

# Anomalías congénitas estructurales en el recién nacido

Julio Nazer H.

## Nota del Editor

*Por lo extenso de la información, y el interés que representa para la comunidad hospitalaria, el Comité de Redacción ha decidido publicar esta monografía del Dr. Nazer en dos partes. Esta primera parte corresponde a las definiciones generales para el diagnóstico y prevención primaria de las Anomalías congénitas. En el próximo número de nuestra revista se proseguirá con la prevención de las anomalías congénitas y los aspectos epidemiológicos del problema en Chile. Las referencias corresponden a la totalidad de la monografía y por ello se repetirán en ambas publicaciones.*

## Introducción

El objetivo de esta Monografía es la de proporcionar un método para acercarse al diagnóstico de las malformaciones congénitas estructurales del niño en general y del recién nacido en particular. Es muy importante categorizar una anomalía para tener acceso mejor y más directo al especialista, al libro de referencias, a los exámenes más necesarios para llegar por último al diagnóstico más preciso. Pero aún sin un diagnóstico específico, la naturaleza y las características del defecto pueden hacernos pensar en su etiología y sobre todo en los riesgos que para futuros embarazos pueda tener la madre, es decir, nos puede ayudar en la finalidad última que debemos tener presente al tratar de efectuar un buen diagnóstico y es el consejo genético que se le debe dar a la familia.

Neonatólogo  
HCUCH

La búsqueda y reconocimiento de las anomalías congénitas estructurales en el recién nacido se conoce como Dismorfología que, aunque equivocadamente se la ha asignado como exclusiva de los genetistas, es de especial importancia para los neonatólogos y otros profesionales que deben dar las primeras atenciones al recién nacido, como también a los pediatras que tendrán que controlar en forma regular a estos niños, como a los médicos en general en sus respectivas especialidades.

Es cierto que hay malformaciones de diagnóstico obvio, de fácil diagnóstico y que no pasan desapercibidas por el observador, como labio leporino, mielomeningocele, en general todas las anomalías aisladas, pero en muchos casos no ocurre lo mismo, sobretodo cuando se asocian varias malformaciones constituyendo síndromes o complejos malformativos de difícil interpretación. En los últimos años se han descrito innumerables cuadros clínicos catalogados como síndromes y cada día se hace más difícil ubicarlos en un determinado tipo.

Es necesario que los clínicos tengan siempre presente algunas premisas importantes, especialmente ante un recién nacido polimarformado.

No es una práctica adecuada etiquetar a un paciente como «malformaciones congénitas múltiples» o «malformado múltiple» y menos como «funny looking kid». Es necesario hacer un esfuerzo para relacionar y comprender la combinación de defectos, su etiopatogenia, como asegurarse que ni el menor detalle halla sido ignorado.

Descripción de cada malformación, que debe ser detallada y objetiva. Todo signo clínico que pueda ser cuantificado debe ser expresado con el valor de su medición y compararlo con los valores normales conocidos según la edad y el sexo. Además, la objetividad implica que aquellos signos no cuantificables tales como micrognatia o im-

plantación baja de las orejas, sean consideradas como tales, sólo aquellos que, por su severidad no presenten dudas de interpretación. Es necesario ir en búsqueda de otras malformaciones menos evidentes clínicamente, pero que pudieran asociarse en forma preferencial. Hay que hacer ordenamiento lógico en un listado de las malformaciones que presenta el enfermo. El listado de las malformaciones encontradas en el examen, generalmente se hace ordenado por sistemas o aparatos, siguiendo el orden semiológico del examen, pero no tiene otra lógica que la operacional. El ideal es hacerlo siguiendo un proceso interpretativo que permita distinguir las malformaciones primarias de las secundarias presentes en un determinado tipo de síndrome, estas últimas desencadenadas por las primeras. Hay que tratar de localizar la causa, el origen de ellas, en otras palabras su etiopatogenia.

Hay que documentar completamente el diagnóstico, incluyendo estudios complementarios como radiológico, ecografías, scanner, cuando sea necesario o aconsejado hacerlo. Tener fotografías por si es necesario consultar con algún especialista distante. Estudio citogenético, es aconsejable hacerlo cada vez que un niño tenga más de dos malformaciones, ya que mientras más malformaciones tenga más difícil es atribuir las al azar. Si el niño fallece, la autopsia es fundamental para completar su estudio. Proponer uno o más diagnósticos probables, lo que por lo general debe hacerse con ayuda bibliográfica, ya que el gran número de síndromes reconocidos hace casi imposible, dada la baja frecuencia de muchos de ellos, que pueda confiarse sólo en la memoria o experiencia personal.

Es necesario muchas veces, un nuevo examen físico del paciente, basado en los diagnósticos propuestos, con el fin de buscar signos que permitan el diagnóstico diferencial entre ellos.

Otras veces, a pesar de los esfuerzos, no se llega a un diagnóstico seguro, esta situación significa que el caso queda abierto, y es frecuente que algunos signos aparezcan durante el crecimiento y desarrollo posterior, como retardo mental, alteraciones de los dientes, etc. lo que lleva al diagnóstico definitivo.

Aún cuando el riesgo de recurrencia de muchos síndromes malformativos es bajo, hay muchos síndromes mendelianos que tienen alta recurrencia y que deben ser, por lo tanto, identificados.

Así también, los síndromes deformativos, cuyo pronóstico es generalmente bueno, deben también ser identificados.

Si el diagnóstico mereciera cualquier duda, debe solicitarse la asesoría de otra persona con más experiencia, que seguramente ha visto otros casos similares, o a un experto en dismorfología. Aún si el diagnóstico siguiera en duda, siempre es posible poder clasificarlo posteriormente.

### **Terminología**

Actualmente se tiende a uniformar la nomenclatura, para lo cual se se ha empezado a usar términos que lleven implícito el conocimiento de la etiopatogenia. Cuando hablamos de síndromes se está expresando el concepto de comunidades fenotípicas que permitan entender las semejanzas o diferencias que originan causas distintas. Desde el punto de vista de la Dismorfología las anomalías estructurales son catalogadas como errores en la morfogénesis y los dividen en tres grandes grupos: Malformación, Deformación, Disrupción, Asociación, Complejo malformativo y Síndrome malformativo, de acuerdo a su origen o patogénesis. También se puede clasificarlas en malformaciones congénitas únicas o aisladas y múltiples o asociadas.

Es realmente importante, especialmente para el paciente y su familia clasificar el defecto

primario como malformación, deformación o disrupción, debido a que es diferente el riesgo de recurrencia y su pronóstico. Una malformación está genéticamente determinada y tiene un riesgo de recurrencia de entre el 2 y el 5% cuando los padres son sanos. La mayoría de las deformaciones son de buen pronóstico, muchas de ellas se corrigen espontáneamente y el riesgo de recurrencia es bajísimo. Las malformaciones y las disrupciones muy raramente se resuelven sin la corrección quirúrgica o de otros tratamientos médicos.

Trataremos separadamente estos tres tipos de defectos estructurales aislados.

### **Malformación**

Es un defecto de un órgano o región del cuerpo resultante de un proceso intrínsecamente anormal del desarrollo. Intrínseco se refiere a un defecto en la configuración y de su desarrollo potencial. Las malformaciones pueden ser únicas o múltiples, mayores o menores.

Tanto las malformaciones mayores como las menores pueden aparecer como entidades aisladas o ser parte de un síndrome polimalformativo. De ahí la importancia de estar seguro de ello, ya que el pronóstico para el paciente, como para futuros hermanos es totalmente diferente. Un defecto cardíaco septal o atrial puede ser un buen ejemplo de malformación cuando es única, ya que el pronóstico es excelente después de la cirugía correctora. Pero hay que distinguirla de aquel defecto septal que es parte de un síndrome. En el primer caso el riesgo de recurrencia es sólo del 2 al 5%, mientras que en el segundo caso, dependiendo de la etiología del síndrome, el riesgo de recurrencia puede llegar a ser mucho mayor.

### **Deformación**

Es un tipo, forma o posición anormal de parte o partes del cuerpo causados por fuerzas mecánicas. Una deformación ocurre con frecuen-

cia antenatalmente como consecuencia de moldeamiento o compresión intrauterina. Estas fuerzas mecánicas pueden ser extrínsecas, como deformaciones uterinas o intrínsecas, es decir del mismo feto, como miopatías, hipotonías, en general fetos con menor movilidad, líquido amniótico escaso que impide los movimientos fetales, como por ejemplo en las agenesias renales.

Es fundamental reconocer de que se trata de una deformación y no malformación. Conocer también su etiología es otra contribución importante. Ambos factores, diagnóstico y etiología, permiten al médico asegurar a los padres de que es una patología de buen pronóstico y además que el riesgo de recurrencia es muy bajo. Las deformaciones extrínsecas se presentan en un feto normal que se ve sometido a compresiones ya sea por las paredes del útero en caso de oligoamnios, o por tumores o defectos anatómicos de él. Se calcula que alrededor del 2% de todos los recién nacidos tienen algún tipo de defecto de origen extrínseco. Hay también deformaciones intrínsecas, es decir causas originadas en el feto mismo, por ejemplo la inmovilidad fetal producida por una miopatía o neuropatía pueden ocasionar deformaciones, como el pie bott o la artrogriposis.

Una causa externa puede producir una malformación única o una secuencia o complejo malformativo como el Potter ya mencionado anteriormente. Muchas veces, una vez que el niño ha nacido, es decir cuando las fuerzas externas han dejado de actuar sobre él, es posible que con el desarrollo y crecimiento normales se pueda revertir su condición. Si la causa extrínseca es corregida, el riesgo de recurrencia puede llegar a 0%.

La presentación fetal también puede ser causa de deformaciones, como la presentación de

nalgas que está asociada a aumento de la frecuencia de displasia de caderas y anomalías de la cabeza y cara. La disminución de la cantidad de líquido amniótico, también puede provocar compresiones sobre el feto y producir deformaciones fetales. Otra causa de compresión fetal intrauterina son los embarazos múltiples. Muchas veces el menor tamaño de los fetos es producido por la compresión, pero este menor tamaño es temporal y no permanente, posteriormente al nacimiento alcanzan el tamaño y el peso normal. El pie con metatarso aducto y el pie talo varo son las deformaciones más frecuentes de los pies por mala posición intrauterina.

#### **Disrupción**

Es un defecto estructural de un órgano o región del cuerpo como resultado de un daño a un tejido previamente normal. Es causado por una fuerza intrínseca o interferencia interna que provoca una alteración del desarrollo o un daño vascular. Se ha considerado disruptiva causas extrínsecas como una infección, traumatismo o teratógeno. Sin embargo siempre se ha considerado el efecto de las bandas amnióticas como la causa clásica de disrupción, aún cuando actualmente los accidentes vasculares intrauterinos son citados como la causa más frecuente en gastrosquisis, y defectos por reducción de miembros.

Cuando uno se encuentra ante un niño con varias malformaciones es necesario aclarar lo que ello significa.

Es la alteración de un tejido, formado normalmente, debido a compresiones o estrangulamiento, alteraciones del flujo sanguíneo o roturas. Una de las disrupciones más conocidas son las provocadas por las bandas amnióticas que comprimen un tejido u órgano en crecimiento, una extremidad por ejemplo, provocando desde una constricción hasta la amputación de

un miembro o parte de él. La característica es que son asimétricas, dependiendo de la o las zonas afectadas. Se acepta también que algunas fisuras labiopalatinas pueden ser producidas por este mecanismo. Otro tipo de disrupciones son las producidas por interrupción del flujo sanguíneo a alguna área del organismo. La obstrucción de la arteria onfalomesentérica puede producir un defecto de la pared abdominal, conocida como gastrosquisis, que es paramedial, a un lado del cordón umbilical, generalmente del lado derecho del abdomen. La oclusión o falta de la arteria radial lleva a la falta de desarrollo del radio y a la ausencia del pulgar. En malformados múltiples con ausencia de radio, sin embargo, siempre está presente la arteria radial. Los niños que tienen arteria radial, tienen también el pulgar respectivo, por el contrario en ausencia de la arteria, también falta el pulgar. Si la oclusión arterial es más alta, la arteria braquial por ejemplo, puede provocar un defecto por reducción de miembro. En los casos de defectos producidos por la Talidomida en que hay reducción de miembros de forma asimétrica, se explica por la acción temprana del teratógeno, que impide el crecimiento de las yemas vasculares y por lo tanto provocando ausencias o estenosis arteriales.

#### **Asociación**

Cuando una o más malformaciones aparecen en una persona, sin que pueda reconocerse como parte de un síndrome o un complejo malformativo, se habla de Asociación. En la práctica, es muy difícil, según la ley de las probabilidades, que dos o más malformaciones de frecuencia baja se den en la misma persona. Al estar frente a una malformación, es necesario buscar otras. Se sabe, por ejemplo que atresia de esófago se asocia con frecuencia a malformaciones de la columna vertebral, a imperforación

anal, malformaciones renales y malformaciones del área radial de las extremidades, constituyendo la Asociación VACTERL. Se conocen también como asociaciones preferenciales.

**Complejo malformativo o Secuencia deformativa:**

Se denomina secuencia deformativa al hecho que una deformación única desencadene malformaciones múltiples. En otras palabras, es un grupo de malformaciones asociadas que proceden de una malformación única o primaria que provoca una serie de otras malformaciones secundarias y/o terciarias, como una verdadera cascada de malformaciones. Es fundamental hacer el diagnóstico diferencial entre secuencia deformativa y síndrome malformativo, ya que en el primer caso el riesgo de recurrencia es cercano a 0% en el segundo es del 25%. Ejemplos de ello lo constituyen la secuencia de Potter, donde el oligoamnios producido por la agenesia renal bilateral, que es la malformación primaria, que provoca una cascada de anomalías características, desde alteraciones de los rasgos faciales, aplanamiento de la nariz, poco desarrollo del maxilar y orejas bajas, deformaciones de los pies y luxación de caderas, hasta hipoplasia pulmonar por falta de circulación del líquido amniótico por el árbol respiratorio. Otro ejemplo es la secuencia de Robin, conocido como Síndrome de Perre Robin: la hipoplasia del maxilar inferior provoca un desplazamiento de la lengua hacia atrás, glosoptosis. Esta retroposición de la lengua interfiere en el desarrollo del paladar ya que los procesos palatinos no logran juntarse, quedando una fisura palatina en forma de U.

**Síndromes malformativos:**

Son producidos por anomalías cromosómicas, defectos genéticos o factores externos, como infecciones maternas u otros teratógenos

ambientales. La característica aquí es que una causa única actúa en las primeras fases del desarrollo embrionario, provocando alteraciones en varios órganos o sistemas. A todo recién nacido con varias malformaciones es mandatorio realizarle un estudio citogenético completo para descartar un origen cromosómico. Varios cuadros sindrómicos son bien conocidos como el Síndrome de Down (Trisomía 21), de Edwards (Trisomía 18) o Patau (Trisomía 13), todos de origen cromosómico. Otros como el S de Apert, Cornelia de Lange son producidos por alteraciones genéticas. El otro gran grupo lo constituyen los Síndromes producidos por teratógenos ambientales, como el de Rubeola congénita, el por talidomida, ácido retinoico, fetal alcohólico, etc. En otras palabras todas tienen una etiología común. Por ejemplo, la madre enferma de rubeola en las primeras semanas de la gestación; una causa ambiental, infecciosa, como la rubeola, ataca al embrión y daña al mismo tiempo al corazón provocando una cardiopatía, al oído, sordera, a los ojos, catarata y a otros órganos resultando el síndrome de rubeola congénita.

Para hacer un diagnóstico es fundamental una buena historia clínica y un cuidadoso examen clínico. El examen rutinario del recién nacido o de un niño cualquiera hecho por un pediatra general es muy diferente al que realiza un especialista, un dismorfólogo, que va a ir en forma dirigida a buscar malformaciones, no sólo mayores, sino hasta las más insignificantes. Varias malformaciones menores en un mismo paciente, debe hacer sospechar la presencia de alguna mayor, que puede estar oculta. Un pequeño mechón de pelos o un angioma en la región lumbar baja, puede pasar como algo sin importancia para muchos médicos. Sin embargo es posible que bajo él se esconda una espina

bífida oculta, o que un pulgar pequeño haga sospechar la ausencia del radio. Cuantas veces un paciente que ha sido atendido durante años por uno o más médicos, al ser examinado por un experto le encuentra pequeños estigmas que le hacen sospechar un hipotiroidismo congénito o algún síndrome poco conocido.

Mucho se ha avanzado en la actualidad para realizar un buen diagnóstico. Múltiples métodos de laboratorio, radiología, ecografías, scanner, resonancia nuclear magnética, estudios genéticos, cultivo de tejidos, etc. pero lo fundamental es la observación clínica, todas las técnicas diagnósticas son muy muy útiles, pero a menudo sólo sirven para confirmar el diagnóstico clínico.

Es muy importante llegar a encasillar un grupo de malformaciones que presenta una persona dentro de un diagnóstico conocido. Sin un diagnóstico específico es muy difícil poder responder a las preguntas que los familiares nos hacen. Estas preguntas son muy importantes para ellos. Le preguntarán qué es lo que nuestro hijo tiene, como se llama esta enfermedad, que va a ser de él, será igual que los otros niños en el colegio, si tenemos otro hijo, será igual a este?. En fin, son muchas las dudas y tenemos la obligación de resolverlas. Hay varios textos clásicos, muchos de ellos con excelentes fotografías de los más variados síndromes. Hay que comparar al paciente con las fotografías, comparar sus signos físicos con lo que ahí se describe. Incluso hay programas en CD rom en los que describe todos estos cuadros clínicos y se da una lista de las manifestaciones de todos ellos. Incluso dando el listado de los signos del enfermo, el programa de computación entrega a su vez una lista de posibilidades diagnósticas, que uno debe estudiar hasta llegar al diagnóstico definitivo. Si aún así, no somos capaces de hacerlo, hay que reco-

nocerlo y solicitar la opinión de otra persona con más experiencia o con más conocimientos sobre la materia.

#### **Etiología**

Las causas de las malformaciones estructurales congénitas pueden ser:

- Genéticas
- Ambientales
- Multifactoriales
- De causa desconocida

#### **Causas genéticas**

Los factores genéticos como causa de malformaciones congénitas son los más frecuentes. Se afirma que la tercera parte de las malformaciones son de origen genético y que constituyen el 85% de las causas conocidas. El 50% de los abortos espontáneos y el 5% de los mortinatos tienen alguna anomalía cromosómica.

Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas y estructurales y pueden afectar tanto a los autosomas como a los cromosomas sexuales. Cuando un embrión ha perdido un cromosoma, se conoce como monosomía y en el 97% de los casos se abortan, de ahí es que es rarísimo encontrar un ser vivo con este tipo de alteración. El Síndrome de Turner es un ejemplo de este raro fenómeno que sólo se le encuentra al nacimiento en 1 en 2.500 nacidos vivos, sin embargo se le encuentra en el 18% de los abortos espontáneos con aberraciones cromosómicas. En otros casos puede ocurrir que en vez de tener un par, la célula tiene tres cromosomas. Es lo que se conoce como trisomía. Es el caso de la trisomía del par 21 o Síndrome de Down. La causa más corriente que provoca este defecto, es la falta de disyunción durante la división celular dando como resultado una célula con 24 cromosomas en vez de 23 que es lo normal. Al unirse este gameto a otro, resulta una célula con 47 cromosomas en vez de 46. Se

correlaciona las trisomías al aumento de la edad materna. El riesgo sobre los 40 años es de 1 en 52 nacimientos, entre 20 a 29 es 1 en 1500.

El otro tipo de anomalías cromosómicas son las estructurales y con frecuencia son originadas por quiebres del cromosoma. El trozo quebrado puede pegarse a otro cromosoma, traslocación, o perderse, deleción, de manera que la célula puede tener masa celular de más o de menos. En el primer caso la persona afectada puede ser fenotípicamente normal, ya que la masa celular permanece completa, pero en el caso que el gameto tenga el cromosoma con el trozo de más, va a dar como resultado un descendiente con masa celular de más y si trasmite el cromosoma que perdió un trozo, el descendiente va a tener menor masa celular. En ambos casos puede haber alteraciones fenotípicas características, dependiendo del cromosoma afectado.

#### **Causas ambientales**

Los factores ambientales que producen malformaciones congénitas son conocidos como teratógenos. Se define como teratógeno a aquel factor ambiental que es capaz de provocar prenatalmente una alteración del desarrollo o función de un órgano o sistema. Se acepta que el 7% de las malformaciones estructurales son provocadas por causas ambientales. El momento de acción de los teratógenos es durante la embriogénesis. Mientras más temprano en esa etapa del desarrollo embrionario actúe el teratógeno, mayor va a ser su acción. Es conocido como período crítico y es el en que la velocidad de división celular es más alta. Cada tejido tiene un período crítico diferente durante el cual se puede alterar su desarrollo. El cerebro, por ejemplo tiene su período crítico entre las 3 y 16 semanas de gestación, pero la diferenciación

encefálica no se termina hasta después del nacimiento. En este caso puede tenerse daño cerebral durante el período fetal y aún durante la primera infancia. Lo mismo ocurre con el tejido dentario y esquelético.

La magnitud del daño que puede provocar un teratógeno depende de la intensidad de su actividad, del momento en que actúa y de la dosis recibida.

Los teratógenos ambientales pueden ser de tipo químico, como algunos medicamentos, talidomida, ácido retinoico, anticoagulantes, algunos antiepilépticos; físicos como las radiaciones ionizantes, hipertermias, fuerzas mecánicas como compresión intrauterina e infecciosos como la rubeola, sífilis, toxoplasmosis, citomegalovirus.

#### **Causas multifactoriales**

Las malformaciones estructurales más frecuentes son la producidas por factores tanto genéticos como ambientales, que son distintas en los diferentes individuos. Un mismo factor puede producir un defecto en un determinado individuo y no hacerlo en otro. Hay una susceptibilidad genética para que se presente una malformación específica. Es diferente el riesgo para una malformación en una familia en que es el primer caso que aparece a si hay otros malformados en la familia con igual malformación. Por lo general se trata de malformaciones únicas, como labio leporino, defectos de cierre de tubo neural, luxación de caderas. Sin embargo alguna de estas malformaciones pueden ser parte de un síndrome malformativo, de una secuencia o de un síndrome cromosómico. Los riesgos de recurrencia utilizados en los casos familiares de herencia multifactorial, se hacen basados en riesgos empíricos de acuerdo a la frecuencia de la malformación en la población general y por lo tanto es diferente en cada caso.

Cuando estamos frente a una malformación primaria única en un recién nacido, por lo demás normal, nuestro deber es dilucidar que tipo de defecto es, si es una malformación, una deformación o disrupción y si es posible encontrar su etiología. Los defectos aislados pueden ser heredados o provocados por una causa ambiental, muchas son multifactoriales en su origen. Si tomamos como ejemplo labio leporino con paladar hendido, que es un defecto del cierre del proceso embrionario que forma el labio y el paladar y que se presenta por uno o más factores ambientales en un embrión genéticamente predispuesto, veremos que el riesgo de recurrencia es bajo, pero existe. El riesgo empírico puede ser hasta del 5%. Pero si la malformación fuera autosómica recesiva el riesgo de recurrencia sería del 25%. Si en una misma hermandad hay 2 o más niños con la misma malformación el riesgo se eleva considerablemente.

Si la malformación primaria única es una deformación, como el pie bot por compresión intrauterina, el riesgo de repetición es bajo y puede llegar a 0% si eliminamos la causa que provocó esa compresión, miomas, por ejemplo.

Las malformaciones producidas por disrupciones, son accidentales y es muy raro que se vuelvan a producir en embarazos posteriores, como las bandas amnióticas, amputaciones de miembros o parte de ellos, gastrosquisis, etc.

#### **De causa desconocida**

Existe un grupo de malformaciones congénitas cuya etiología aún no ha sido establecida. Mucho se ha avanzado en la actualidad por medio de la genética molecular, del mapeo génico y en la identificación de los genes responsables y del mecanismo por el cual se produce el defecto. Se ha identificado Factores

de transcripción (TCF) y de crecimiento que estarían provocando o previniendo la aparición de la anomalía.

## Referencias.

1. Nazer J, Díaz G, Pizarro MT. *Malformaciones congénitas. Estudio clínico y epidemiológico. En Pediatría Santiago. 1978; 26: 295-302.*
2. Nazer J, Cifuentes L, Ruiz G. *Incidencia de 50 malformaciones congénitas en 8 maternidades chilenas participantes en el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Período 1982- 1988. Rev Chilena de Pediatría 1991; 62: 37-44.*
3. Nazer J, Cifuentes L, Meza M. *Incidencia de las malformaciones congénitas en 10 maternidades chilenas participantes en el ECLAMC. Comparación de 3 períodos (1971-1977, 1982-1988 y 1989-1994). Rev Méd Chile 1997; 125: 993-1001.*
4. Nazer J, Cifuentes L, Ruiz G. *¿Están aumentando las malformaciones congénitas? Estudio comparativo de dos períodos: 1971-1977 y 1982-1991. Rev Méd Chile 1993; 121: 1068-74.*
5. Hubner ME, Nazer J, Cifuentes L. *Atresia esofágica y malformaciones asociadas. Rev Med Chile. 1999; 117: 611- 17.*
6. Nazer J, Fernández P, Silva C. *Malformaciones del aparato urinario. Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1983-1997. Rev Méd Chile. 1998; 126: 1472-77.*
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. Nazer J, Hubner ME, Valenzuela P, Cifuentes L. *Malformaciones congénitas anorectales y sus asociaciones preferentes. Experiencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1979-1999. Rev Méd Chile. 2000; 128: 519-25.*
9. Manual Operacional del ECLAMC 1998. *Editor Eduardo Castilla. Fundação Flo Cruz, Río de Janeiro, Brasil.*
10. Dutra G. *Documento Final del ECLAMC RAE 30. Fundação Flo Cruz, Río de Janeiro, Brasil. 1998.*
11. Nazer J, Cifuentes L, Ruiz G. *Edad materna como factor de riesgo para malformaciones congénitas. Rev Méd Chile 1994; 122: 299- 302.*
12. Cifuentes L, Nazer J, Catalán J. *Malformaciones congénitas: Un modelo predictivo basado en factores de riesgo. Rev Méd Chile 1989; 117: 611- 17.*
13. Aguila A, Nazer J. *Las anomalías congénitas como causa de muerte en el primer año de vida en Chile. Revista Hospital Clínico Universidad de Chile 1999; 10: 244-49.*
14. Instituto Nacional de Estadística (INE), Servicio de Registro Civil e Identificación, Ministerio de Salud. *Anuario de Demografía 1997.*