

Prevención primaria de los defectos congénitos

Julio Nazer H.

Primary prevention of congenital defects

Chile has experienced advances in the primary prevention of congenital defects. This article review separately the pre-conception and pre-natal prevention. The first avoids the production of a defective embryo and the latter avoids the effects of external agents, such as environmental teratogens, over a normally conceived embryo. The preventive measures include education about the use of medications, lifestyles, alcohol and drug use and prenatal control of pregnant women. Special mention deserves nation wide programs held by the ministry of Health such as mandatory rubella vaccination, flour folic acid fortification and metabolic screening of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. The role of the main chemical, physical and infectious teratogens is reviewed. A Decalogue of recommendations for primary prevention, elaborated by the Latin American Collaborative Study for Congenital Defects, is included (Rev Méd Chile 2004; 132: 501-8).

(Key Words: Abnormalities; Preventive Medicine; Primary prevention)

Recibido el 21 de julio, 2003. Aceptado en versión corregida el 28 de octubre, 2003.
Servicio de Neonatología, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago de Chile.

Las malformaciones congénitas (MFC) han ido adquiriendo una importancia cada vez mayor como problema de salud en Chile, por lo que la comunidad médica debiera conocer su real magnitud y las autoridades de salud, tenerlas entre sus prioridades.

Hace solamente 30 años, en 1970, la mortalidad infantil en Chile era de 80 por mil nacidos vivos, y la mortalidad por malformaciones congénitas en menores de un año, era de 3,5 por mil, es

decir, 4,4% de los niños que morían antes del año de edad, tenían como causa de muerte una o más MFC¹. Gracias a las exitosas políticas implementadas por el Ministerio de Salud, patologías que tradicionalmente tenían una alta mortalidad, como algunas enfermedades infecciosas, enfermedades respiratorias, diarrea aguda y desnutrición infantil, han sido controladas, con lo que la mortalidad infantil ha caído en forma progresiva hasta llegar actualmente a menos de 10 por mil nacidos vivos. Sin embargo, la mortalidad por MFC se ha mantenido estable, lo que ha significado que la importancia relativa de ellas en la mortalidad infantil, ha aumentado en forma impresionante, ya que en la actualidad más de 35% de los niños que mueren

Correspondencia a: Dr. Julio Nazer Herrera.
Teléfono: 6788462. E mail: jnazer@ns.hospital.uchile.cl

en el primer año de vida, lo hacen como consecuencia de defectos congénitos².

Si se pretende seguir bajando la mortalidad infantil, es imprescindible dar a este grupo de patologías la importancia que se merecen, buscando la manera de evitar que se conciban niños con malformaciones congénitas, que los embriones y fetos normales sean afectados por causas de origen externo, como teratógenos, enfermedades maternas o de otro origen, es decir haciendo prevención.

El 50% de las malformaciones congénitas pueden prevenirse^{3,4} y constituye un principio de responsabilidad moral para las autoridades sanitarias, para la sociedad y especialmente para los profesionales de la salud, estar informados y actuar en consecuencia. La otra mitad es de causa desconocida y en este punto la investigación es fundamental para mejorar la prevención.

Definición. Es un defecto de un órgano o región del cuerpo resultante de un proceso anormal del desarrollo. Pueden ser anatómicas o estructurales o funcionales, como retardo mental, ceguera, sordera. Las MFC son, por definición, prenatales.

Frecuencia. En Chile, la prevalencia al nacimiento de MFC, según datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), es de alrededor de 3,1%. En el período 1982-2000, se examinaron 353.075 recién nacidos, encontrándose 10.813 malformados. Como nacen cerca de 260.000 niños por año, 7.800 presentarán algún defecto congénito, mayor o menor. Esta cifra es similar a la dada por el ECLAMC para toda Latino América (3,4%)⁵.

Patogenia. El mecanismo de producción de una anomalía del desarrollo puede ser preconcepcional o postconcepcional. En el primer caso, el defecto está en el gameto materno, paterno o de ambos, resultando un huevo defectuoso. En el segundo la causa que lo provoca, actúa en cualquier momento después de la fecundación. Si es durante el período embrionario, se produce una embriopatía. Si afecta a un embrión que provenía de un huevo normal, resulta una malformación. Si actúa en el período fetal, se produce o una deformación o una disrupción, según sea su mecanismo de acción.

Prevención. Para poder hacer prevención de las MFC, es fundamental conocer las causas que las ocasionan. De acuerdo a la patogenia recién mencionada, es posible hacer prevención en los tres períodos descritos.

Preconcepcional, es la prevención primaria y su objetivo es evitar que se produzca la malformación.

Prenatal, es la prevención secundaria y su objetivo es evitar que nazca un niño malformado.

Postnatal, es la prevención terciaria, y está destinada a corregir el defecto o tratar sus complicaciones, procurando la sobrevida, ofreciendo una mejor calidad de vida.

Prevención primaria. Debe ser considerada el objetivo principal de toda acción de salud en este campo. Es necesario investigar factores de riesgo, sobre los que se pueda influir favorablemente. Estos, en nuestro medio, son: edad materna avanzada, madres adolescentes, embarazos no deseados, deficiente control prenatal, automedicación, alcohol, tabaco, dieta deficiente, factores ocupacionales, enfermedades infecciosas y enfermedades crónicas maternas³.

Edad materna avanzada. Se sabe que el aumento de la edad materna eleva el riesgo de tener hijos malformados, especialmente aquellas anomalías de origen cromosómico. El riesgo de una mujer de más de 40 años, de tener un hijo con síndrome de Down es de 1 en 52 nacimientos, mientras que el de una mujer de entre 20 y 29 años es de 1 en 1.350 nacimientos. Según nuestros estudios, en Chile, el grupo de mujeres de 40 a 44 años, produce 2% de los nacimientos y 30% de los niños con síndrome de Down^{6,7}.

Desincentivando a este grupo de mujeres, para que no se embaracen, se está haciendo una acción médica de prevención primaria. En Atlanta, donde se ha educado a la población en este sentido, el grupo de mujeres entre 35 y 45 años, produce 5% de los nacimientos y sólo 17% de los síndromes de Down. La edad materna avanzada es, por lo tanto, un factor de riesgo muy sensible para la prevención primaria de defectos congénitos y debe ser considerada en todo programa de prevención.

Madres adolescentes. El grupo etario de mujeres menores de 20 años, constituye, también un factor de riesgo para malformaciones congénitas, especialmente las producidas por disrupción, ade-

más de ser factor de riesgo para bajo peso de nacimiento y prematuridad⁸.

Consanguinidad. El rol de la consanguinidad en la etiología de las MFC es bien conocido, especialmente en aquellas autosómicas recesivas. El riesgo es mayor mientras más cercano es el parentesco. Difundiendo el conocimiento de los riesgos y desincentivando los matrimonios consanguíneos, se está haciendo prevención primaria, disminuyendo las posibilidades de recurrencia de enfermedades autosómico recesivas y multifactoriales en la descendencia. El riesgo de los hijos de primos hermanos, malformados, es el doble del de la población general.

Enfermedades maternas crónicas, no transmisibles. Es fundamental el control estricto del embarazo (presión arterial, peso, alimentación) para la pesquisa de enfermedades crónicas como hipertensión, diabetes, epilepsia, obesidad y desnutrición, que presentan alto riesgo para MFC⁹.

Diabetes Mellitus es una enfermedad con riesgo conocido para varios defectos congénitos, especialmente del sistema nervioso central, que tienen prevalencia diez veces mayor que la población general⁹⁻¹²: síndrome de regresión caudal, anencefalia, microcefalia, holoprosencefalia y defectos de cierre del tubo neural. Las anomalías congénitas cardíacas se asocian con diabetes materna cinco veces más que en hijos de mujeres no diabéticas. Otras malformaciones, urinarias y del tubo digestivo, son también más frecuentes. El riesgo de MFC en las madres diabéticas, no controladas, se incrementa con la severidad de la enfermedad. Sin embargo, si es controlada antes y durante el embarazo y se logra mantener niveles de glicemia en valores normales, la incidencia de malformaciones es igual a la de la población general⁹.

La *epilepsia* afecta a una de cada trescientas mujeres en edad reproductiva. El riesgo para malformaciones es moderado, la más frecuente es microcefalia. No está claro si es la enfermedad o los medicamentos con los que se trata, los responsables de las anomalías del hijo, por lo que se debe tener cuidado al elegir el tratamiento⁹.

Enfermedades maternas agudas transmisibles. Rubéola. Es la más importante. Si la madre enferma en las primeras semanas del embarazo,

tiene alto riesgo de transmitir el virus al embrión, al que puede afectar, produciéndole sordera, catarata y cardiopatía. Mediante programas de vacunación se ha tenido mucho éxito en la eliminación de esta enfermedad. Al año de edad, se coloca la vacuna trivalente: sarampión, rubéola y parotiditis y un refuerzo entre los 6 a 12 años^{3,13-15}. A las niñas adolescentes, no vacunadas y que no tienen antecedentes de haber tenido la enfermedad, se les coloca la vacuna monovalente antirubéola. Otras medidas complementarias son el estudio inmunitario de las embarazadas, vacunando a las seronegativas durante el puerperio, y de las mujeres en edad fértil, con riesgo de enfermar, como médicos, enfermeras, auxiliares y profesoras primarias¹⁶.

Toxoplasmosis. Es una enfermedad de transmisión transplacentaria, que puede infectar al embrión o al feto, pudiendo producir, dependiendo del momento de la infección, microcefalia, hidrocefalia, ceguera y retardo mental. Para su prevención, es importante difundir las medidas de higiene, para evitar el contagio de las embarazadas. Durante los controles médicos prenatales, realizar estudios seriados, con serología para el toxoplasma, en las mujeres en riesgo, efectuando tratamiento preventivo si hay seroconversión^{3-17,18}.

Citomegalovirus. Esta infección puede provocar bajo peso de nacimiento, sordera y retardo mental. Las medidas preventivas están dirigidas a diagnosticar precozmente la enfermedad, efectuando serología seriada para citomegalovirus, desde el primer control prenatal, especialmente en aquellas mujeres que están a cargo de niños, en colegios, guarderías y hospitales^{3,19,20}.

Varicela. En caso de infectar al embrión o al feto en el primero y segundo trimestre del embarazo, puede producir retardo mental, atrofia de la corteza cerebral, encefalitis, o ser menos grave y sólo dejar cicatrices de extensión variable en la piel. La mujer embarazada susceptible y expuesta al contagio, debe recibir gamaglobulina hiperinmune contra el virus Varicela zoster, dentro de las 96 h después del contacto con el enfermo. Si la infección materna es cercana al parto, el recién nacido debe recibir la gamaglobulina inmediatamente después del nacimiento para evitar la enfermedad^{19,20}.

Sífilis. Produce en el feto anomalías de los huesos, de los dientes y retardo mental. Actual-

mente es de rutina la investigación de esta enfermedad en los controles prenatales, mediante VDRL en el primer control, repitiéndose posteriormente, si es negativo. En caso de positividad, se trata a las madres con enfermedad confirmada o sospechada. Además, es importante promover campañas de prevención de enfermedades venéreas^{3,19}.

Poco se sabe de la teratogenicidad de otras enfermedades transmisibles, como el VIH, parvovirus B19, gripe, sarampión y otras.

Medicamentos. Los medicamentos capaces de producir alteraciones del desarrollo del embrión o feto, son denominados teratógenos. Para evitar su consumo indiscriminado, es necesario fiscalizar su venta, la automedicación y medicación compartida. Mucho se ha avanzado en Chile al respecto. Las mujeres, en general, conocen ese riesgo y sólo consumen lo indicado por sus médicos.

Hay varios medicamentos de uso habitual, de acción teratogénica comprobada, que es necesario conocer.

Talidomida. Su efecto sobre los embriones y fetos en crecimiento es conocido, provoca defectos por reducción de miembros. Cuando se comprobó su acción teratogénica, fue retirada de las farmacias. Sin embargo, en la actualidad se sigue usando en el tratamiento de la lepra en países que sufren aún de este mal, como Argentina y Brasil. El ECLAMC ha notificado 35 casos nuevos de defectos producidos por la talidomida en los últimos años en esos países²¹. Es necesario estar alertas en el futuro, ya que se está usando, con la aprobación de la FDA, en el tratamiento de enfermedades como Sida y cáncer, por su acción inhibidora del crecimiento de las yemas vasculares de neoformación, angiogénesis^{21,22}.

Isotretinoína o ácido retinoico. Es una sustancia análoga a la vitamina A, de uso en cremas para el tratamiento del acné. La Sociedad de Teratología Norteamericana, recomienda no usarla en mujeres en edad fértil. En Chile debiera divulgarse entre los dermatólogos, obstetras, matronas y en la población general, la contraindicación de la vitamina A, para evitar la embriopatía, que se caracteriza por dismorfias graves craneofaciales, defectos cardíacos conotruncuales y alteraciones del sistema nervioso central, además de un elevado índice de abortos espontáneos^{3,23-25}.

Antiepilépticos. Los anticonvulsivantes, trimetadiona, fenitoína, son teratógenos que producen fisuras labiopalatinas, retardo mental, anomalías cardíacas y genitourinarias. Las mujeres epilépticas que se embarazan deben ser tratadas, en lo posible, con una sola droga 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^{26,27}.

La lista de medicamentos teratogénicos es grande³:

MEDICAMENTO	EFECTO
Salicilatos	Disrupción vascular
Estreptomicina	Sordera
Tetraciclinas	Hipoplasia del esmalte dentario
Misoprostol	Disrupción vascular, abortos
Hormona sexual	Sexo ambiguo, hipospadias
Talidomida	Focomelia, microtía
Acido retinoico	Anomalías cerebrales, craneofaciales, cardíacas y microtía
Cumarínicos	Condrodisplasia punctata, anomalías oculares, sordera, malformación de Dandy Walker, retardo mental, tasas elevadas de abortos
Antitiroideos	Hipotiroidismo, bocio
Anticonvulsivantes	Fisura labio-palatina, espina bífida

Controlando el hábito de la automedicación y manteniendo informado al cuerpo médico, se contribuye a prevenir las MFC producidas por el consumo de medicamentos.

Estilo de vida. Los factores asociados al estilo de vida de la mujer gestante, juegan un papel importante en el desarrollo de su embarazo. Existen hábitos, como consumir alcohol, drogas o fumar, que pueden tener un efecto negativo para el embrión y el feto, pero también hay otros, que deberíamos incentivar como las dietas ricas en ácido fólico, fierro, vitaminas, por ser beneficiosos para la madre y el futuro hijo.

Tabaco. Los efectos más conocidos del tabaco sobre el producto de la gestación, son el aborto espontáneo, prematuridad, bajo peso de nacimiento

por restricción del crecimiento intrauterino, y mayor tasa de mortalidad perinatal, provocado por la vasoconstricción de los vasos uteroplacentarios, provocada por la nicotina. Ello llevaría a una hipoxia fetal y disminución del aporte de nutrientes, como también a elevados niveles de caboxihemoglobina fetal inducida por el monóxido de carbono. La nicotina también produce disminución del crecimiento fetal, todo lo cual puede llevar a la parálisis cerebral²⁸⁻³⁰.

Alcohol. Los principales efectos descritos producidos por el alcohol son: restricción del crecimiento, microcefalia, hendiduras palpebrales pequeñas y retardo mental, conformando el síndrome fetal alcohólico^{31,32}.

El efecto del alcohol sobre el feto depende del momento de la exposición y de su concentración en la sangre. El daño es mayor mientras más temprano en la gestación actúe. La predisposición genética determina la intensidad de su acción teratogénica. Como es muy difícil determinar la capacidad tóxica del alcohol y la susceptibilidad de cada feto de desarrollar el síndrome, lo aconsejable es la abstinencia total durante todo el embarazo.

Cocaína y otras drogas. Las anomalías provocadas por la cocaína son: microcefalia, restricción del crecimiento intrauterino, lesiones cerebrales destructivas. El mecanismo de acción sería parecido al de la nicotina. No es posible determinar si estos efectos son propios de la cocaína o de la suma con otros factores de riesgo, como consumo de sustancias tóxicas, drogas, desnutrición, falta de control prenatal^{3,33}.

La prevención en este grupo de mujeres es muy difícil. Solamente la educación e información de los efectos nocivos de la cocaína y otras drogas, anfetaminas, heroína, LSD, sobre el embrión y feto.

Medio ambiente. Existe el sentimiento generalizado en la población y en los medios de comunicación principalmente, que la contaminación ambiental, polución industrial, agrotóxicos, radiaciones, etc., son las principales causas de MFC³⁴. Sin embargo, no hay evidencias científicas que avalen tal planteamiento. Esta duda obliga a un estudio profundo y así se ha hecho en el mundo, a pesar de no ser un área sensible para prevención de defectos congénitos. Después del accidente de Chernobyl, en 1986, se hicieron

muchos estudios en los países vecinos, afectados por la lluvia radioactiva y sólo se demostró en Suecia, un aumento de los abortos provocados, inducidos por la mala información periodística^{3,35}.

En la actualidad, hay muy pocas evidencias sobre la relación causa-efecto, entre exposiciones ambientales y producción de MFC. Sin embargo, tampoco hay evidencias que aseguren lo contrario³⁷. En una revisión sobre este tema realizado por el *International Centre for Birth Defects* en Roma 1994, se concluye que se ha comprobado relación sólo de radiaciones ionizantes, plomo y metilmercurio, con microcefalia y retardo mental.

Radiaciones. Los estudios de seguimiento realizados en Japón, después del lanzamiento de dos bombas atómicas, demostraron que no hubo nacimientos de niños polimalformados o «monstruos», como lo divulgó falsamente la prensa mundial, sino anomalías específicas, microcefalia y retardo mental^{38,39}. Lo mismo se demostró en Suecia³⁵, Austria⁴⁰ y Hungría³⁶ después del accidente de Chernobyl.

Plomo. Esta sustancia produce retardo mental, pero no se ha podido asegurar la relación causa-efecto con malformaciones estructurales.

Metilmercurio. Después del accidente de derrame de esta sustancia en el mar (Minimata), se demostró que los peces contaminados, al ser consumidos por mujeres embarazadas, produjeron retardo mental y parálisis cerebral en sus hijos⁴¹.

Ocupación materna. Es necesario distinguir entre exposición ocupacional y ambiental. La ocupacional es la que ocurre en el lugar de trabajo de la mujer, dentro de los límites físicos de la fábrica, laboratorio, etc.

Los efectos teratogénicos de la exposición ocupacional, han sido ampliamente estudiados, por ser fácilmente identificables las mujeres expuestas. En general, las mujeres que trabajan fuera de su casa, tienen mayor riesgo de abortos y MFC, especialmente aquellas que trabajan en hospitales, escuelas, industrias químicas^{3,42}. No existe evidencia sobre la exposición del padre.

Se recomienda para la protección de las mujeres trabajadoras, informarlas de los posibles riesgos de su función, instruir las sobre los lugares, a quien consultar en caso de dudas.

¿Qué se ha conseguido en Chile en Prevención Primaria? Además de la educación de la población sobre los riesgos que representan para la salud del futuro hijo, la automedicación, el uso del alcohol y de drogas, de la dieta, del control prenatal estricto, de evitar contacto con personas afectadas de enfermedades infectocontagiosas, hay dos medidas, implementadas por el Ministerio de Salud de Chile, que han contribuido a disminuir en forma significativa algunas malformaciones congénitas: la vacunación contra la rubéola, que se implementó en Chile en forma obligatoria el año 1989, con lo que esta enfermedad prácticamente ha desaparecido entre la población femenina joven y el programa de fortificación con ácido fólico de la harina de trigo^{43,44}. Este programa se inició en enero de 2001 y los resultados han sido altamente satisfactorios. Los datos preliminares obtenidos hasta marzo de 2003, permiten asegurar que los defectos de tubo neural, espina bífida especialmente, han reducido sus prevalencias al nacimiento en 40%⁴⁵.

Otra medida ministerial de gran importancia y trascendencia es la implementación de los exámenes preventivos en el recién nacido (*screening*) de dos enfermedades, el hipotiroidismo congénito y la fenilquetonuria. Con este examen obligatorio en todas las maternidades del país, se logra identificar aproximadamente a 100 niños con hipotiroidismo congénito y a 75 con fenilquetonuria por año. Sin tratamiento oportuno, estos niños desarrollarán inevitablemente, retardo mental.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las malformaciones congénitas son anomalías estructurales o funcionales presentes al nacimiento. Sus causas pueden ser genéticas, ambientales o multifactoriales, preconcepcionales o postconcep-

cionales. Su prevalencia al nacimiento está entre 3 y 5%. Constituye la segunda causa de muerte en el primer año de vida.

En esta presentación se hacen recomendaciones solamente para la prevención primaria o preconcepcional, ya que la secundaria, que tiene por objeto evitar que nazca el niño malformado, aborto electivo, no está permitido legalmente en Chile y la prevención terciaria, mediante el tratamiento, la mayoría de las veces quirúrgico, corresponde a otros especialistas.

El ECLAMC ha confeccionado un Decálogo para la Prevención Primaria³. Son recomendaciones de fácil aplicación, de muy bajo costo y que debieran ser difundidas.

Decálogo del ECLAMC para la prevención primaria de defectos congénitos

1. Aun sin saberlo, cualquier mujer en edad fértil, puede estar embarazada.
2. Lo ideal es completar la familia cuando aún se es joven.
3. Los controles prenatales son la mejor garantía para la salud del embarazo.
4. Es importante que toda mujer en edad fértil esté vacunada contra la rubéola.
5. Debe evitarse el consumo de medicamentos o reducirlos a los imprescindibles. Siempre por prescripción médica.
6. Las bebidas alcohólicas son dañinas durante el embarazo.
7. No fumar y evitar los ambientes en que se fuma.
8. Comer de todo y bien, prefiriendo las verduras y frutas.
9. Consultar si el tipo de trabajo habitual es perjudicial para el embarazo.
10. Ante cualquier duda, consultar al médico.

REFERENCIAS

1. Documento del Ministerio de Salud. División Programas de Salud. *Programa de salud del niño*. 1995.
2. *Anuario Demográfico de Chile*. Instituto Nacional de Estadística (INE), Servicio de Registro Civil e Identificaciones, Ministerio de Salud. 1996.
3. E CASTILLA, J LÓPEZ CAMELO, I ORIOLI, J PAZ. *Prevención Primaria de los defectos congénitos*. Ed. Fiocruz. Río de Janeiro. Brasil.
4. TEN-KATE LP. Epidemiology of potentially avoidable birth defects. *Eur J Epidemiol* 1986; 2: 320.
5. *Documento final del ECLAMC*. 2001. Ed. Fiocruz. Río de Janeiro. Brasil.

6. NAZER J, CIFUENTES L, RUIZ G. La edad materna como factor de riesgo de malformaciones congénitas. *Rev Méd Chile* 1994; 122: 299-303.
7. NAZER J, HUBNER ME, CIFUENTES L. Aumento de la incidencia del síndrome de Down y su posible relación con el incremento de los promedios de edad materna. *Rev Méd Chile* 1991; 119: 465-71.
8. PARDO RA, NAZER J, CIFUENTES L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas y de menor peso de nacimiento en hijos de madres adolescentes. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 1165-72.
9. ORDÓÑEZ MP, NAZER J, AGUILA A, CIFUENTES L. Malformaciones congénitas y patología crónica de la madre. Estudio ECLAMC. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 404-11.
10. 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.
11. NAZER J, ARAVENA T, CIFUENTES L. Malformaciones congénitas en Chile. Un problema emergente (período 1995-1999). *Rev Méd Chile* 2001; 129: 895-904.
12. NAZER J, RAMÍREZ R. Malformaciones congénitas en los hijos de madres diabéticas. *Rev Méd Chile* 2000; 118: 1045-52.
13. BURGESS MA. Rubella reinfection-what risk to fetus? *Med J Aust* 1992; 156: 824-5.
14. McINTOSH R. Incidence of congenital malformations: Study of 5964 pregnancies. *Pediatrics* 1964; 14: 505-22.
15. SOUTH MA, SEVER JL. Teratogen update: The congenital rubella syndrome. *Teratology* 1985; 31: 297-307.
16. CDC: Rubella vaccination during pregnancy - United States, 1989; 1971-88.
17. DAFFOS F, MIRLESSE V, HOHLFELD P, JACQUEMARD F, THULLIEZ P, FORESTIER F. Toxoplasmosis in pregnancy. *Lancet* 1994; 344: 541.
18. FORESTIER F, DAFFOS F, HOHLFELD P, LYNCH L. Les fetopatías infecciosas. *Press Medical*, 1991; 20: 1448-54.
19. ILABACA G. En: *Neonatología* Editores Julio Nazer y Rodrigo Ramírez. Ed Universitaria Santiago. Chile. 2003.
20. STAGNO S. Cytomegalovirus. En: Remington JS, Kein JO (editores). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders. Pp. 241-81.
21. CASTILLA EE, AHSTON-PROLLA P, BARREDA-MEJÍA E, BRUNONI D, DELGADILLO JL, NAZER J ET ALS. Thalidomide, a current Teratogen in South America. *Teratology* 1996; 54: 273-7.
22. D'AMATO RJ, LUOGHANN MS, FOLKMAN J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-85.
23. ADAMS J. High incidence of intellectual deficits to isotretinoin *in utero*. *Teratology* 1990; 41: 614.
24. JICK SS, TERRIS BZ, JICK H. First trimester tretinoin and congenital disorders. *Lancet* 1993; 341: 1181-82.
25. LAMMER E, CHEN DT, HOAR RN. Retinoic acid embryopathy. *N Eng J Med* 1985; 313: 837-41.
26. KANEKO S, KONDO T. Antiepileptic agents and birth defects: incidence, mechanisms and prevention. *CNS Drugs* 1995; 3: 41-55.
27. KALLÉN B, ROBERT Y, CASTILLA E, MASTROIACOBO P, MARTÍNEZ-FRÍAS ML, COCCHI G. Anticonvulsant drugs and malformations: is there a drug specificity? *Eur J Epidemiol* 1989; 5:31-6.
28. BERTECCHI CE, MACKENZIE TD, SCHRIER. The global tobacco epidemic. *Sci Am* 1995: 255-65.
29. CZEIZEL AE, KODAJ I, LENZ W. Smoking during pregnancy and congenital limb deficiency. *Br Med J* 1994; 1473-76.
30. ERICSON A, KALLÉN B, WESTERHOLM P. Cigarette smoking as an etiologic factor in cleft lip and palate. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 348-51.
31. 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.
32. SPOHR H-L, WILLMS J, ESTEINHAUSEN H-C. Prenatal alcohol exposure and long term developmental consequences. *Lancet* 1993; 341: 907-10.
33. HUTCHING DE. The puzzle of cocaine's effects following maternal use during pregnancy: Are there reconcilable differences? *Neurotoxicol Teratol* 1993; 15: 281-86.
34. BROGAN WF, BROGAN CE, DADD JT. Herbicides and cleft lip and palate. *Lancet* 1980; 13: 597.
35. ERICKSON A, KALLÉN B. Pregnancy outcome in Sweden after the Chernobyl accident. *Environ Res* 1994; 67: 149-59.
36. CZEIZEL AE, ELEK C, SUSANSKY. The evaluation of the germinal mutagenic impact of Chernobyl radiological contamination in Hungary. *Mutagenesis* 1991; 6: 285-8.

37. Editorial: Environmental pollution: Its kill trees, but does it kill people? *Lancet* 1992; 340: 821-2.
38. SCHULL WJ, SHIMIZU Y, KATO H. Hiroshima and Nagasaki: new doses, risks and their implications. *Health Phys* 1990; 59: 69-75.
39. 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.
40. HAEUSLER MCH, BERGHOLD A, SCHOELL W, HOFER P, SCHAFFER M. The influence of the post Chernobyl fall out on birth defects and abortions rates in Austria. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1025-31.
41. HARADA. Minimata disease: organic mercury poisoning caused by ingestion of contaminated fish. Citado por Castilla (2). En *Adverse effects of food*. 1982; Plenum New York. Pag 135-140.
42. BLATTER BM, VANDERSTAR M, ROELEVELD N. Review of neural tube defects: risk factors in parental occupation and environment. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 140-5.
43. NAZER J, CIFUENTES L, RODRÍGUEZ M. Malformaciones del Sistema Nervioso Central en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y maternidades chilenas participantes en el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1163-70.
44. NAZER J, LÓPEZ-CAMELO J, CASTILLA EE. ECLAMC: Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos del tubo neural en Chile y en Latinoamérica. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 531-9.
45. CASTILLA E, ORIOLI I, LÓPEZ CAMELO, J, NAZER J. Preliminary data of changes in neural tubes defects prevalence rates after folic acid fortification in South America (Aceptado para publicación en *Am J Med Genetics*, 2003).