

Factores de Riesgo para Algunas Anomalías Congénitas en Población Colombiana

JOHANNA MUÑOZ, INDIANA BUSTOS, CONSTANZA
QUINTERO y ALEJANDRO GIRALDO¹

Recibido 18 Agosto 2001/Enviado para Modificación 20 Septiembre 2001/Aceptado 10 Octubre 2001

RESUMEN

La frecuencia de las anomalías congénitas varía entre regiones, razas y a través de tiempo. En Colombia el conocimiento de este tema es fragmentario y escaso, así como las causas de estas patologías que pueden ser genéticas, ambientales o una combinación de ambas. Este estudio se realizó con datos recolectados en hospitales de Bogotá, Neiva y Cartagena, entre 1982 y 1993, bajo los lineamientos del ECLAMC-VERACC en recién nacidos, según un diseño de casos y controles. Los posibles factores de riesgo contemplados fueron: antecedentes de malformaciones familiares, edad de la madre; durante la gestación, metrorragia, enfermedades agudas, enfermedades crónicas, ingestión de medicamentos, consumo de alcohol, consumo de cigarrillos, exposición a factores físicos, exposición a inmunización y plaguicidas, únicamente durante el primer trimestre. El análisis de la información se hizo mediante Regresión Logística Multivariada "paso a paso". Se seleccionaron cuatro anomalías, por presentarse en un suficiente número de individuos, mostrar diferencias significativas entre las frecuencias de casos y controles y por ser clínicamente relevantes, estas son: Labio Leporino con o sin Paladar Hendido, Polidactilia, Síndrome de Down y deformidad en Varo. Se identificaron factores de riesgo para cada una de estas anomalías.

¹ Investigador Principal. Correspondencia: Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia. Telefax: 368 1567. E-mail: algirald@bacata.usc.unal.edu.co.

Palabras Claves: Anomalías congénitas, factores de riesgo.

ABSTRACT

Risk factors for some congenital anomalies in Colombian population

The frequency of congenital anomalies varies among regions, races and through the time. In Colombia the knowledge of this topic is scarce and limited, particularly the knowledge about the causes of these pathologies that can be of genetic origin, environmental origin, or a combination of both causes. This study was performed with data collected from mothers of newborn babies with birth defects, and mothers of normal control babies, in hospitals from Bogotá, Neiva and Cartagena, from 1982 to 1993, under the methodology of ECLAMC-VERACC. Possible risk factors considered were: familial antecedent of a first-degree relative with congenital anomaly, maternal age and during the gestational period, metrorrhagia, acute diseases, chronic diseases, ingestion of medicines, alcohol consumption, cigarette smoking, exposure to physical factors, immunization and pesticides, only during first trimester. The data were examined following a Stepwise Multivariate Logistic Regression Analysis. Four particular congenital anomalies were possible to be analyzed due to their enough number of affected individuals, show up significant statistical differences among cases and control individuals and due also to its clinical relevance. These anomalies are: cleft lip with or without cleft palate, polydactily, Down syndrome and varus deformity.

Key Words: Congenital anomalies, birth defects, risk factors.

De acuerdo con el Censo de 1993 y a datos de mortalidad, se calculó la Tasa de Mortalidad Infantil-TMI para Colombia en 1994, en 34,2 por mil, cifra que mostró un importante descenso de 23 % con respecto a 1985, cuando fue del 44,2 por mil (1). Según este mismo estudio, las causas de mortalidad en niños menores de un año en Colombia son en primer lugar las afecciones originadas en el período perinatal con un 44,4 %, en segundo lugar las afecciones del aparato respiratorio con 14,8 %, en tercer las anomalías congénitas con un 14,4 % y en cuarto lugar las infecciones intestinales con un 8,7 %. Por otra parte, por medio de encuestas realizadas con muestras probabilísticas de mujeres en edad fértil, se ha estimado la TMI, en cifras que van de 44 por mil para el quinquenio 1975-1980, a 21 por mil para el quinquenio 1995-2000, lo que ha mostrado una disminución de más del 50 % en esos 25 años (2). Según lo anterior, dada la escasa diferencia porcentual, era de esperarse que las anomalías congénitas pasaran al segundo lugar como causa de mortalidad infantil, tal como ya aparecen en los tabulados del

DANE para 1998 (3). Esto hace que el estudio de las anomalías congénitas en nuestro país sea un imperativo de la Salud Pública.

Las anomalías congénitas han sido clasificadas en los siguientes cinco grupos: a. de origen genético simple (por genes mutantes mayores); b. debidas a interacciones entre tendencias hereditarias y no genéticas (generalmente factores ambientales); c. asociadas a aberraciones cromosómicas; d. atribuidas a factores ambientales discretos (como la principal causa); y e. de causa no identificada. Este último grupo comprende el 60 % de las anomalías congénitas. El grupo b, está conformado por alrededor del 20 % de las anomalías (4).

El estudio de las causas de los defectos de nacimiento, se ha realizado sobre evaluaciones de antecedentes familiares y condiciones de la preñez, así como de datos poblacionales y experimentos en animales y se ha observado heterogeneidad y complejidad en los factores causantes de estos defectos y dificultad para afirmar la magnitud de su influencia (4). La mayoría de las causas ambientales son infecciones de la madre (que llegan a ser el 2 % de las causas de anomalías congénitas) otras afecciones maternas como diabetes, fenilcetonuria, enfermedades virales, y sustancias ambientales como ciertos medicamentos, humo del tabaco, alcohol entre otros (4,5).

En cuanto al consumo de medicamentos durante la gestación, se han encontrado resultados altamente significativos sobre su relación con los defectos del nacimiento antes y durante la preñez, especialmente durante los tres primeros meses de embarazo. Se registraron asociaciones estadísticamente significativas entre antialérgicos y anomalías cardíacas y musculoesqueléticas, entre broncodilatadores y anomalías cardíacas, entre antiepilépticos y anomalías del sistema urogenital interno y labio leporino con paladar hendido, entre hormonas tiroideas y anomalías del sistema nervioso y anomalías del sistema urogenital externo y entre insulina y digitálicos y anomalías del sistema musculoesquelético (6).

Se ha encontrado que hay una asociación notable entre fisuras orales en los niños de madres que trabajan en la manufactura de cueros y zapatos, siendo mayor el riesgo para la fisura de paladar. Además se ha observado un riesgo significativo de anomalías múltiples en hijos de madres trabajadoras en tinción de textiles (7). La exposición a éteres glicólicos también ha sido estudiada; existe una asociación particularmente fuerte con defectos del tubo neural, anomalías múltiples y labio leporino (8); en este último la asociación tendió a incrementarse con altos niveles de exposición. Los estudios sobre factores de riesgo de labio leporino y paladar hendido han mostrado, por

ejemplo, que la frecuencia de niños con dichas anomalías es mayor en madres epilépticas que toman anticonvulsivantes durante el primer trimestre de embarazo (5). También se han encontrado asociados a enfermedades agudas, especialmente influenza (9) y se ha sugerido una baja relación, aunque estadísticamente significativa, con las madres fumadoras durante el primer trimestre de embarazo (10,11). El consumo de alcohol durante la gestación puede ser un factor de riesgo para labio leporino aislado o con paladar hendido, no siendo así con el paladar hendido aisladamente o en los casos de niños con fisuras con defectos múltiples de nacimiento (12).

La polidactilia es heterogénea, se ha encontrado asociada con ancestros negros, en mayor frecuencia que en otros grupos étnicos, con consanguinidad de los padres y en menor proporción por acción de un gen recesivo ligado a X (9). En diferentes estudios se ha observado una asociación con los antecedentes de otra malformación en la familia, apoyándose así el rol de factores hereditarios en la etiología (13); e igualmente se ha detectado a la diabetes materna como un factor de riesgo de esta anomalía preaxialmente en el pie (14).

Con respecto a las anomalías cromosómicas en general, se sabe que el riesgo de tener hijos con este tipo de anomalías se incrementa con la edad materna avanzada y es independiente de la etnia. En madres muy jóvenes (9 a 16 años), el riesgo es el mismo que el de aquellas con edad reproductiva promedio (20 a 29 años) (15). La anomalía cromosómica más estudiada ha sido el síndrome de Down, para el cual han sido identificados algunos factores de riesgo, siendo el más importante es la edad materna avanzada. El efecto de la edad materna, muestra un incremento en el riesgo de aproximadamente un orden de magnitud entre los años reproductivos tempranos y tardíos (16). También se ha encontrado que la incidencia del síndrome de Down es más alta en los niños de madres diabéticas (17).

Es poco lo que se conoce sobre los factores de riesgo de las deformidades en varo, pero han sido asociadas con la exposición a rayos X no abdominales (9). También se realizó un estudio sobre el consumo materno de cigarrillos durante la gestación y este tipo de anomalías y se encontró que no hay relación entre madres fumadoras y niños con pie equinovaro (18).

Hay varias dificultades metodológicas en el reconocimiento de los diferentes grupos de defectos de nacimiento (19), como en la demostración del riesgo que ejerce un factor ambiental en la población (20,21). Varios factores de riesgo ambientales se han sugerido recientemente como causantes de anomalías congénitas, pero su asociación, al menos con plaguicidas no se ha

demostrado (22). Es conveniente tomar con cautela las asociaciones citadas dado que muchas de estas investigaciones podrían tener problemas metodológicos y diferentes tipos de sesgos.

Con el desarrollo de este trabajo se busca establecer cuáles de las variables estudiadas podrían ser factores de riesgo de las anomalías congénitas Labio Leporino con o sin Paladar Hendido, Polidactilia, Síndrome de Down y Deformidades en Varo entre 1982 y 1993 en la población colombiana.

MATERIALES Y METODOS

La información sobre la cual se elaboró este trabajo pertenece al VERACC (Vigilancia Epidemiológica y Registro de Anomalías Congénitas en Colombia) modalidad local del ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas), el cual contiene información de niños recién nacidos con anomalías congénitas y sus controles respectivos sin anomalías, del mismo sexo, nacidos consecutivamente en el mismo hospital (23). Los datos fueron obtenidos en 6 hospitales de tres ciudades colombianas entre 1982 y 1993. Las fichas fueron diligenciadas por médicos genetistas, pediatras o médicos generales, bajo la coordinación de uno de los autores (A.G.) En las Tablas 1 y 2 se muestran los diferentes hospitales con el número de nacimientos y de anomalías congénitas totales, así como las analizadas en el presente estudio.

Tabla 1. Hospitales estudiados

Hospitales	Nacimientos	Anomalías	%
Cajanal, Bogotá	11 905	229	1,92
General de Neiva	11 713	244	2,08
La Victoria, Bogotá	11 354	137	1,21
Maternidad Calvo, Cartagena	7 776	148	1,90
Simón Bolívar, Bogotá	783	24	3,07
Hospital de Kennedy, Bogotá	2 139	46	2,15
TOTAL	45 670	828	1,81

Tabla 2. Grupo de anomalías congénitas estudiadas

Anomalías Congénitas	Total Anomalías Congénitas	Tasa X 10.000	Caso por Nacimientos
S. Down	72	15,8	1:634
Polidactilia	66	14,5	1:692
Pie Equino Varo	59	12,9	1:774
Labio y Paladar Hendido	45	9,9	1:1015

La información empleada fue recogida mientras la madre permaneció en el hospital y consta de datos sociodemográficos, de historia familiar y del primer trimestre de la gestación. Las variables estudiadas se indican adelante

A cada uno de los tipos de anomalía se les realizó un análisis de regresión logística “paso a paso” (stepwise), apropiado cuando la variable respuesta es dicotómica (en este caso, presencia o ausencia de una determinada anomalía).

Variables	Códigos
Edad de la madre al nacimiento del niño afectado	EDAM
Antecedentes de malformaciones en familiares de primer grado	AFAM
Enfermedades agudas de la madre durante el primer trimestre	AGCES
Inmunización de la madre durante el primer trimestre	INGES
Enfermedades crónicas de la madre durante el primer trimestre	CRGES
Exposición a factores físicos durante el primer trimestre	FACGES
Ingestión de medicamentos durante el primer trimestre	MEDGES
Consumo de alcohol durante el primer trimestre	ALGES
Consumo de cigarrillos durante el primer trimestre	CIGES
Exposición a plaguicidas durante el primer trimestre	PLAGES
Metrorragia durante el primer trimestre	METGES

La variable respuesta se denota por Y , cuyos valores son: $Y=1$: si hay presencia de la enfermedad; $Y=0$: si la enfermedad está ausente.

En el modelo logístico se busca explicar la variable dependiente, a través del $\ln(p/1-p)$, que es igual a $\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p$; donde p es la probabilidad de $y = 1$ y $(1-p) = q$ es la probabilidad de $y = 0$. Las x_i son las variables explicativas que se están introduciendo en el modelo (las cuales son las componentes del vector X) y los β_i corresponden a los coeficientes de regresión de dichas variables (24).

El modelo de regresión logístico se basa en los siguientes supuestos:

1. $(Y | X = x) \sim B(1, p(x))$, $p(x) = P(Y=1/X=x) = E(Y/X)$
2. $g(x) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p$
3. $p(x) = \exp g(x) / (1 + \exp g(x))$
4. $g(x) = \text{logit } p(x) = \ln((p(x))/(1-p(x))) = \ln(p/q)$

A la razón p/q se le denomina odds (o ventaja).

Si p_1 denota la proporción de individuos con $y = 1$ expuestos a una variable (por ejemplo, si la variable de exposición es dicotómica, $x = 1$), el odds

para ellos es p_1/q_1 . Similarmente, si p_2 denota la tasa de individuos con $y = 1$ no expuestos a esa variable, $x = 0$, el odds correspondiente es p_2/q_2 . La razón de los odds de y en los individuos expuestos a x relativa a los no expuestos a x se denomina razón de odds (OR), odds relativo o razón de ventaja (ψ):

$$\psi = (p_1/q_1)/(p_2/q_2) = p_1q_2/p_2q_1$$

El OR es importante por dos razones: la primera, porque para enfermedades muy raras, se aproxima al riesgo relativo (definido como $RR = p_1/p_2$); la segunda, porque el OR puede ser determinado de estudios de caso-control. En general, el riesgo relativo puede ser estimado en estudios caso-control por el uso de la aproximación del OR (25).

Debido a que en la información que se está analizando, la frecuencia de la presencia de cada una de las variables de riesgo en el grupo de casos es considerablemente menor que la frecuencia en el grupo de los controles, se amplía a 0,2 el nivel de significancia para permanecer en el modelo. Además, se considerará como modelo significativo aquel cuyo p-valor sea menor o igual a 0,05, rechazándose en esos casos la hipótesis de no efecto de las respectivas variables (26).

RESULTADOS

Labio Leporino y Paladar Hendido (LLPH). Las variables que intervinieron en el ARL de esta anomalía fueron: EDAM, AFAM, AGGES, INGES, MEDGES y METGES, de las cuales fue seleccionada MEDGES en primer lugar para ser introducida en el modelo 2 y luego AFAM en el modelo 3 (Tabla 3). Es decir, estas variables se asocian con la presencia de LLPH. Sin embargo, al hallarse la diferencia entre los valores de D de los modelos 2 y 3 se obtiene un valor de 2,081, el cual corresponde a un p-valor entre 0,1 y 0,2 lo cual indica la menor importancia de AFAM dentro del modelo; no obstante, por su importancia biológica se deja en el modelo. Se pueden apreciar en la Tabla 4 los estimados de los parámetros del modelo con sus errores estándar e intervalos de confianza, definiéndose el modelo como:

$$g(\text{LLPH}) = -0.3494 + 1.6536\text{MEDGES} + 0.761\text{AFAM}.$$

El OR para MEDGES indica que el riesgo de tener un hijo con LLPH cuando se consumen medicamentos durante la gestación, es 5 veces el riesgo que cuando no se consumen y 2 veces cuando hay antecedentes de malformaciones familiares que cuando no los hay. En la estimación correspon-

diente a AFAM es importante tener en cuenta que el intervalo de confianza del 95 % incluye al 1 y por ende, deba ser tomada con precaución.

Polidactilia (POL). Para polidactilia, las variables introducidas en el análisis con un α de 0.2 fueron: EDAM, AFAM, AGGES, INGES, MEDGES, PLAGES y METGES. Las variables que dieron significancia al modelo fueron AFAM y MEDGES (Tabla 5), con un p-valor de 0.0001.

La diferencia de las desviaciones de los modelos 2 y 3 es 1,757, cuyo p-valor está entre 0,2 y 0,1, indicando que la importancia de MEDGES dentro del modelo es mucho menor que la de AFAM. Se decidió dejar en el modelo sólo la variable AFAM. El modelo resultante es:

$$g(\text{POL}) = -0.3395 + 1.9081\text{AFAM}$$

Las OR junto con sus intervalos de confianza al 95 % aparecen en la Tabla 6, e indican que el riesgo de que un niño presente polidactilia cuando tiene antecedentes de malformaciones familiares es aproximadamente 6,7 veces el riesgo que cuando no las tiene.

Síndrome de Down (SD). Para este análisis fueron seleccionadas las variables: EDAM, AFAM, AGGES, INGES, CRGES, MEDGES, PLAGES y METGES. Las variables que dieron significancia al modelo fueron: EDAM, AFAM, METGES y MEDGES, (Tabla 7). El modelo final, con los estimados de los parámetros de la Tabla 8 es:

$$g(\text{SD}) = -3.2114 + 0.1008\text{EDAM} + 1.1738\text{METGES} + 1.5750\text{MEDGES} + 1.1093\text{AFAM}$$

La diferencia de las desviaciones de los modelos y sus p-valores son:

$D_1 - D_2$	12.220	p-valor: 0.005
$D_2 - D_3$	5.405	p-valor: $0.01 < p < 0.025$
$D_3 - D_4$	3.810	p-valor: $0.05 < p < 0.1$
$D_4 - D_5$	2.890	p-valor: $0.05 < p < 0.1$

Dentro del modelo se nota un peso bastante alto de EDAM ($D_1 - D_2$), seguido del de METGES ($D_2 - D_3$) y MEDGES y AFAM menos significativos, ($0.10 > p > 0.05$).

La edad de la madre al nacimiento del niño, es el factor de riesgo que tiene mayor efecto en la presencia de Síndrome de Down, entró como variable cuantitativa, pero como tiene mayor sentido la interpretación de esta variable cada 5 años, se estimó el OR correspondiente ($1.65 = e^{5\beta}$) esto indica entonces que por cada 5 años de incremento en la edad materna el riesgo de gestar un hijo con Síndrome de Down se multiplica por ese valor.

Las variables METGES y MEDGES son significativas en el modelo, sin embargo, biológicamente está claro que la anomalía cromosómica del Síndrome de Down está presente en el momento de la concepción por lo que estas variables son consecuencias de la concepción anómala y no pueden interpretarse como variables de riesgo preconcepcional.

Deformidades en Varo (VAR). En el análisis fueron consideradas las siguientes variables: EDAM, AFAM, AGGES, INGES, MEDGES, PLAGES y METGES. La primera variable introducida en el análisis de regresión logística fue AFAM, luego INGES y después METGES. (Tabla 9). El modelo resultante a partir de la Tabla 10 es: $g(\text{VAR}) = -0.3378 + 1.1614\text{AFAM} + 0.8320\text{INGES} + 0.8055\text{METGES}$

La diferencia de las desviaciones de los modelos y sus p-valores son:

$D_1 - D_2$	3.847	p-valor: 0.0498
$D_2 - D_3$	2.126	p-valor: $0.1 < p < 0.2$
$D_3 - D_4$	1.879	p-valor: $0.1 < p < 0.2$

A partir de lo anterior se deduce que la importancia de INGES y METGES dentro del modelo es similar o inferior a la de AFAM. El riesgo que un niño nazca con deformidades en varo cuando hay antecedentes de malformaciones familiares es aproximadamente 3,2 veces el riesgo de cuando no las hay. Si la madre estuvo expuesta a inmunización durante la gestación el riesgo de que el niño nazca con deformidades en varo es 2,3 veces el de cuando la madre no estuvo expuesta.

Tabla 3 Modelos de Análisis de Regresión Logística para Labio Leporino y Paladar Hendido

Términos Incluidos en el Modelo con $\alpha = 0,20$		χ^2 para Covariables (G)		GL	p-valor
Desviación (D) (-2 LOG L)					
Modelo 1: β_0	144,175				
Modelo 2: $\beta_0 + \beta_1$ MEDGES	137,481	6,694		1	0,0097
Modelo 3: $\beta_0 + \beta_1$ MEDGES + β_2 AFAM	135,400	8,775		2	0,0124

Tabla 4 Estimados del Modelo Final para Labio Leporino y Paladar Hendido Vía Máxima Verosimilitud

Variable	Estimados de los Parámetros	Error Estándar	IC 95% Inf. de β	IC 95% Sup. de β	OR	IC 95% Inf. OR	IC 95% Sup. OR
Intercepto	-0,3494	0,2381	-0,8246	0,1130			
MEDGES	1,6536	0,6851	0,4175	3,1905	5,226	1,518	24,299
AFAM	0,7610	0,5355	-0,2704	1,8551	2,140	0,763	6,392

Tabla 5 Modelos de Análisis de Regresión Logística para Polidactilia

Términos Incluidos en el Modelo con $\alpha = 0,20$		χ^2 para Covariables (G)		GL	p-valor
Desviación (D) (-2 LOG L)					
Modelo 1: β_0	196,854				
Modelo 2: $\beta_0 + \beta_1$ AFAM	180,104	16,750		1	0,0001
Modelo 3: $\beta_0 + \beta_1$ AFAM + β_2 MEDGES	178,347	18,507		2	0,0001

Tabla 6 Estimados del Modelo Final para Polidactilia Vía Máxima Verosimilitud

Variable	Estimados de los Parámetros	Error Estándar	IC 95% Inf. de β	IC 95% Sup. de β	OR	IC 95% Inf. OR	IC 95% Sup. OR
Intercepto	-0,3395	0,1909	-0,7186	0,0317			
AFAM	1,9081	0,5273	0,9461	3,0526	6,740	2,576	21,169

Tabla 7 Modelos de Análisis de Regresión Logística para Síndrome de Down

Términos Incluidos en el Modelo con $\alpha = 0,20$		χ^2 para Covariables (G)		GL	p-valor
Desviación (D) (-2 LOG L)					
Modelo 1: β_0	166,355				
Modelo 2: $\beta_0 + \beta_1$ EDAM	154,135	12,220		1	0,0005
Modelo 3: $\beta_0 + \beta_1$ EDAM + β_2 METGES	148,730	17,625		2	0,0001
Modelo 4: $\beta_0 + \beta_1$ EDAM + β_2 METGES + β_3 MEDGES	144,920	21,435		3	0,0001
Modelo 5: $\beta_0 + \beta_1$ EDAM + β_2 METGES + β_3 MEDGES + β_4 AFAM	142,031	24,325		4	0,0001

Tabla 8. Estimados del Modelo Final para Síndrome de Down Vía Máxima Verosimilitud

Variable	Estimados de los Parámetros	Error Estándar	IC 95 % Inf. de β	IC 95 % Sup. de β	OR	IC 95 % Inf. OR	IC 95 % Sup. OR
Intercepto	-3.2114	0.8691	-5.0066	-1.5782			
EDAM	0.1008	0.0288	0.0465	0.1603	1.106	1.048	1.174
METGES	1.1738	0.8825	-0.4420	3.1850	3.234	0.643	24.167
MEDGES	1.5750	0.8559	0.0438	3.5569	4.831	1.045	35.053
AFAM	1.1093	0.6664	-0.1682	2.4856	3.032	0.845	12.008

Tabla 9. Modelos de Análisis de Regresión Logística para Deformidades en Varo

Términos Incluidos en el Modelo con $\alpha = 0.20$	Desviación (D.) (-2 LOG L)	χ^2 para Covariables (G)	GL	p-valor
Modelo 1: β_0	171.901			
Modelo 2: $\beta_0 + \beta_1$ AFAM	168.054	3.847	1	0.0498
Modelo 3: $\beta_0 + \beta_1$ AFAM + β_2 INGES	165.928	5.973	2	0.0505
Modelo 4: $\beta_0 + \beta_1$ AFAM + β_2 INGES + β_3 METGES	164.049	7.851	3	0.0492

Tabla 10. Estimados del Modelo Final para Deformidades en Varo Vía Máxima Verosimilitud

Variable	Estimados de los Parámetros	Error Estándar	IC 95 % Inf. de β	IC 95 % Sup. de β	OR	IC 95 % Inf. OR	IC 95 % Sup. OR
Intercepto	-0.3378	0.2211	-0.7783	0.0920			
AFAM	1.1614	0.6228	0.0098	2.5055	3.194	1.004	12.250
INGES	0.8320	0.5479	-0.2135	1.9884	2.298	0.808	7.159
METGES	0.8055	0.6001	-0.3422	2.0573	2.238	0.710	7.825

DISCUSIÓN

Labio Leporino y Paladar Hendido (LLPH). Los factores de riesgo identificados en la información analizada fueron entonces: el consumo de medicamentos durante la gestación y antecedentes de malformaciones familiares, aunque en el presente trabajo no se discriminan los diferentes tipos de medicamentos. El uso de sustancias anti-inflamatorias en los primeros cuatro meses de embarazo ha sido reportado como factor de riesgo para labio leporino (27) así como el uso de anticonvulsivantes (3,5) los cuales se han asociado tanto con labio leporino como con paladar hendido. El poseer antecedente de malformaciones familiares también había sido determinado como un factor de riesgo importante tanto para labio leporino como para paladar hendido (27), con riesgos relativos de 4,96 y 2,58 respectivamente, en el presente trabajo el OR considerando conjuntamente las dos anomalías fue de 2,14, valor semejante a uno de los citados

Aunque con la información empleada en este trabajo no se identificaron el consumo materno de cigarrillos y de alcohol durante la gestación como posibles factores de riesgo, éstos han sido identificados con ese rol en otras investigaciones con valores bajos de asociación pero significativos, con OR = 1,29 para labio leporino, OR = 1,32 para paladar hendido y OR = 1,75 conjuntamente para el primer factor (8,9); y OR = 1,5 - 4,7 según el número de tragos al mes para el segundo factor (12).

Polidactilia (POL). Para los niños con polidactilia, en este estudio, fueron identificados como los principales factores de riesgo los antecedentes de malformaciones familiares y el consumo de medicamentos por parte de la madre durante la gestación, siendo mucho más importante el primero, esto ya había sido detectado en otros estudios (13). Es escasa la literatura existente sobre factores de riesgo de polidactilia, el consumo de medicamentos no se ha encontrado como factor de riesgo en estudios anteriores.

Síndrome de Down (SD). La edad de la madre en este estudio fue determinada como el principal factor de riesgo del síndrome de Down, lo cual ya se ha observado desde la década de 1930. No obstante, este factor de riesgo se ha demostrado en numerosas ocasiones, se estudia continuamente (16,28). Otro factor de riesgo identificado fue el poseer antecedentes de malformaciones familiares. Esto es particularmente importante cuando el antecedente ha sido una anomalía cromosómica (29). Debe aclararse que la metrorragia como factor de riesgo en el presente estudio debe considerarse como consecuencia de un embrión con una anomalía y no la causa de la anomalía; sin embargo, este evento se ha visto con una frecuencia cercana al doble en las

gestaciones de fetos con síndrome de Down comparadas con gestaciones de fetos normales (30). De la misma manera, el consumo de medicamento podría ser consecuencia de la metrorragia, dado que el consumo de éstos durante el primer trimestre no podría ser la causa de la anomalía cromosómica, pues esta se establece durante la meiosis.

Deformidades en Varo (VAR). En este trabajo fueron establecidos como factores de riesgo de las deformidades en varo, antecedentes de malformaciones familiares, inmunización y metrorragia durante la gestación, pero se dispone de escasa literatura sobre el tema para esta anomalía. Sólo se contó con información sobre los rayos X no abdominales como factor de riesgo de las deformidades en varo con una $OR = 1,98$ (9) y entre las madres fumadoras durante la gestación de niños que nacieron con esta deformación (17).

Por primera vez se explora y se encuentran en Colombia diversos factores de riesgo asociados a varias anomalías congénitas, cuya importancia es significativa. Recomendamos estimular los estudios de las anomalías congénitas en nuestro país y sus factores de riesgo.

Agradecimientos. A los médicos y las enfermeras de los hospitales en los que se obtuvieron los datos, especialmente a las doctoras Esperanza Martínez y María Teresa Guarín del Hospital de la Victoria de Bogotá, al doctor Abel Martínez (Maternidad Calvo de Cartagena) al doctor Henry Ostos del Hospital General de Neiva y a los internos del Instituto Nacional de Salud que recolectaron datos del Hospital Simón Bolívar y Kennedy de Bogotá, así como a las pacientes que consintieron en aceptar la entrevista.

REFERENCIAS

1. Medina MR, Martínez C, Gutiérrez JA. Geografía de la Mortalidad Infantil en Colombia, 1985-1994. Bogotá: DANE-Fundación Arthtur Stanley Gillow. Imprenta DANE; Diciembre de 1999.
2. PROFAMILA (Colombia). Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2000. Bogotá: Profamilia, Printex Impresores Ltda; Octubre de 2000.
3. DANE. [Internet]. <http://www.dane.gov.co>. Estadísticas; Población y Demografía; Estadísticas Vitales 1998: Defunciones por grupo de edad y sexo, según lista de causas agrupadas 7/70 CIE X (Basada en la lista 6/66 de la OPS). 1998. Cifras preliminares. 12 de julio de 2001.
4. Kalter H, Warkany J. Medical progress. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). *N Engl J Med*. 1983; 308(8):424-431.
5. Kalter H, Warkany J. Congenital malformations (second of two parts). *N Engl J Med*. 1983; 308(9):491-497.

6. Queisser-Luft A, Eggers I, Stolz G, Kieninger-Baum D, Schlaefel K. Serial examination of 20,248 newborn fetuses and infants: correlations between drug exposure and major malformations. *Am J Med Genet*;1996.63(1): 268-276.
7. Bianchi F, Cianciulli D, Pierini A, Seniori Constantini A. Congenital malformations and maternal occupation: a registry based case-control study. *Occup Environ Med* :1997.54(4): 223-228.
8. Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ayme S, Bianchi F, Calzolari E, et al. Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. Occupational exposure and congenital malformations working group. *Epidemiology*; 1997.8(4): 355-363.
9. Lopez-Camelo JS, Orioli IM. Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints of causality. *Genet Epidemiol*;1996.13(5):469-481.
10. Wyszynski DF, Duffi DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta analysis. *Cleft Palate Craniofac J*;1997.34(3):206-210.
11. Beaty TH, Maestri NE, Hetmanski JB, Wyszynski DF, Vanderkolk CA, Simpson JC, McIntosh I, Smith GA, Zeiger SJ, Raimond GV, Panny SR, Tift CJ, Lewanda AF, Cristion CA, Wulfsberg EA. Testing for interaction between maternal smoking and TGFA genotype among oral cleft cases born in Maryland 1992-1996. *Cleft Palate Craniofac J*;1997 34(5): 447-454.
12. Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology*;1996. 54(1): 27-33.
13. Perez-Molina JJ, Alfaro-Alfaro N, López-Zermeno MC, García-Calderón MA. Polydactyly in 26,670 consecutive births. The clinical characteristics, prevalence and risk factors. *Bol Med Hosp Infant Mex*;1993.50(11): 803-808.
14. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Cereijo A. Preaxial polydactyly of feet in infants of diabetic mothers: epidemiological test of a clinical hypothesis. *Am J Med Genet*; 1992.42(5): 643-646.
15. Little BB, Cambridge BS, Schneider NR, Cohen DS, Snell LM, Harrod MJ, Johnston WL. Risk of chromosomal abnormalities, with emphasis on live-born offspring of young mothers. *Am J Hum Genet*;1995.57(5): 1178-1185.
16. Janerich DT, Polednak AP. Epidemiology of birth defects. *Epidemiol Rev*;1983. 5(1): 16-37.
17. Narchi H, Kulaylat N. High incidence of Down's syndrome in infants of diabetic mothers. *Arch Dis Child*; 1997.77(3): 242-244.
18. Alderman BW, Takahashi ER, Lemier MK. Risk indicators for talipes equinovarus in Washington State, 1987-1989. *Epidemiology*;1991.2(4): 289-292.
19. Barbujani G, Russo A, Fabegoli A, Calzolari E. Inferences on the inheritance of congenital anomalies from temporal and spatial patterns of occurrence. *Genet Epidemiol*; 1989.6(6): 537-552.
20. Morgenstein H. Uses of ecologic analysis in epidemiologic research. *Am J Pub Hlth*; 1982.72(6):1336-1344.

21. Khoury MJ, James LM, Lynberg MC. Quantitative analysis of associations between birth defects and suspected human teratogens. *Am J Med Genet*;1991. 40(4): 500-505.
22. Restrepo M, Muñoz N, Day N, Parra JE, Hernández C, Blettner M, Giraldo A. Birth defects among children born to a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand J Work Environ Health*;1990.16(4):239-46.
23. Giraldo A. Vigilancia de anomalías congénitas en el mundo y en Colombia. *Biomédica*;1997.17(supl.1):57-59.
24. Melo B. Metodología de estudios de casos y controles y su aplicación a la enfermedad de Hodgkin en Bogotá entre 1984 y 1990. Tesis de Maestría en Estadística, Universidad Nacional de Colombia 1991.
25. Schlesselman JJ. Case-control studies. Design, conduct, analysis. Oxford University Press, New York;1982. p. 33.
26. Hosmer DW, Lemeshow S *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons. New York;1989.p. 108.
27. Loffredo L de C, De Souza JM, Yunes J, Freitas JA, Sipri WC. Cleft lip and palate: case-control study. *Rev Saude Publica*;1994.28(3): 213-217.
28. Jyothy A, Kumar KS, Mallikarjuna GN, Babu Rao V, Uma Devi B, Sujatha M, Reddy PP. Parental age and the origin of extra chromosome 21 in Down syndrome. *J Hum Genet*;2001.46(6):347-50.
29. Uehara S, Yaegashi N, Maeda T, Hoshi N, Fujimoto S, Fujimori K, Yanagida K, Yamanaka M, Hirahara F, Yajima A. Risk of recurrence of fetal chromosomal aberrations: analysis of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, and 45,X in 1,076 Japanese mothers. *J Obstet Gynaecol Res.*;1999.25(6):373-9.
30. Cuckle H, van Oudgaarden ED, Mason G, Holdin S. Taking account of vaginal bleeding in screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*;1994; 101(11):948-953.

Visite el sitio Web de la Revista de Salud Pública
en: <http://www.medicina.unal.edu.co/ist/revistasp>