

Prevalencia al nacimiento de 27 anomalías congénitas seleccionadas, en 7 regiones geográficas de la Argentina

Births prevalence of 27 selected congenital anomalies in 7 geographic regions of Argentina

Dra. Hebe Campaña^a, Lic. Mariela S. Pawluk^a, Dr. Jorge S. López Camelo^{a,b}
y Grupo de Estudio del ECLAMC^c

RESUMEN

Objetivo. Estimar la frecuencia de 27 anomalías congénitas en 7 regiones geográficas de la Argentina.

Material y métodos. Diseño observacional, transversal, descriptivo. Se seleccionó una muestra de 21 844 recién nacidos con malformaciones congénitas, sobre un total de 855 220 nacimientos ocurridos en 59 hospitales, entre 1994-2007. Se definieron 7 regiones geográficas de la Argentina. Para identificar regiones de alta frecuencia se utilizó una regresión de Poisson. El modelo incluyó la variable tiempo y 6 variables simuladas (*dummy*) para 7 regiones geográficas predefinidas: Metropolitana (MET); Pampa (PAM); Centro (CEN); Cuyo (CUY); Noroeste (NOA); Nordeste (NEA) y Patagonia (PAT).

Resultados. El análisis regional de las frecuencias altas mostró los siguientes resultados significativos: PAM: hipospadias graves; CEN: espina bífida, microtia, labio leporino con paladar hendido, poliquistosis renal, polidactilia postaxial y síndrome de Down; CUY: polidactilia postaxial; NOA: onfalocelo, gastrosquisis, labio leporino con paladar hendido y sin él, atresia anorrectal, genital ambiguo, polidactilia preaxial y agenesia pectoral; PAT: labio leporino sin paladar hendido.

Conclusión. Catorce de las 27 anomalías congénitas estudiadas mostraron frecuencias significativamente aumentadas en una o más regiones.

Palabras clave: anomalías congénitas, regiones de desarrollo, prevalencia, tendencia secular, frecuencia.

SUMMARY

Objective. The aim of the present work was to estimate the frequency of 27 birth defects in 7 geographical regions of Argentina.

Material and methods. Observational, cross-sectional, descriptive design. A sample of 21,844 new born with birth defects was selected, ascertained from 855,220 births, between 1994 and 2007, in 59 hospitals belonging to the ECLAMC network. In order to identify regions of high frequency a Poisson regression was used, adjusted by different hospitals from the same region. The model included a time variable to detect secular trends and 6 dummy variables for 7 predefined geographical regions: Metropolitana (MET); Pampa (PAM); Centro (CEN); Cuyo (CUY); Noroeste (NOA); Nordeste (NEA) and Patagonia (PAT).

Results. High frequencies regional analysis showed the following significant results: PAM:

severe hypospadias; CEN: spina bífida, microtia, cleft lip with cleft palate, polycystic kidney, postaxial polydactyly and Down syndrome; CUY: postaxial polydactyly; NOA: omphalocele, gastroschisis, cleft lip without cleft palate, cleft lip with cleft palate, anorectal atresia/stenosis, indeterminate sex, preaxial polydactyly and pectoral agenesis; PAT: cleft lip without cleft palate.

Conclusion. Out of the 27 congenital anomalies analyzed, fourteen showed a frequency significantly higher in one or more regions.

Key words: congenital anomalies, development regions, prevalence, secular trends, frequency.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas (AC) ocurren en aproximadamente el 3% del total de nacimientos¹ y constituyen, en algunas regiones de la Argentina, la segunda causa de mortalidad infantil, explicando el 23,1% del total de la mortalidad infantil (13,3 por mil).² Cuando las patologías infecciosas o nutricionales son controladas, las malformaciones congénitas aumentan su importancia relativa,³ siendo inversamente proporcional a la tasa de mortalidad infantil. En regiones con bajas tasas de mortalidad infantil, las anomalías congénitas constituyen la primera o segunda causa de muerte durante el primer año de vida.

Más de la mitad de las anomalías congénitas podrían evitarse mediante la aplicación de medidas económicas de prevención primaria.^{4,5} Para aplicar medidas de prevención primaria es menester: 1) conocer la frecuencia de cada defecto específico para evaluar el impacto de una medida de prevención y 2) conocer las posibles causas involucradas en defectos congénitos específicos.

- Instituto Multidisciplinario de Biología Celular. IMBICE. La Plata.
- Dirección de Investigación, CEMIC.
- Miembros del Grupo de Estudio: Participantes del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas que contribuyeron al estudio (ver sección agradecimientos).

Correspondencia:
Dr. Jorge S. López Camelo:
jslc@eclamc.org

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 31-3-10
Aceptado: 6-7-10

El conocimiento de la frecuencia de cada defecto congénito permitirá: 1) vigilar las frecuencias para detectar posibles epidemias por la exposición a teratógenos; 2) identificar regiones geográficas con elevadas frecuencias para detectar poblaciones en riesgo; 3) evaluar focos sobre rumores de aumento de casos en regiones geográficas específicas durante un período dado, 4) representar una evidencia primaria para influir en políticas de salud pública y 5) contribuir en la asignación de recursos.

En Sudamérica, la evaluación y la estimación de frecuencias están limitadas a proyectos de investigación como consecuencia de la inexistencia de registros a nivel nacional. En este sentido, el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), es un proyecto de investigación clínica y epidemiológica que opera en la región desde el año 1967 y registra, en forma sistematizada y con claras definiciones operativas, la ocurrencia de anomalías congénitas al nacimiento.⁶

El objetivo del trabajo fue estimar, mediante el empleo de la base de datos del ECLAMC, la frecuencia de 27 defectos congénitos en 7 regiones geográficas de la Argentina.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue observacional, transversal, descriptivo.

La muestra consistió en 21 844 recién nacidos vivos de más de 500 g y muertos, con malformaciones congénitas, sobre un total de 855 220 nacimientos ocurridos en 59 hospitales de Argentina (*Anexo 1*), examinados durante el período comprendido entre 1994-2007.

Fueron seleccionadas 27 anomalías congénitas por su importancia clínica y biológica o por el impacto sobre la morbimortalidad neonatal. Cada hospital participante de la red ECLAMC contribuyó con el total de malformados ocurridos durante el período 1994-2007. El estudio incluyó el total de casos registrados con una anomalía congénita específica en forma aislada o asociada con otras malformaciones en el mismo recién nacido, que fueron diagnosticadas antes del alta hospitalaria.

Las regiones utilizadas corresponden a las definidas por el INDEC (1980) como regiones de desarrollo, que salvo para el caso de la Región Metropolitana, se basan en límites políticos provinciales.⁷ La regionalización incluye las regiones: Pampa (PAM: Buenos Aires, Santa Fe, Entre Ríos, La Pampa); Cuyo (CUY: Mendoza, San Juan, San Luis); Noroeste (NOA: Tucumán, Salta, Jujuy, Ca-

tamarca, La Rioja, Santiago del Estero); Nordeste (NEA: Chaco, Formosa, Corrientes, Misiones); Patagonia (PAT: Río Negro, Neuquén, Chubut, Santa Cruz, Tierra del Fuego) y Metropolitana (MET: Capital Federal y alrededores). El INDEC (2003) indica que el área metropolitana (Conurbano) está integrada por los 14 partidos totalmente urbanizados que rodean la ciudad de Buenos Aires (Avellaneda, General San Martín, Hurlingham, Ituzaingó, José C. Paz, Lanús, Lomas de Zamora, Malvinas Argentinas, Morón, Quilmes, San Isidro, San Miguel, Tres de Febrero y Vicente López) y los 10 partidos parcialmente urbanizados, con continuidad urbana con Buenos Aires (Almirante Brown, Berazategui, Esteban Echeverría, Ezeiza, Florencio Varela, La Matanza, Merlo, Moreno, San Fernando y Tigre). Dado que los cuatro hospitales de la ciudad de Córdoba, incluidos en la región PAM según el INDEC, cuentan con un tamaño de muestra suficientemente grande como para ser analizada en forma individual (aproximadamente 100 000 nacimientos), se decidió formar una nueva región denominada CEN (Córdoba) con el fin de obtener una mayor homogeneidad regional.

Para evaluar si alguna de las regiones de desarrollo presentó alta frecuencia de una anomalía específica se utilizó una regresión de Poisson, ajustada por hospitales participantes, considerando agregados de hospitales dentro de una misma región. El error estándar total fue resultado de la ponderación del error estándar obtenido entre los hospitales dentro de cada una de las regiones. Se utilizó un nivel de significación estadística $p < 0,05$ (una cola). El nivel de significación estadística no fue ajustado con la corrección de Bonferroni, ya que el presente trabajo intenta ser generador de hipótesis. Se estimó la relación de tasas de prevalencia -Rtp- en cada región, con relación a la frecuencia del defecto en el total de la muestra. El modelo incluyó la variable tiempo para detectar la tendencia secular de las anomalías y 6 variables simuladas (*dummy*) para 7 regiones geográficas predefinidas.

RESULTADOS

Ocho anomalías mostraron tendencias seculares significativas, siete de ellas en aumento: onfalocelo (Rtp= 1,05; $p = 0,001$), gastrosquisis (Rtp= 1,14; $p < 0,001$), paladar hendido (Rtp= 1,03; $p = 0,037$), agenesia renal (Rtp= 1,07; $p < 0,001$), poliquistosis renal (Rtp= 1,04; $p = 0,007$), hidronefrosis (Rtp= 1,09; $p < 0,001$) y hernia diafragmática (Rtp= 1,03; $p = 0,043$), mientras que anencefalia mostró una tendencia a disminuir su frecuencia durante el período analizado (Rtp= 0,97; $p = 0,001$).

La *Tabla 1* muestra el número de casos de cada malformación y el número de nacimientos en cada una de las regiones.

La *Tabla 2* describe la tasa por 10 000 nacimientos y sus respectivos intervalos de confianza, de cada una de las 27 anomalías congénitas seleccionadas, en las 7 regiones de la Argentina.

El análisis regional mostró las siguientes frecuencias aumentadas estadísticamente significativas: la frecuencia de hipospadias graves fue 1,94 veces mayor en la región PAM que en el conjunto de las regiones ($p=0,001$); las frecuencias de espina bífida, microtia, labio leporino con paladar hendido, poliquistosis renal, polidactilia postaxial y síndrome de Down en la región CEN, fueron

1,22 ($p=0,016$), 1,22 ($p<0,001$), 1,18 ($p=0,001$), 1,37 ($p=0,019$), 1,29 ($p<0,001$) y 1,09 ($p=0,003$) veces mayor, respectivamente, que en el total; en la región CUY, la frecuencia de polidactilia postaxial fue 1,18 ($p<0,001$) veces mayor; en la región NOA, las frecuencias de onfalocele, gastrosquisis, labio leporino sin paladar hendido, labio leporino con paladar hendido, atresia anorrectal, genital ambiguo, polidactilia preaxial y agenesia pectoral, fueron 1,33 ($p<0,001$), 1,12 ($p=0,005$), 1,11 ($p=0,008$), 1,14 ($p<0,001$), 1,25 ($p<0,001$), 1,32 ($p<0,001$), 1,14 ($p<0,001$) y 1,35 ($p=0,040$) veces mayor, respectivamente, que en el total; la frecuencia de labio leporino sin paladar hendido, en la región PAT, fue 1,79 ($p=0,013$) veces mayor que en el total.

TABLA 1. Número de nacimientos y de casos de 27 anomalías congénitas en 7 regiones de desarrollo en la Argentina

	MET	PAM	CEN	CUY	NEA	NOA	PAT	Total
Onfalocele	75	25	32	17	18	70	8	245
Gastrosquisis	92	43	47	23	27	76	9	317
Anencefalia	248	83	85	35	27	153	10	641
Espina bífida	317	123	130	54	34	183	6	847
Hidrocefalia	301	177	138	51	61	200	22	950
Cefalocele	83	24	32	17	9	51	0	216
Microtia	128	56	58	27	17	84	8	378
Labio leporino	103	45	37	32	10	75	14	316
Labio leporino con paladar hendido	234	134	130	81	62	215	21	877
Paladar hendido	135	66	52	28	19	87	13	400
Atresia esofágica	97	63	56	27	21	60	5	329
Atresia anorrectal	144	71	75	25	37	133	12	497
Cardiopatía troncal	155	89	63	38	3	71	10	429
CIA	116	49	7	10	10	45	15	252
CIV	363	248	76	68	12	224	39	1030
Genital ambiguo	39	18	17	11	11	39	3	138
Hipospadias grave	89	106	30	20	11	27	2	285
Agenesia renal	83	26	42	9	17	30	6	213
Poliquistosis renal	112	53	49	16	8	38	8	284
Hidronefrosis	119	103	49	15	22	103	6	417
Polidactilia postaxial	271	153	156	101	77	189	13	960
Polidactilia preaxial	91	59	45	24	13	77	5	314
Reducción transversal terminal de miembros	83	50	24	24	20	55	4	260
Reducción longitudinal preaxial de miembros	53	22	16	8	7	26	3	135
Hernia diafragmática	105	75	48	21	13	79	11	352
Agenesia pectoral	23	19	7	7	2	24	1	83
Síndrome de Down	526	312	231	125	128	333	26	1681
Nacimientos	239 943	163 649	107 732	76 506	62 539	183 638	21 213	855 220

MET: Metropolitana; PAM: Pampa; CEN: Centro; CUY: Cuyo; NOA: Noroeste; NEA: Nordeste y PAT: Patagonia.

DISCUSIÓN

Una región de desarrollo se define como un espacio territorial, delimitado por factores geográficos, culturales y administrativos. En las regiones se priorizan los aspectos socioculturales frente a los geográficos y se diferencia el concepto de región como "conjunto de relaciones sociales". Se pueden establecer, entonces, aspectos cuya consideración será necesaria al momento de la delimitación regional. Los empleados en el presente trabajo son los propuestos por el INDEC (1980), discutidos por Velázquez.⁷

Como la Argentina es un territorio vasto y heterogéneo desde el punto de vista sociocultural y demográfico, los hospitales fueron agrupados en regiones preestablecidas por el país para sus políticas de desarrollo. Este agrupamiento va en detrimento de la representatividad, pero permite un equilibrio entre tamaño de muestra y homogeneidad regional, que posibilita el análisis estadístico de eventos raros, como son los defectos congénitos, y la interpretación de los resultados. Con este argumento, se decidió separar de la región PAM a la región CEN, ya que esta última cuenta con un número de nacimientos suficiente como para analizarla en forma independiente.

Se consideraron 27 malformaciones en forma aislada o asociadas con otras malformaciones en el mismo recién nacido. Este criterio, si bien aumenta la heterogeneidad causal propia de las malformaciones, por incluir síndromes de diferente etiología, favorece la comparabilidad de las frecuencias registradas en los diferentes hospitales, ya que dichas frecuencias para una malformación dada, no dependen de la registrada para otras malformaciones, fenómeno que ocurriría si se considerasen sólo los casos con una única anomalía congénita presente en cada recién nacido.

Siete anomalías mostraron tendencias seculares en aumento: onfalocele, gastrosquisis, paladar hendido, agenesia renal, poliquistosis renal, hidronefrosis y hernia diafragmática. El aumento temporal de los defectos onfalocele y gastrosquisis ha sido comunicado por otros autores en diferentes regiones del mundo y ninguna causa específica ha sido identificada.^{8,9} Agenesia y poliquistosis renal, hidronefrosis y hernia diafragmática presentan alta tasa de diagnóstico prenatal,¹⁰ que favorecería la derivación de casos hacia hospitales de mayor complejidad que atienden embarazos de alto riesgo. Esto es, un caso que debería haber nacido fuera de la red ECLAMC, es diagnosticado prenatalmente y derivado, ocurriendo entonces el nacimiento en un hospital de

mayor complejidad que participa del ECLAMC. La tendencia secular en aumento, observada en paladar hendido podría deberse a una mejoría en el registro de este defecto debido a la experiencia acumulada por los médicos. Sólo anencefalia mostró una tendencia a disminuir su frecuencia a través del tiempo. Varios factores podrían explicar este comportamiento: registro diferencial de nacidos muertos en los hospitales, ya que la mitad de los anencefálicos nacen muertos; diagnóstico prenatal temprano e interrupción del embarazo; suplementación periconcepcional y/o fortificación de harinas con ácido fólico, política implementada por el Ministerio de Salud de la Argentina (Ley 25630).¹¹⁻¹³

Se observó una gran variabilidad en la frecuencia de los defectos entre las regiones geográficas analizadas. A pesar de poseer el ECLAMC normas y procedimientos estandarizados para todo hospital participante de la red, diferencias en el modo de averiguación, dependiendo el tipo de defecto congénito, explicarían parte de la heterogeneidad observada en las frecuencias. Esta variabilidad puede, entonces, resultar en un agregado (*cluster*) artificial de lugar o tiempo dependiendo de la gravedad del defecto o la incorporación de nueva tecnología para el diagnóstico.¹⁴ Este impacto ha sido documentado en la prevalencia de defectos cardíacos¹⁵⁻¹⁸ y en hipospadias.^{19,20} Atresia anorrectal, labio leporino con paladar hendido o sin él, polidactilia preaxial y microtia son anomalías que han sido comunicadas con alta frecuencia en poblaciones con mayor contribución de componente amerindio. La atresia anorrectal es un defecto evidente al nacimiento, frecuente en la región NOA, hecho que coincide con observaciones previas realizadas en el ECLAMC.²¹ La distribución geográfica en el área andina puede deberse a una mayor susceptibilidad genética de la etnia indoamericana. Labio leporino con paladar hendido o sin él presentó alta frecuencia en las regiones NOA-PAT-CEN. Estos resultados concuerdan con los comunicados por otros autores en la misma región.²¹⁻²³ Las fisuras orales presentan mayor riesgo en poblaciones asiáticas, relacionadas filogenéticamente con los amerindios, frecuencias que disminuyen paulatinamente en blancos, hispanos y africanos.²⁴⁻²⁶ Los análisis de ADN mitocondrial de fisurados sudamericanos mostraron alta frecuencia del haplotipo B, característico de la población amerindia.²⁷ La alta frecuencia del defecto en poblaciones que habitan en las alturas podría estar relacionada con la acción de factores ambientales interactuando con poblaciones de mayor sus-

ceptibilidad genética.²⁸ Microtia es un defecto evidente al nacimiento, que presentó una alta frecuencia en la región CEN, observación ya identificada en el ECLAMC en trabajos anteriores.²¹ Las áreas en las que presenta alta frecuencia están elevadas sobre el nivel del mar con poblaciones de estructura racial predominantemente indoamericana.^{23,29} En otros programas a nivel mundial, las tasas más altas ocurren en poblaciones hispanas o indoamericanas (Chile, ECLAMC, México, España).³⁰ Castilla y cols.²⁸ proponen que además de la influencia genética, la altitud sobre el nivel del mar sería un factor de riesgo preponderante en la etiología de la microtia. Polidactilia preaxial presentó alta frecuencia en la región NOA. Esta malformación es más frecuente en las razas mongólicas, incluidas las indoamericanas.³¹

Polidactilia postaxial mostró alta frecuencia en las regiones CEN y CUY. Este defecto, leve y evidente al nacimiento, es frecuente en grupos propios del continente africano^{31,32} y es la malformación con mayor correlación racial conocida.³³ Guzmán,³⁴ en su trabajo sobre africanos en la Argentina, establece que esta población se encuentra desde muy temprano formando parte, en desiguales proporciones y situaciones, con la población blanca e indígena. Córdoba (región CEN) en particular, ocupó un lugar central en el comercio de esclavos durante el siglo XVIII. Desde allí surgieron dos corrientes, una correspondía al comercio para el Alto Perú y la otra corriente se desviaba por Mendoza a Chile, a través de la ruta Valparaíso-Lima. La alta frecuencia de polidactilia postaxial en las regiones CEN y CUY podría ser un indicador indirecto del mestizaje ocurrido en tiempos de la colonia, que resulta en un mayor componente ancestral (genético) africano en estas regiones. Análisis recientes de ancestralidad de ADN mitocondrial ha evidenciado un porcentaje mayor de linajes africanos en Mendoza en relación con el resto de Argentina (Bravi y Motti, comunicación personal).

La región Centro mostró alta frecuencia de poliquistosis renal, espina bífida y síndrome de Down. La frecuencia de Down depende de la edad materna y se incrementa de manera exponencial a partir de los 35 años. El presente trabajo no fue corregido por esta variable. La alta frecuencia de síndrome de Down podría ser un indicador indirecto de derivación de embarazos de alto riesgo a las maternidades del ECLAMC, lo que a su vez podría explicar las frecuencias diferenciales de poliquistosis renal y espina bífida. Además, los tres defectos pueden ser diagnosticados durante el período prenatal,¹⁰ lo que contribuiría también

a la derivación de los casos detectados a maternidades de mayor complejidad. No pueden excluirse otras causas para la alta frecuencia observada de espina bífida. A pesar de la disminución de las frecuencias de los defectos del tubo neural desde el año 2005 debido a la fortificación de las harinas con ácido fólico,¹³ en nuestro estudio, la espina bífida mostró una frecuencia aumentada en la región CEN, lo cual concuerda con lo comunicado por Castilla y cols.²¹

Las frecuencias aumentadas de las anomalías agenesia pectoral, onfalocelo, gastrosquisis y genital ambiguo observadas en la región NOA e hipospadias graves en la región PAM, podrían representar aumentos reales, para los cuales no tenemos una explicación evidente. Sin embargo, se ha documentado que la frecuencia de gastrosquisis evidencia un aumento a nivel mundial.⁸ Por otro lado, en las últimas décadas se ha detectado un incremento de las hipospadias también a nivel mundial.¹⁹ Se sospecha que ciertos agentes naturales y artificiales tendrían efectos sobre la reproducción masculina, por ser disruptores de la función endocrina normal, lo cual resulta en un incremento de hipospadias y criptorquidia, entre otros efectos.³⁵

Gran parte de los resultados observados en el presente estudio confirman los hallazgos previamente comunicados por el ECLAMC con una muestra en la que se utilizó un período diferente. Esta observación corrobora la fiabilidad de las estimaciones de las frecuencias de los defectos congénitos observadas en el presente estudio.

Fortalezas

El programa ECLAMC cuenta con alta calidad diagnóstica. Los participantes voluntarios de la red son profesionales de la salud, médicos pediatras, genetistas u obstetras que comparten su interés por la dismorfología, sus causas y su prevención.

El programa cuenta con normas operativas descriptas en un Manual operacional con idéntico uso en todos los hospitales de la red. Estas normas se han mantenido desde su creación, lo que permite la comparabilidad de las frecuencias en el tiempo y entre los hospitales participantes de la red.

Debilidades

El registro es de base hospitalaria, no poblacional. En este tipo de registro el modo de averiguación, la derivación de casos desde y hacia los hospitales de la red, y el ingreso y egreso de hospitales durante el período de estudio, podrían enmascarar regiones con frecuencias diferenciales.

CONCLUSIÓN

Catorce de las 27 anomalías congénitas estudiadas mostraron frecuencias significativamente aumentadas en una o más regiones: onfalocele (NOA), gastrosquisis (NOA), espina bífida (CEN), microtia (CEN), labio leporino (NOA, PAT), labio leporino con paladar hendido (CEN, NOA), atresia/estenosis ano/rectal (NOA), genital ambiguo (NOA), hipospadias graves (PAM), poliquistosis renal (CEN), polidactilia postaxial (CEN, CUY), polidactilia preaxial (NOA), agenesia pectoral (NOA), síndrome de Down (CEN).

Financiación

El trabajo fue parcialmente financiado por el subsidio No. 0257 del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, por la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CICPBA), Argentina.

Agradecimientos

Miembros del Grupo de Estudio del ECLAMC.
Hospital Fernández, Buenos Aires (301):
Dra. Isaura Gómez Carvallo.
Hospital Lucio Meléndez, Adrogué (303):
Dra. Beatriz Minoli.
Hospital Ricardo Finochietto, Buenos Aires (308):
Dra. María Luisa Fuentes,
Hospital Ramón Sardá, Buenos Aires (318)
Dra. Mónica Rittler.
Hospital Francisco Santojanni, Buenos Aires (322):
Dra. Daniela Rottenberg.
CEMIC Hospital Universitario (324):
Dra. Florencia Petracchi.
Hospital L. C. de Gandulfo, Buenos Aires (325):
Dra. Viviana R. Cosentino.
Hospital Sofía de Santamarina, Monte Grande (326):
Dra. Beatriz Bosano.
Hospital Italiano de Buenos Aires (330):
Dr. Horacio Aiello.
Hospital Eva Perón, San Martín (331):
Dra. Liliana Inés Di Giano.
Hospital Narciso López, Buenos Aires (332):
Dra. Mónica Adriana Jewtuszyk.
Clínica y Maternidad Suizo-Argentina, Buenos Aires (333):
Dr. Pablo Lapunzina.
Hospital Materno Infantil Ana Goitia, Avellaneda (334):
Dr. Julio A. Quiroga.

HIGA Dr. Diego Paroissien, Isidro Casanova (335):
Dra. Magdalena Bisbal.
Hospital Mi Pueblo, Florencio Varela (336):
Dra. Cecilia Iraira.
Hospital Centenario de Gualeguaychú, Entre Ríos (403):
Dr. Mario Lerner.
Hospital Privado de la Comunidad, Mar del Plata (406):
Dr. Pablo González Aguilar.
Interzonal Especializado Materno Infantil, Mar del Plata (407)
Dr. Martín Roubicek.
Hospital Materno Infantil San Roque, Paraná (408):
Dra. Clara Rivelis.
Maternidad Martín, Rosario (413):
Dra. Margarita Nura Mussi.
Hospital Roque Sáenz Peña, Rosario (414):
Dra. Cristina Schneider.
Hospital del Niño y la Madre, Mar del Plata (415):
Dra. Elena Garbaccio.
Hospital Italiano de La Plata (416):
Dra. Mónica Ermini; Dr. Alfredo Uranga.
Hospital Privado del Sur, Bahía Blanca (417):
Dra. Adriana Medina.
Hospital Interzonal Dr. J. Penna, Bahía Blanca (418):
Dr. Carlos Deguer.
Hospital Gobernador Centeno, General Pico (419):
Dr. Rafael Passarini.
HIGA San Martín, La Plata (420):
Dra. Patricia Mónica Crispino.
Hospital Tandil, Tandil (421):
Dr. Favio Javier Mores.
Hospital Ramón Santamarina, Tandil (422):
Dra. María Laura Carciochi.
Hospital Italiano Reg. del Sur, Bahía Blanca (423):
Dra. Claudia Díaz Argüello.
Hospital Materno Provincial, Córdoba (501):
Dra. Luisa Cárpena.
Hospital Nuestra Señora de la Misericordia, Córdoba (503):
Dra. María Izquierdo.
Hospital Concepción SRL, Córdoba (506):
Dra. Andrea P. Chirino Misisian.
Hospital Materno Neonatal, Córdoba (510):
Dra. María Adriana Echegaray.
Hospital Lagomaggiore, Mendoza (601):
Dra. Claudia B. Pizarro.

Hospital Teodoro Schestakow, San Rafael (604):
Dra. Florentina Ponce.
Hospital Regional A. Perrupato, Mendoza (605):
Dr. Carlos José Negri.
Hospital Fleming, Mendoza (607):
Dr. Mario Marsano.
Hospital Italiano, Guaymallén (610):
Dr. Carlos De Rosas.
Complejo Sanitario, San Luis (614):
Dra. Mónica Menzio; Dra. Liliana Diorio.
Hospital CERHU, San Luis (615):
Dr. Marcelo Cardetti.
Hospital Rivadavia, San Luis (616):
Dr. Fernando Sirabo.
Hospital Materno Infantil, Villa Mercedes (617):
Dr. Osvaldo Jesús Ibáñez.
Hospital Julio Perrando, Resistencia (703):
Dr. César Picón.
Hospital Dr. Ramón Madariaga, Posadas (704):
Dra. María Cristina Mayer.
Nuestra Señora de las Mercedes, San Miguel
de Tucumán (803):
Dr. César M. Saleme.
Hospital San Roque, San Salvador de
Jujuy (808):
Dr. Carlos R. Quinteros.
Hospital Enrique Vera Barrios, La Rioja (809):
Dra. Susana Carrizo.
Hospital Interzonal San Juan Bautista,
Catamarca Capital (810):
Dra. Estela Moreno.
Hospital Regional, General Roca (903):
Dr. Elbio Hernández.
Hospital Zonal de Esquel (906):
Dr. Rodolfo Lombardelli.
Hospital de Área de El Bolsón, El Bolsón (907):
Dr. Juan Carlos Mereb.
Hospital Andrés Isola, Subzonal Puerto
Madryn (908):
Dra. Belén González Pedrozo.
Hospital Zonal Bariloche, San Carlos
de Bariloche (909):
Dra. Adriana Raineri.
Hospital Regional de Ushuaia, Ushuaia (910):
Dra. Laura Delia Prefumo.
Área Programa San Antonio Oeste, San
Antonio Oeste (911):
Dr. Rolando Coria.
Hospital Ramón Carrillo, San Martín
de Los Andes (912):
Dra. Mabel Salmoni.
Hospital Dr. Eduardo Castro Rendón,
Neuquén (913):
Dra. Silvia Andrade.

Hospital Regional M. Sanguinetti, Comodoro
Rivadavia (914):
Dr. Néstor R. Dodero. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) 2008. Disponible en: <http://www.icbdsr.org>
2. Estadísticas Vitales, Programa Nacional de Estadísticas de Salud Básica 2005. Serie 5. N° 49. 2006. Disponible en: <http://www.deis.gov.ar>.
3. World Health Organization. Economic, demographic and health characteristics of developing countries. Report of a joint WHO/WAOPBD meeting. En: Services for the prevention and management of genetic disorders and birth defects in developing countries. The Hague, 5-7 January. 1999. WHO/HGN/GL/WAOPBD/99.1.1999;5:17-25.
4. Ten-Kate LP. Epidemiology of potentially avoidable birth defects. *Eur J Epidemiol* 1986;2(4):320-36.
5. Castilla EE, López Camelo JS, Orioli IM, Paz J. Prevención primaria de los defectos congénitos. Río de Janeiro: Ed. Fiocruz; 1996.
6. Castilla EE, Orioli IM. El Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas: ECLAMC/Monitor. *Interciencia* 1983;8:271-78.
7. Velázquez, G. Las regionalizaciones argentinas: evolución de su capacidad de discriminación del bienestar de la población (1943-1992), *GeoFocus*. Disponible en: <http://www.geo-focus.org>.
8. Castilla EE, Mastroiacovo P, Orioli IM. Gastroschisis: international epidemiology and public health perspectives. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148C(3):162-79.
9. Suita S, Okamoto T, Yamamoto T, Handa N, et al. Changing profile of abdominal wall defects in Japan: results of a national survey. *J Pediatr Surg* 2000;35(1):66-72.
10. Campaña H, Ermini M, Aiello HA, Krupitzki H, et al. Latin American collaborative study of congenital malformations study group. Prenatal sonographic detection of birth defects in 18 hospitals from South America. *J Ultrasound Med* 2010;29(2):203-12.
11. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR* 1992; 41:1-7. [Acceso: 18-8-10]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00019479.htm>.
12. Castilla EE, Orioli IM, López Camelo JS, Dutra M, et al. Preliminary data on changes in neural tube prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A* 2003;123:123-8.
13. López Camelo JS, Orioli IM, Dutra M, Nazer-Herrera J, et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet* 2005;135A:120-5.
14. Langlois PH, Scheuerle A. Using registry data to suggest which birth defects may be more susceptible to artifactual clusters and trends. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79(11):798-805.
15. Martin GR, Perry LW, Ferencz C. Increased prevalence of ventricular septal defect: epidemic or improved diagnosis. *Pediatrics* 1989;83:200-3.
16. Khoury MJ, Erickson JD. Improved ascertainment of cardiovascular malformations in infants with Down's syndrome, Atlanta, 1968 through 1989. Implications for the interpretation of increasing rates of cardiovascular malformations in surveillance systems. *Am J Epidemiol* 1992;136:1457-64.
17. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal va-

- riations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics* 2001; 107:E32.
18. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-900.
 19. Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999;107:297-302.
 20. Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 2001;7:282-6.
 21. Castilla EE, López Camelo JS, Paz J. Atlas geográfico de las malformaciones congénitas en Sudamérica. Río de Janeiro: Ed. Fiocruz; 1995.
 22. Poletta FA, Castilla EE, Orioli IM, López-Camelo JS. Regional analysis on the occurrence of oral clefts in South America. *Am J Med Genet A* 2007;143A(24):3216-27.
 23. López Camelo JS, Orioli IM. Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints on causality. *Genet Epidemiol* 1996;13(5):469-81.
 24. Vanderas AP. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J* 1987; 24(3):216-25.
 25. Leck I, Lancashire RJ. Birth prevalence of malformations in members of different ethnic groups and in the offspring of matings between them, in Birmingham, England. *Epidemiol Community Health* 1995;49:171-9.
 26. Robert E, Kallen B, Harris J. The epidemiology of orofacial clefts.1. Some general epidemiological characteristics. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1996;16:234-41.
 27. Vieira AR, Karras JC, Orioli IM, Castilla EE, et al. Genetic origins in a South American clefting population. *Clin Genet* 2002;62(6):458-63.
 28. Castilla EE, López Camelo JS, Campaña H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *AJMG* 1999;86:9-14.
 29. Castilla EE, Orioli IM. Prevalence rates of microtia in South America. *Int J Epidemiol* 1986;15(3):364-8.
 30. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Annual report. Roma: Publishes by the ICBD. 1993.
 31. Castilla EE, Paz JE, Mutchinick OM, Muñoz EM, et al. Polydactyly: a genetic study in South America. *Am J Hum Genet* 1973;25:405-12.
 32. Frazier TM. A note on race-specific congenital malformation rates. *Am J Obstet Gynecol* 1960;80:184-5.
 33. Erickson JD. Racial variations in the incidence of congenital malformations. *Ann Hum Genet* 1976;39(3):315-20.
 34. Guzmán, F. Africanos en la Argentina: una reflexión desprevénida. *Andes (Salta)* 2006;17:197-238.
 35. Giwercman A, Carisen E, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for increasing incidence of abnormalities of the human testis: a review. *Environ Health Perspect* 1993;101:65-71.

Anexo: Ver *Arch Argent Pediatr* 2010;108(5):e106-e107.

“El mundo exige resultados. No andes contándole a todos tus dolores del parto. Directamente muéstrales al niño.”

Indira Gandhi