3	
Color piel blanca madre	184	73,3	177	69,4	2,19	1,33 – 3,6	
Antecedentes familiares	51	20,0	21	8,2	2,79	1,6 – 4,8	
Color piel negra padre	40	15,7	26	10,2	2,0	1,2 – 3,92	
Color piel blanca padre	33	12,9	43	16,9	1,28	0,77 – 2,1	
3 y más nacimiento	40	15,7	22	8,6	1,97	1,13 – 3,4	
Abortos	138	54,1	140	54,9	0,97	0,68 – 1,37	
Total	255	100,0	255	100,0		-	

malformaciones, donde se realiza la titulación de alfa feto proteína en el suero materno, a la totalidad de gestantes para detectar fallos de cierre del tubo neural, seguido de ultrasonido genético en caso de resultar esta alterada. Por otra parte, no todas las malformaciones cardiovasculares son fácilmente diagnosticables; su diagnóstico es casi exclusivo del ultrasonido, y por lo tanto, depende de la resolución del equipo, del uso del *doppler*, de la edad gestacional, del tipo de anomalía, así como de la experiencia del examinador⁽¹²⁻¹⁴⁾. Según Simini⁽¹⁵⁾ las malformaciones del tubo neural, seguidas de las cardiovasculares son las más frecuentes, aunque otros autores no concuerdan con nuestros resultados, encontrando más frecuentes las cardiovasculares seguidas de las del sistema nervioso central^(16,17).

La raza es un factor que favorece muchas malformaciones congénitas y diversas enfermedades. Otros autores cubanos han obtenido resultados diferentes a los nuestros, encontrando la raza blanca como la de mayor riesgo (18). Varias malformaciones, en especial las que tienen base genética, se encuentran con más frecuencia en ciertas familias, sobre todo si hay algún grado de consanguinidad en los matrimonios durante varias generaciones. Un ejemplo es el aumento de la incidencia de polidactilia en la comunidad Amish de los Estados Unidos de América (2).

El hábito de fumar en las gestantes provoca alteraciones cardiovasculares inducidas por hipoxia fetal, que se presentan en mayor proporción cuando la madre fuma al menos diez cigarrillos al día. Se ha calculado que en los Estados Unidos de América, aproximadamente el 40 % de las mujeres en edad reproductiva fuman y el 25 % continúan haciéndolo durante el embarazo. La nicotina produce vasoconstricción, por lo que el flujo sanguíneo en los vasos uterinos se reduce y esto a su vez trae como consecuencia la disminución de la cantidad de

oxígeno y de nutrientes que llega al embrión y al feto; atraviesa con rapidez la membrana placentaria, se concentra en órganos fetales como cerebro, glándulas suprarrenales, riñones y bazo, también en el líquido amniótico, sangre del cordón umbilical y la placenta, tardando mucho en eliminarse del feto. Cuando el padre fuma, la madre se convierte en una fumadora pasiva y ella y el feto pueden tener consecuencias similares a las que se presentan en fumadoras activas⁽¹⁹⁾.

En mujeres embarazadas que han padecido fiebre debido a infección o por el uso de fármacos que la provocan, disminuye de manera importante la irrigación placentaria, la cual induce hipertermia fetal al impedir la difusión de calor a la placenta, provocando insuficiencia placentaria que disminuye el aporte de nutrientes y oxígeno al feto. La hipertermia persiste en el recién nacido. También se ha observado la presencia de anencefalia en fetos en los que la hipertermia se produjo durante la etapa en que se cierra el tubo neural⁽²⁰⁾.

En el caso de las enfermedades infecciosas es importante distinguir las que causan malformaciones porque tienen un efecto nocivo sobre las primeras etapas del desarrollo de órganos y estructuras, de las que causan malformaciones porque destruyen estructuras ya formadas. Ello dependerá del momento en que el organismo ataca al embrión. La rubéola causa un alto porcentaje de malformaciones durante el primer trimestre; si la madre se infecta cuando el embrión se encuentra entre la cuarta y quinta semana del desarrollo, provoca catarata congénita al actuar sobre el cristalino en diferenciación; si se infecta entre la sexta y la séptima semana, altera el órgano de Corti; si sucede entre la octava y la décima semanas, altera el desarrollo cardíaco y los dientes; aún en el segundo y tercer trimestre puede dañar el Sistema Nervioso Central del feto. Las infecciones por citomegalovirus suelen matar

al embrión durante el primer trimestre. Los agentes tanto de la sífilis, como de la toxoplasmosis, atraviesan la membrana placentaria durante el período fetal y en gran medida causan malformaciones congénitas al destruir tejidos ya existentes ^(1, 2, 21, 22).

Un aspecto novedoso que resultó de este estudio, es el hallazgo de que el niño nacido del tercer parto en adelante se asocia con mayor riesgo de MCM. Existen algunas anomalías como la estenosis pilórica congénita, la anencefalia, la espina bífida, la luxación congénita de la cadera y la hipospadia, que aparecen con mayor frecuencia en el primer embarazo, que en embarazos sucesivos. En la estenosis pilórica, la producción de gastrina ocurre en una proporción mayor de lo normal en mujeres que, al embarazarse por primera vez, no saben como controlar la náusea y el vómito, típicos del primer trimestre ⁽³⁾. Un fenómeno difícil de discernir en este estudio, es si realmente lo que está influyendo es el orden del nacimiento, o que los últimos nacimientos

coinciden con madres de mayor edad. De todas formas, hay que tener en cuenta que esta variable entró en la ecuación de la regresión logística, dándole valor como tal y excluyendo la posibilidad que haya actuado como variable confundente.

No obstante el resultado de la regresión logística de acuerdo al índice de Wald, los factores que posiblemente tuvieron mayor peso en la etiología de las malformaciones congénitas, fueron las enfermedades agudas en el primer trimestre y el antecedente familiar de malformados.

Aunque no siempre las MCM son prevenibles, es muy importante la labor preconcepcional que inicia el médico general integral y continúa con todo un equipo de salud multidisciplinario tanto del nivel primario como secundario, pues constituye una estrategia preventiva que puede incidir directamente en la tendencia a la disminución de las malformaciones congénitas en nuestra provincia.

Tabla 4. Asociación de factores ambientales y malformaciones congénitas mayores.

Factores ambientales	Casos		Controles		OR	IC
	No.	%	No.	%		
Antecedente de malformación congénita	21	8,2	12	4,7	1,8	0,87 – 3,8
Uso de dispositivo intrauterino	30	11,8	15	5,9	2,13	1,1 – 4,07
Hábito de fumar en el 1er trimestre	14	5,5	5	2,0	2,9	1,03 – 8,19
Fiebre en el 1er trimestre	23	9,0	9	3,5	2,7	1,23 – 5,98
Enfermedades agudas en el 1er trimestre	47	18,4	25	9,8	2,08	1,24 – 3,5
Medicamentos en el 1er trimestre	28	11,0	18	7,1	1,6	0,87 – 3,02
Total	255	100,0	255	100,0		-

Tabla 5. Correlación logística de factores más significativos asociados a malformaciones congénitas mayores.

Factores	Variables de la ecuación					
	β	Error típico de β	Nivel de significación estadístico de Wald	Grados de libertad	P	Exponencial β
Antecedente familiar de malformación	1,42	0,32	18,96	1	0,00	4,16
Hábito de fumar	1,21	0,62	3,85	1	0,05	3,38
Enfermedades agudas	1,38	0,31	19,52	1	0,00	3,98
Número de orden del nacimiento	0,79	0,36	4,71	1	0,03	2,20
Constante	-1,44	0,16	80,74	1	0,00	0,23

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moore KL, Persaud TVN. Defectos de nacimientos en humanos. En: Tratado de Embriología Clínica. México: McGraw-Hill; 1999.p. 175-211.
2. Carlson BM. Problemas del desarrollo. En: Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 2da. ed. Madrid: Harcourt; 2000.p.132-45.
3. Butera G, Chessa M, Carminati M. Percutaneous closure of ventricular septal defects. State of the art. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2007 Jan;8(1):39-45.
4. Vorsanova SG, Iourov IY, Demidova IA, Kirillova EA, Soloviev IV, Yurov YB. Chimerism and multiple numerical chromosome imbalances in a spontaneously aborted fetus. Tsitol Genet. 2006;40(5):28-30.
5. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico. Dirección Provincial de Estadísticas de Cienfuegos; 2005.
6. Badler TW. Malformaciones congénitas. En: Embriología Médica. 9na. ed. México: Médica Panamericana; 1999.p.195-215.
7. FabrWidlund KF, Gottvall T. Routine assessment of amniotic fluid alpha-Fetoprotein in early second-trimester amniocentesis is no longer justified. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(2):167-71.
8. Dyce Gordon E, Chickuy Ferra M. Registro de incidencia y diagnóstico prenatal de las malformaciones congénitas mayores más severas. Rev Cubana Med Gen Integ. 1999;15(4):403-408.
9. Lujan Hernández M, Fabregat Rodríguez G. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas 1989-1998. Rev Cubana Hig Epidemiol [Seriada en Internet]. 2003 [Citado: 20 de febrero de 2006];27(3): [Aprox.: 7 p.]. Disponible en: www.bvs.sld.cu/revistas/hie/vol39_1_01/hie03101.htm.
10. Goodwin J, Rieder S, Rieder MJ, Matsui D. Counseling regarding pregnancy-related drug exposures by family physicians in Ontario. Can J Clin Pharmacol. 2007;14(1):e58-69.
11. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. Obstet Gynecol. 2007;109(2 Pt 1):376-83.
12. Miyague NI, Meyer Cardoso S, Meyer F, Ultramari FT, Araújo FH, Rozkowisk I. Estudio epidemiológico de cardiopatías congénitas na infância e adolescência. Arq Bras Cardiol. 2003;80(3):269-278.
13. Carvalho MHB, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira H, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. Prenat Diagn. 2002;22:1-4.
14. Muller MA, Clur SA, Timmerman E, Bilardo CM. Nuchal translucency measurement and congenital heart defects: modest association in low-risk pregnancies. Prenat Diagn. 2007 Feb;27(2):164-9.
15. Simini F. Sistema informático perinatal en Uruguay. 15 años de datos 1985-1999. En: Publicación Científica CLAP No. 1485. Montevideo: CLAP/OPS-OMS; 2001. p. 3-10.
16. Coory MD, Roselli T, Carroll HJ. Antenatal care implications of population-based trends in Down syndrome birth rates by rurality and antenatal care provider, Queensland, 1990-2004. Med J Aust. 2007;186(5):230-4.
17. National Center for Health Statistics USA. CDC Growth Charts: United States. United States: Centers for Disease Control and Prevention, Division of Data Services;2002.
18. Arrechaderra Álvarez M, Infante Pozo E. Relación entre la ocupación materna y malformaciones congénitas. Rev Cubana Invest Biomed. 1999;18(1):32-3.
19. Piloto M, Sanabria M, Menéndez R. Diagnóstico prenatal y atención de las malformaciones congénitas y otras enfermedades genéticas. Rev Cub Obstet Ginecol [Seriada en Internet]. 2001 [Citado: 20 de febrero de 2006];27(3):[Aprox.: 13 p.]. Disponible en: www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol27_3_01/gin11301.htm.
20. Larsen WJ. Fetal development and fetus as patient. En: Human Embriology. 3ra ed. New York: Churchill Livingstone; 2001.p.53-102.
21. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. Epidemiology. 2007;18(2):226-33.
22. Kibar Z, Torban E, Mc Dearnid JR. Mutations in VANGL1 associated with neural-tube defects. N Engl J Med. 2007;356(14):1432-7.