

**ESTUDIO DE LA CONSANGUINIDAD Y ENDOGAMIA COMO  
FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ANOMALÍAS  
CONGÉNITAS EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO SAN JOSÉ DE LA CIUDAD DE POPAYÁN  
REGISTRADOS EN EL ECLAMC EN EL PERÍODO DE TIEMPO  
COMPRENDIDO ENTRE JULIO 2018 Y JULIO 2019**

TATIANA FLETCHER, MD.  
DANIELA TORRES, MD.

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA  
POPAYÁN, CAUCA. 2020**

**ESTUDIO DE LA CONSANGUINIDAD Y ENDOGAMIA COMO  
FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ANOMALÍAS  
CONGÉNITAS EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO SAN JOSÉ DE LA CIUDAD DE POPAYÁN  
REGISTRADOS EN EL ECLAMC EN EL PERÍODO DE TIEMPO  
COMPRENDIDO ENTRE JULIO 2018 Y JULIO 2019**

TATIANA FLETCHER, MD.

DANIELA TORRES, MD.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA

**CO-INVESTIGADORES:**

MAYRA FERNANDA OTALORA, MD

Universidad del Cauca

LEANDRO MORENO

Estudiante Universidad del Cauca.

**DIRECTOR CIENTÍFICO:**

MARÍA AMPARO ACOSTA ARAGÓN, MD

Docente del Departamento de pediatría

Genetista

**DIRECTOR METODOLÓGICO:**

ROBERT ORTÍZ, MD

Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad del Cauca, Magister en

Epidemiología de la Universidad del Valle

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA**

**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**POPAYÁN, CAUCA. 2020**

La Dra. María Amparo Acosta Aragón, Profesor Titular Departamento de Pediatría, de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad del Cauca y el Dr. Roberth Alirio Ortiz Martínez, Profesor del Departamento de Gineco-Obstetricia de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad del Cauca

CERTIFICAN:

Que la presente memoria que lleva por título “ESTUDIO DE LA CONSANGUINIDAD Y ENDOGAMIA COMO FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSÉ DE LA CIUDAD DE POPAYÁN REGISTRADOS EN EL ECLAMC EN EL PERÍODO DE TIEMPO COMPRENDIDO ENTRE JULIO 2018 Y JULIO 2019” de las Residentes en Pediatría M.D. Tatiana Fletcher y M.D. Daniela Torres, ha sido realizada bajo nuestra dirección, considerándola en condiciones para optar al título de Especialista en Pediatría.

Y para que así conste, firmamos la presente en Popayán (Cauca) a los 29 días del mes de mayo de 2020.



---

Dra. María Amparo Acosta Aragón

Tutor científico



---

Dr. Roberth Alirio Ortiz

Tutor metodológico

Popayán, Mayo 2020

Dedicamos este trabajo a nuestra familia

Agradecimientos a nuestros tutores por el tiempo invertido en el proyecto

## TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN.....	9
<b>1.1 ABSTRACT</b> .....	10
2. TITULO DEL PROYECTO .....	11
3. INTRODUCCIÓN.....	12
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
5. PREGUNTA PROBLEMA .....	16
6. ESTADO DEL ARTE.....	17
7. MARCO TEÓRICO.....	25
8. OBJETIVOS .....	33
8.1 OBJETIVO GENERAL.....	33
<b>8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	34
9. METODOLOGÍA.....	34
9.1 TIPO DE ESTUDIO.....	34
9.2 DEFINICIÓN DE CASO:.....	36
9.3 DEFINICIÓN OPERATIVA:.....	36
9.4 DEFINICIÓN DE CONTROL: .....	36
9.5 POBLACIÓN Y MUESTRA:.....	36
9.6 CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA:.....	37
9.7 VARIABLES RESULTADO, EXPOSICIÓN Y COOVARIABLES: .....	37
9.7 PLAN DE ANÁLISIS:.....	39
9.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS: .....	40
10. PRESUPUESTO.....	43
11. CRONOGRAMA .....	44
12. RESULTADOS.....	46
13. DISCUSIÓN.....	55
14. LIMITACIONES.....	62
15. CONCLUSIONES.....	63
16. BIBLIOGRAFÍA.....	64
17. ANEXOS .....	71

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Distribución de frecuencias según variables socio-demográficas de los casos y controles.....	47
<b>Tabla 2.</b> Tipo de anomalía congénita por sistema .....	51
<b>Tabla 3.</b> Análisis de regresión logística.....	52

## LISTA DE GRÁFICAS

**Gráfica 1.** Distribución de frecuencias de anomalías congénitas por sistemas .... 50

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO 1.</b> Operalización de variables .....	71
<b>ANEXO 2.</b> Formato ECLAMC .....	84
<b>ANEXO 3.</b> Formato Número 2.....	86
<b>ANEXO 4.</b> Consentimiento Informado.....	87

## 1. RESUMEN

**Introducción:** Los defectos congénitos son un grupo de alteraciones con gran heterogeneidad clínica y etiológica, tienen una prevalencia en países en vía de desarrollo que puede llegar al 7%. En Colombia 17 % de las muertes en niños menores de 1 año tienen su origen en las anomalías congénitas.

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados a anomalías congénitas en neonatos del Departamento del Cauca atendidos en un Hospital de alta complejidad.

**Métodos:** Estudio de casos y controles en un Hospital de alta complejidad, Universitario San José, centro de referencia para el Departamento del Cauca-Colombia con una muestra de 174 (relación 1:1), se tomaron casos incidentes, durante un periodo de 12 meses. Se aplicó el formato validado por el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas.

**Resultados:** Variables como la educación de la madre OR de 2.40; IC 95% (1.23-4.68), educación del padre OR de 2.93 IC 95% (1.44-5.93), antecedente de cesárea OR 3.3 IC 95% (1.76-6.42), hemorragia del primer trimestre OR 6.15 IC 95% (1.32-28.63), antecedente de malformación OR :05; IC 95% (1.08-15.07) fueron encontradas estadísticamente significativas. Las anomalías congénitas más frecuentes fueron las del sistema cardiovascular (40.23%,) renal (24.14%) y sistema nervioso central (13.79%).

**Conclusión:** Educación parental, antecedentes de cesárea previa, malformaciones y hemorragia en el primer trimestre fueron las variables estadísticamente significativas. No se encontró asociación entre las anomalías congénitas y el antecedente de consanguinidad o endogamia.

**PALABRAS CLAVE:** endogamia, consanguinidad, anomalías congénitas, genético, ambiental.

## 1.1 ABSTRACT

**Introduction:** Birth defects are a group of alterations with great clinical and etiological heterogeneity, they have a prevalence in developing countries that can reach 7%. In Colombia, 17% of deaths in children under 1 year of age originate from congenital anomalies.

**Objective:** To determine the risk factors associated with congenital anomalies in neonates from the Department of Cauca attended in a highly complex Hospital.

**Methods:** Case-control study in a highly complex Hospital, San José University, reference center for the Department of Cauca-Colombia with a sample of 174 (1: 1 ratio), taking cases in incidents, over a period of 12 months the format validated by the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations was applied.

**Results:** Variables such as mother's education OR of 2.40; 95% CI (1.23-4.68), parent's education OR of 2.93 95% CI (1.44-5.93), history of cesarean section OR 3.3 95% CI (1.76-6.42), first trimester hemorrhage OR 6.15 95% CI (1.32- 28.63), antecedent of malformation O: 05; 95% CI (1.08-15.07) were found statistically affected. The most frequent congenital anomalies were those of the cardiovascular system (40.23%), the kidney (24.14%) and the central nervous system (13.79%).

**Conclusion:** Parental education, history of previous caesarean section, malformations, and bleeding in the first trimester were the statistically specific variables. No association was found between congenital anomalies and a history of inbreeding or inbreeding.

**KEY WORDS:** inbreeding, congenital anomalies, genetic, environmental

## **2. TÍTULO DEL PROYECTO**

**ESTUDIO DE LA CONSANGUINIDAD Y ENDOGAMIA COMO  
FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ANOMALÍAS  
CONGÉNITAS EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO SAN JOSÉ DE LA CIUDAD DE POPAYÁN  
REGISTRADOS EN EL ECLAMC EN EL PERÍODO DE TIEMPO  
COMPRENDIDO ENTRE JULIO 2018 Y JULIO 2019**

### 3. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el protocolo de vigilancia en salud pública cada año cerca de 3.000.000 de fetos e infantes nace con alguna malformación congénita mayor lo cual genera alrededor de 500.000 mil muertes en todo el mundo.(1)

Varios estudios indican que la prevalencia de anomalías congénitas mayores en países desarrollados es del 2 al 3% y puede llegar hasta un 7% en países en vía de desarrollo.

Según el protocolo de SIVIGILA de malformaciones congénitas en Sur América las de mayor prevalencia son alteraciones cardíacas, defectos del cierre del tubo neural, síndrome de Down, labio y paladar hendido y los defectos de pared abdominal.

En este estudio se incluyeron pacientes que tenían diagnóstico de anomalías congénitas que nacieron en el hospital San José. Los datos obtenidos se pueden usar para la estimación de la magnitud del problema, representación de la historia natural de una enfermedad, detección de epidemias, investigación epidemiológica, evaluación de las medidas de control y prevención, entre otros.

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los defectos congénitos forman un grupo heterogéneo de trastornos de origen prenatal que pueden obedecer a la presencia de un solo gen defectuoso, a alteraciones cromosómicas, a una combinación de factores hereditarios, a teratógenos presentes en el medio ambiente o a carencias de micronutrientes.(1)

Se estima que, a nivel mundial, al menos 7,6 millones de niños nacen cada año con malformaciones genéticas o congénitas graves y causan 3,2 millones de discapacidades al año. Pero es difícil reunir datos precisos sobre la prevalencia, dado que, primero, existe una gran diversidad de malformaciones y segundo, porque muchos casos no llegan a diagnosticarse.(2)

En América Latina las anomalías congénitas ocupan entre el segundo y quinto lugar como causa de muerte en menores de un año, y contribuyen de manera significativa a la morbilidad y mortalidad infantil.(3)

Al analizar Colombia, las malformaciones congénitas fueron la segunda causa de mortalidad en menores de un año y provocaron el 20,8 % de las muertes.(4) La prevalencia de los defectos congénitos para 2016 fue de 107,8 casos por cada 10.000 nacidos vivos, y fueron más frecuentes en el sexo masculino, con 53,4 %.(5)

En Popayán se realizó un estudio de casos y controles en el 2012, donde se evidenció que el 26,5 % procedía de la zona centro y, el 86,7 %, de estratos socioeconómicos bajos. Las anomalías congénitas más frecuentes fueron de tipo multisistémico (18,4 %), del sistema gastrointestinal (14,3 %), cardiovascular, osteomuscular y craneofacial (11,2 %, cada una).(6)

Los controles prenatales, efectuados de forma adecuada, por personal profesional desde el comienzo de la gestación, han permitido pesquisar patologías maternas, agudas o crónicas, que, al ser tratadas oportunamente, evitan el compromiso del

embrión y del feto. Por lo tanto, las alteraciones dependientes de patologías maternas han sido evitadas, de manera que las malformaciones congénitas han emergido como una de las más importantes y frecuentes patologías en el período neonatal.(7)

El diagnóstico prenatal de defectos congénitos estructurales ha permitido el mejor manejo del embarazo, posibilitando que muchas de estas patologías, que antiguamente desencadenaban muerte fetal o neonatal precoz, sean referidos a centros especializados mejorando su sobrevivencia en Unidades de Cuidados Especiales Neonatales.(8)

Se ha estimado que el costo del tratamiento y manejo de las anomalías congénitas en Estados Unidos sobrepasa anualmente los US\$6 mil millones, sin incluir costos no médicos que cubren las familias.(9)

Es importante en nuestro medio considerar la carga familiar que representa un niño con anomalías congénitas, no sólo desde el punto de vista médico sino psicológico. Se crea estrés familiar por miedo a la estigmatización, a la falta de cobertura de las EPS y, en algunos casos, a la dificultad para entender adecuadamente la información acerca de la anomalía del hijo afectado, lo cual contribuye al manejo inapropiado de estos niños.(10)

Por otra parte, el indicador de carga de la enfermedad 'años de vida saludables perdidos' (AVISA) muestra, para toda la población colombiana y para todas las edades, un quinto lugar para las anomalías congénitas, después de homicidio y violencia, afecciones perinatales, accidentes de tránsito y enfermedad isquémica cardíaca, que ocupan los primeros cuatro lugares.(11) Lo anterior indica la particular importancia de conocer la frecuencia y los factores de riesgo asociados con la ocurrencia de las anomalías congénitas en el país y en las principales ciudades. En Bogotá, las anomalías congénitas son la segunda causa de mortalidad infantil desde

mediados de la década de 1980 y la primera causa de AVISA en menores de cinco años.(12)

Dentro de los factores de riesgo asociados a anomalías congénitas se reportan como los más frecuentes la edad materna avanzada, la edad paterna  $\geq 40$  años, el no consumo preconcepcional y durante el primer trimestre de ácido fólico, el consumo de alcohol, los medicamentos (captopril, ácido valproico, litio, ácido retinoico, tetraciclinas), radiaciones, y químicos teratogénicos, la consanguinidad y la endogamia.(13)(14)(15)(16)(17)

Se ha descrito la endogamia y la consanguinidad, como factores que favorecen el aumento poblacional de individuos homocigotos para trastornos de origen autosómico y para las anomalías congénitas de origen genético o multifactorial. La prevalencia de la consanguinidad y el grado de endogamia varían de una población a otra dependiendo de la etnia, la religión, la cultura y la geografía.(18) Los estudios epidemiológicos globales han revelado que las uniones consanguíneas se asocian de manera significativa a una mayor susceptibilidad a diversas formas de enfermedades hereditarias. (19)(20)

La determinación de anomalías congénitas y los factores de riesgo asociados es un importante factor para los estudios en Genética Clínica.

La pregunta de si la consanguinidad es un factor de riesgo para anomalías congénitas es un reto y teniendo en cuenta que las investigaciones a nivel local son pocas y las de nivel internacional pueden variar o ser diferentes con respecto al contexto en las cuales fueron realizadas, diferencias como la diversidad poblacional, creencias, recursos económicos y de acceso a servicios, y teniendo presente el impacto que tienen las anomalías congénitas en salud pública, se planteó el presente estudio.

## **5. PREGUNTA PROBLEMA**

¿Es la consanguinidad y la endogamia un factor de riesgo para el desarrollo de anomalías congénitas en los recién nacidos?

## 6. ESTADO DEL ARTE

### **ENDOGAMIA**

El diccionario la define como el “cruzamiento entre individuos de una raza, comunidad o población aislada genéticamente” se caracteriza técnicamente como la condición homocigótica de genes en un determinado sitio (locus) cromosómico(21).

La endogamia causa un efecto perjudicial en las poblaciones humanas que la presentan.

En la literatura se define como el promedio aproximado de parentesco entre personas en unión conyugal. La determinación del grado de endogamia en los asentamientos humanos es importante para la salud pública, ya que se correlaciona con un alto riesgo de enfermedades genéticas de herencia recesiva(22)(23). Se pueden definir dos fuentes principales de endogamia. La primera se observa en las poblaciones pequeñas, sometidas a una fuerte deriva génica y por tanto a homogeneización genética concurrente, dentro de las cuales hay pocas opciones de apareamiento, es decir, los aislados genéticos(24). La segunda, se debe a la característica cultural de ciertos grupos étnicos que consiste en uniones conyugales preferenciales entre miembros de una misma familia (costumbres endogámicas que llevan a consanguinidad), lo que genera grupos genéticamente diferenciados dentro de las comunidades (estratificación) (18). En ambos casos el número de loci genéticos en homocigosis se ve incrementado.

### **CONSANGUINIDAD**

La Consanguinidad, es un término derivado de la palabra latina consanguíneo, que significa de la misma sangre "de con-" juntos "y sanguis- "sangre". El término "consanguinidad" no debe confundirse con el termino endogamia.

En la práctica clínica, el término "consanguinidad" se usa a menudo para describir

uniones entre individuos que comparten al menos un ancestro en común.

Las personas que viven en la misma comunidad suelen compartir al menos un ancestro común en su genealogía.

El término "consanguinidad" en genética médica se restringe a las uniones entre parientes de quinto grado, como primos segundos, o más cerca (20).

## **EFEECTO FUNDADOR**

El efecto fundador es un fenómeno que se refiere a la migración de un pequeño grupo de personas de una población mayor para establecerse en otro entorno, llevando consigo una parte de la información genética que existía en la población mayor. Debido a que todos pertenecen a un subconjunto, reducen la cantidad de variabilidad genética que existe dentro de la nueva población. Como resultado de ello, ciertos fenotipos o determinados genes a veces con consecuencias patológicas (tener o no una enfermedad en particular) pueden verse resaltados o atenuados en esta población(25).

## **FACTORES PREDISPONENTES**

### **-SOCIAL**

Las razones dadas para la preferencia de los matrimonios consanguíneos son principalmente sociales. En las comunidades con altos índices de consanguinidad, los estudios sociológicos, indican que los matrimonios consanguíneos podrían ser por "estabilidad" debido a una mayor compatibilidad entre marido y mujer ya que comparten las mismas relaciones sociales, así como la compatibilidad con otros miembros de la familia(26). También indican mejor relación con su familia política ya que podría apoyarla en tiempo de necesidad. Además, existe la creencia general de que casarse dentro de la familia, reduce las posibilidades de incertidumbres ocultas en cuestiones de salud y financieros(26).

Se cree que la consanguinidad fortalece los lazos familiares y hace cumplir la solidaridad familiar, proporcionando excelentes oportunidades para la transmisión

de los valores culturales y continuidad cultural. Sin embargo, la frecuencia de “matrimonios arreglados” puede estar disminuyendo en los últimos años debido al aumento del número de mujeres que alcanzan la educación universitaria lo cual les da una elección más amplia de la pareja matrimonial(27).

### **-RELIGIOSO**

La consanguinidad tiene alguna base religiosa y este es un factor importante que influye en la prevalencia de algunas comunidades. Ciertas religiones tienen mayor predisposición a la consanguinidad. En el judaísmo y el budismo se sancionan las uniones consanguíneas. Las actitudes hacia la consanguinidad dentro del Islam son ambiguas, pero se piensa que, en general el Islam favorece las uniones consanguíneas(28).

### **EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia de consanguinidad y endogamia varían ampliamente dentro y entre las poblaciones, en función de la etnia, la religión, la cultura y la geografía. Se cree que cerca de 500 a 800 millones de personas en todo el mundo o el 10% de la población mundial son de origen consanguíneo(18)(29).

El primer estudio que informó sobre un paciente heterocigoto compuesto cuyos padres estaban relacionados y vivían en un aislado genético se originó en los Países Bajos(30). No se sabe con precisión cuántos niños con enfermedades autosómicas recesivas nacen cada año de padres consanguíneos en los Países Bajos, pero se puede hacer una suposición educada tomando el número anual de niños nacidos de madres turcas o marroquíes (15,000 según la Oficina de Estadística holandesa), suponiendo una frecuencia del 25% de matrimonios consanguíneos y un riesgo de 1% de enfermedades autosómicas recesivas en este grupo. Esto da como resultado unos 40 pacientes por año(31).

En el país Vasco se realizó un estudio donde hicieron una comparación de la consanguinidad a lo largo de 49 años, (1998-1916) en diversas zonas(32). En Alava

en la Zona de Maestu la frecuencia de matrimonios consanguíneos es del 8,11 %. Tres poblaciones destacan por su frecuencia de matrimonios consanguíneos: Alda (23,53 %), Contrasta (20 %) y Arlucea (10,07 %). En Guipúzcoa Zona del Aralar la frecuencia de uniones consanguíneas fue del 8,58 % con predominio de matrimonios de cuarta generación (3,684 %) sobre los de sexta generación (3,24 %), quinta generación (1,25 %) y tercera generación (0,4 %). En Vizcaya Costa vizcaína, la frecuencia de matrimonios consanguíneos fue de 4,59%(32). Este trabajo concluye que la base para la evolución diferenciada de ciertos hechos demográficos como la mortalidad infantil o la densidad variable de ciertas enfermedades (anomalías congénitas y enfermedades recesivas) en estas poblaciones son genes homocigóticos.

Se evaluó la magnitud del aislamiento genético y las costumbres de endogamia en 57 comunidades de tres municipios rurales de Honduras utilizando técnicas de isonomía. Encontraron que las comunidades estudiadas presentan alta consanguinidad debido al aislamiento, la segregación étnica y / o las costumbres endogámicas(33). Los estudios de isonomía son de gran ayuda en la evaluación de la estructura de las poblaciones humanas y han mostrado ser especialmente eficaz en la determinación de la predominancia de las inmigraciones sobre la deriva génica o viceversa, y por lo tanto para la evaluación del aislamiento genético y el riesgo de trastornos recesivos.

En América del Sur solo el 1% de las uniones conyugales son consanguíneas y en Argentina ese porcentaje es aún menor (0,30%). En el área de estudio representan el 11,47% del total de las uniones de hecho y civiles consideradas (244, como vemos los valores encontrados son superiores a los promedios regionales. En Calingasta (departamento Argentino) las uniones consanguíneas son entre padre-hija (25%), primos hermanos (12.5%), tío-sobrino (6.5%) y primos segundos (3.12%), de estos sólo el 15% de las discapacidades y/o patologías detectadas están asociadas a las uniones entre cónyuges consanguíneos(34).

La localidad de Barreal posee el 37,28 % de la población del departamento de Calingasta (Argentina) y tiene el 40,7% de los 204 casos registrados. Además, en

Barreal se presentan patologías y síndromes que no se han registrado en otras localidades del departamento tales como síndrome de Sotos, síndrome de Turner, síndrome de Moebius, síndrome de Goldenhar y el síndrome X frágil.

En Calingasta (Argentina) los cónyuges que poseen apellidos repetidos representan 11,47% de la población y el 71,42% de estas uniones tienen familiares con retraso mental. Estos resultados responden parcialmente la hipótesis sobre que la aparición de patologías con fuerte carga genética en familias del departamento Calingasta, se debe a uniones consanguíneas, observando la asociación la vinculación entre discapacidad y/o patología-unió consanguínea(34).

En los estudios genéticos, antes de los estudios de ADN, los apellidos eran usados como marcadores de la estructura de la población en términos de parentescos. En el área de estudio, casi el 60% de los casos (58,82%) portan apellidos que se repiten siete veces y más y, casi el 90% de esos apellidos (87,78%) están asociados a alguna patología, por lo tanto, hay una alta vinculación entre ambas variables. Esta relación entre apellidos repetidos y discapacidades y/o patologías coincide con los resultados hallados en el 2006 en Colombia (35), donde se muestra que los apellidos repetidos y uniones consanguíneas están asociados a la ocurrencia de diversas patologías (fibrosis quística, albinismo, paladar hendido, trastorno afectivo bipolar).

En Colombia, hay 36 casos conocidos de mucopolisacaridosis tipo VI, de los cuales 12 están en grupos indígenas que constituyen aislados genéticos al vivir dentro de resguardos establecidos desde la época colonial(36).

En el estudio realizado por Acosta et al (36) se caracterizó por genética molecular, 2 de los pacientes identificados en el suroeste de Colombia (Departamento del Cauca) que tenían la forma severa de MPS tipo VI o síndrome de Maroteaux-Lamy. En los dos casos se encontró una transversión patogénica de un solo nucleótido (p.C447F) que produce una mutación de cambio de sentido en el exón 8 del gen ARSB. Los dos pacientes casos índice en sus respectivos núcleos familiares tienen la misma mutación, lo que sugiere la posibilidad de un alelo ancestral común,

probablemente debido a la endogamia relativa y al aislamiento geográfico histórico de estas regiones.

En las regiones de Yarumal, Belmira y Canoas departamento de Antioquia, Colombia, se estudiaron tres pacientes con demencia tipo Alzheimer y antecedentes de demencia familiar. Al realizarse las genealogías, se encontraron un total de 86 casos. Las 3 familias comparten en alta proporción cuatro apellidos, lo cual hace suponer que posiblemente se trate de una sola familia. La frecuencia del gen es de aproximadamente 0.018 para la población estudiada: es decir, que aproximadamente 2% de la población es portadora del gen para la demencia tipo Alzheimer. Este estudio se considera como la serie más grande reportada de demencia tipo Alzheimer con agregación familiar (37).

En el estudio realizado por Ospina et al, se identificaron 28 familias todas originarias del oriente del departamento de Antioquia con Trastorno afectivo bipolar tipo I, encontrándose ligamiento significativo en el 100% de los casos.(38).

En Peque Antioquia en una gran familia donde se encontraron un total de 163 individuos afectados por la enfermedad de Parkinson juvenil. La mutación reportada ( G736A localizada en el exón 6 del gen PARK2 ) tiene una alta frecuencia en esta región de Antioquia debido a un posible efecto fundador, al crecimiento interno y a la existencia de cruces endogámicos(39).

## **CONSANGUINIDAD Y ANOMALÍAS CONGÉNITAS**

Los hijos de parejas consanguíneas tienen un mayor riesgo de defectos congénitos, ya que el mismo gen mutante puede heredarse de ambos padres, expresado como un trastorno autosómico recesivo. Cuanto más estrecha sea la relación biológica entre los padres, mayor será la probabilidad de que su progenie herede el mismo gen recesivo desfavorable. La descendencia de uniones consanguíneas también puede tener un mayor riesgo de cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural, pérdida de audición congénita y de defectos visuales(40)(41).

Varios estudios indican que la prevalencia de anomalías congénitas mayores en países desarrollados es el 2 al 3% y puede llegar hasta un 7% en países en vía de desarrollo(42). Las anomalías de mayor prevalencia reportadas son: cardiovasculares 34,4 %, defectos de cara y cuello 18%, sistema musculoesquelético 14%, aparato digestivo 12%, aparato genitourinario 10,8 % y sistema nervioso central 8,4 %(3).

Los trastornos genéticos y las anomalías congénitas ocurren en aproximadamente el 2% y el 5% de todos los nacimientos vivos, representan hasta el 30% de los ingresos hospitalarios pediátricos y causan alrededor del 50% de las muertes infantiles en los países industrializados(43). En los Emiratos Árabes Unidos son la principal causa de mortalidad infantil y la segunda causa en Kuwait, Omán y Qatar.

Varios investigadores han evaluado la relación entre la consanguinidad y la incidencia de defectos de nacimiento, encontrando en la mayoría de los estudios una asociación positiva significativa y consistente. En 2004 Bromike(44), determinó que la incidencia de anomalías mayores en los niños de uniones de primos de primer grado era tres veces mayor que en los recién nacidos de padres que no estaban relacionados.

En un estudio de 3000 casos consecutivos en Giza, Egipto, fueron sometidos a una evaluación clínica y genética, se encontró consanguinidad positiva en el 31,8% de todos los casos y en el 55% de los casos había anomalías, ilustrando así los efectos de la consanguinidad(45)(46).

En un estudio de casos y controles publicado en el 2015 (47) sobre el efecto de la consanguinidad de los defectos de nacimiento en mujeres sauditas se anidó en un estudio prospectivo de cohortes de 3 años para examinar patrones de anomalías fetales y neonatales. Durante el estudio de 3 años (julio de 2010 a junio de 2013), se registraron 28.646 nacimientos totales; de estos, incluyeron a 1,179 bebés con defectos congénitos mayores y 1,262 bebés como sus controles. La prevalencia de

consanguinidad para todas las mujeres incluidas fue del 49,6%. La consanguinidad entre los bebés con defectos de nacimiento mayores fue del 54,5% y 45,2% para los controles ( $P < 0,0002$ ). La prevalencia de defectos congénitos mayores fue de 41,1 por 1000 nacimientos totales. El análisis univariado mostró que la consanguinidad tuvo una contribución estadísticamente significativa en bebés nacidos con síndromes genéticos, defectos renales aislados y otros defectos aislados ( $P < 0,05$ ). Los análisis de regresión logística multivariada mostraron que la consanguinidad era un factor de riesgo independiente para esta alta prevalencia de defectos congénitos en la población de estudio ( $p < 0,0002$ ).

En los países en desarrollo la consanguinidad ha sido reportado como la causa más importante de mortalidad asociada a las anomalías congénitas(48). Las parejas consanguíneas son más propensas a experimentar la muerte de una descendencia que aquellos que no están relacionados(49). Un estudio realizado en Pakistán, encontró que los matrimonios entre primos hermanos son 1,18 veces más propensos a experimentar la muerte que las parejas que no están relacionados por la sangre(50). Otro estudio demostró un aumento de 3 veces la mortalidad post-neonatal y la morbilidad infantil en las parejas que tienen matrimonios consanguíneos. Se estima que el 60% de la mortalidad y la morbilidad de los niños, en Pakistán, podría ser eliminado si estos matrimonios se detienen(51).

La consanguinidad también se ha visto que ha tenido impacto en el desarrollo de la enfermedad cardíaca. Un estudio realizado en el 2001 concluyó que el defecto septal atrioventricular (D-AV), la atresia pulmonar, la estenosis pulmonar, comunicación interventricular (CIV), se asociaron con consanguinidad(52). En otro estudio realizado en el 2006 concluyó que el ductus arterioso permeable (DAP) se encontraban fuertemente influenciados por la consanguinidad, no encontrando en cambio asociación significativa de consanguinidad con cardiopatía congénita compleja(53). Las conclusiones del estudio podrían estar sujetas a algunas posibles limitaciones. Primero, el número de casos de DAP (26 o 14 respectivamente) fue

relativamente pequeño y segundo, por la información limitada de las publicaciones que existen sobre el tema.

Bassili et al(54), informaron que la CIV (OR 2.70, IC 95% 2.07-3.50) y la comunicación interauricular (CIA) (OR 2.87, IC 95% 1.85-4.47) se asociaron con la consanguinidad. Nabulsi et al (55) informaron una proporción significativamente mayor de matrimonios de primos en primer grado donde se desarrollaron enfermedades cardíacas congénitas, incluyendo anomalías valvulares aórticas, CIA, tetralogía de Fallot (TOF), CIV y estenosis pulmonar.

Los resultados sugieren que el riesgo de enfermedad cardíaca congénita se incrementa en uniones consanguíneas en las poblaciones estudiadas, principalmente a nivel de primos en primer grado, por lo que este factor debe ser considerado en las estimaciones de riesgo empírico en el asesoramiento genético. Sin embargo, para las estimaciones de riesgo más precisas se necesita una mejor comprensión de los factores subyacentes de la enfermedad.

En el Cauca, en el 2012 se realizó un estudio observacional de casos y controles con casos incidentes. Las anomalías congénitas más frecuentes fueron de tipo multisistémico en un 18,4%, del sistema gastrointestinal 14,3%, cardiovascular, osteomuscular y craneofacial 11,2 %, cada una. En el análisis bivariado se encontró asociación significativa con la consanguinidad o procedencia de una misma vereda (OR=1,4; IC95% 1,0-1,9)(18).

## **7. MARCO TEÓRICO**

## **DEFINICIÓN**

Los defectos congénitos forman un grupo heterogéneo de trastornos de origen prenatal que pueden obedecer a la presencia de un solo gen defectuoso, a alteraciones cromosómicas, a una combinación de factores hereditarios, a teratógenos presentes en el medio ambiente o a carencias de micronutrientes.(1) Es importante destacar que cualquiera de estos defectos congénitos puede no ser aparente de inmediato y que quizá sea necesario que transcurran días, meses o hasta años para que algunos de ellos se manifiesten clínicamente después del nacimiento.

La mayoría de los defectos físicos congénitos dan lugar a manifestaciones externas que son detectadas al hacer un examen físico minucioso en el recién nacido; ocasionalmente los defectos físicos de los órganos internos no dan lugar a cambios corporales ostensibles y sólo puede sospecharse su presencia cuando el paciente manifiesta alguna sintomatología, o se hace un examen que muestra la alteración morfológica; 50% de los defectos congénitos son desconocidos y se refieren como casos esporádicos que no obedecen a factores de herencia, 15% de éstos son de origen teratogénico asociado a la exposición prenatal a factores ambientales que afectan la embriogénesis, 10% tienen como etiología una causa genética y 25% son de origen multifactorial, por interacción genética y ambiental.(56)

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Se estima que, a nivel mundial, al menos 7,6 millones de niños nacen cada año con malformaciones genéticas o congénitas graves; 90% en países de ingresos medios o bajos; pese a la magnitud y aunque muchas malformaciones son evidentes, es difícil reunir datos precisos sobre la prevalencia, dado que, primero, existe una gran diversidad de malformaciones y segundo, porque muchos casos no llegan a diagnosticarse.(57) Las malformaciones congénitas afectan a uno de cada 33 lactantes y causan 3,2 millones de discapacidades al año. La Organización Mundial de la Salud calculó que, en el 2004, ocurrieron 260.000 fallecimientos en el mundo causados por malformaciones congénitas,(1) y cada año 270.000 recién nacidos fallecen durante los primeros 28 días de vida debido a malformaciones congénitas.

Es así, que se requiere desarrollar estrategias que tengan como objetivo la reducción de dichos indicadores.

Según la OMS, “cada año cerca de 3 millones de fetos e infantes nacen con alguna malformación congénita mayor, lo cual genera alrededor de 500.000 muertes en todo el mundo. Grandes estudios poblacionales sitúan la prevalencia de anomalías congénitas mayores en un 2 a 3 % de todos los nacimientos vivos (NV) en países desarrollados, cifra que se estima puede llegar hasta un 7% en países en desarrollo; en los nacimientos muertos, la prevalencia de anomalías congénitas mayores, aunque no está definida por el subregistro, se piensa que es aún más alta”.(57)

Las malformaciones mayores más frecuentemente encontradas en Suramérica son, las alteraciones cardíacas (28 por 10 000 NV), los defectos de cierre de tubo neural (24 por 10 000 NV), síndrome de Down (16 por 10 000 NV), labio/paladar hendido (15 por 10 000 NV) y los defectos de pared abdominal (4 por 10 000 NV).(57)

En Colombia, el 20,83% de los niños menores de un año fallecieron en 2010 a causa de las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas.(58)

Los recientes avances en el campo de la genética han permitido caracterizar y darles la importancia a las alteraciones de los genes en los procesos de desarrollo de las malformaciones. Pero hoy, se conocen otros determinantes de salud que también influyen como los estilos de vida, el medio ambiente, la atención en salud, la nutrición (especialmente el ácido fólico y el yodo), el riesgo derivado de la edad, la inmunidad y las enfermedades crónicas más prevalentes en la mujer gestante y su repercusión sobre el feto. Cuando no generan mortalidad, estos defectos pueden desencadenar una serie de eventos crónicos, los cuales no solo afectan su calidad de vida, sino también la de sus cuidadores.

Existen publicaciones científicas sobre el uso de los folatos durante el periodo preconcepcional y en los primeros meses del embarazo, y como puede disminuir el riesgo, fundamentalmente, para la aparición de recién nacidos con defectos del tubo neural: anencefalia o acraqueo (40%), encefalocele (5%) y espina bífida (45%)(59) y también para otras malformaciones, tales como defectos del tabique ventricular cardíaco, defectos conotruncuales cardíacos, defectos de línea media diferentes a

defectos del tubo neural (DTN), malformaciones urinarias fetales, hidranencefalia y labio leporino.(59)

## **COLOMBIA**

La distribución de las causas de muerte en niños menores de cinco años, indica que el 17% de las mismas corresponde a defectos congénitos.(58)

La tasa de mortalidad en el 2007 por estas causas en hombres fue de 285,7 por 100.000 menores de un año, presentado un aumento en 2008 con 303,8 por 100.000 menores de un año, constituyéndose la segunda causa de mortalidad para este grupo de edad y sexo.(60)

Para mujeres en 2007, la tasa fue de 250,3 y en 2010 de 256,6 por 100 000 menores de un año, constituyéndose la primera causa de mortalidad para este grupo de edad y sexo.(60)

En Santander, los datos suministrados por el estudio de cohorte 1997–2003 identifican las malformaciones congénitas como la segunda causa de mortalidad en menores de un año.(61)

La frecuencia de malformaciones congénitas reportada en tres ciudades colombianas fue de 3,12%. Siendo las malformaciones más frecuentes, las anomalías de la oreja (74,1 por 10 000 NV) seguidas por el pie equino varo (25,0 por 10 000 NV), la polidactilia (21,2 por 10 000 NV) y el síndrome de Down (17,8 por 10 000 NV).(4)

En el Hospital Materno Infantil de Bogotá, entre 1997 y 1998, las malformaciones congénitas que se presentaron en mayor proporción de fueron, displasia congénita de la cadera con 18,7%, síndrome de Down con 6,95%, pie equino varo con 6,25%, microtia con 3,40%, testículos no descendidos con 3,40% e hidrocefalia con 2,84%.(12)

En Bogotá durante 2012, las tasas por 10 000 NV con fuente en el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) fueron, apéndices o fistulas con 15,14, malformaciones congénitas cardíacas con 12,93, talipes con 11,91, polidactilia con 11,83 y síndrome de Down con 10,21(62) y en un Hospital de tercer nivel en la ciudad de Cali entre 2004 y 2008 con la misma fuente

evidenciaron como malformaciones más frecuentes por 10.000 NV, la polidactilia con 22,1, pie equino varo con 17,6, defectos del tubo neural con 16,7, hidrocefalia con 16,4 y cardiopatías con 14,6.(63)

## **ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO**

La mayoría de los defectos congénitos no tienen una causa conocida y simplemente ocurren sin que sea posible establecer una relación directa con algún evento prenatal, sin embargo, clásicamente se han identificado causas genéticas, ambientales y multifactoriales.

### **a. Causas genéticas**

Se les atribuye la tercera parte de los defectos. Los trastornos genéticos pueden ser consecuencia de la alteración en uno o varios genes (etiología multigénica) o a cromosomas sexuales y/o a autosomas, así la enfermedad puede ser dominante o recesiva, autosómica o ligada a sexo.(62) Hay alteraciones cromosómicas numéricas (trisomías y monosomías), estructurales, mosaicos y quimeras.

### **b. Factores ambientales**

Son conocidos como teratógenos ambientales y son los elementos que al entrar en contacto con el embrión pueden producir alteraciones o malformaciones. Entre más temprana (en relación con el periodo embrionario) sea la interacción, mayor es la posibilidad de provocar una anormalidad. El período crítico es diferente en los distintos órganos, pero se acepta que está comprendido entre la fecundación y las 12 a 16 semanas de gestación; después de este periodo el riesgo disminuye paulatinamente, pero no dejan de estar presente otros riesgos.(64)

Se estima que los teratógenos ambientales causan aproximadamente el 7% de los defectos congénitos, que pueden ser físicos, como las radiaciones ionizantes; químicos, como algunos medicamentos (talidomida, anticoagulantes) o infecciosos como la rubéola, sífilis, y citomegalovirus, entre otros. (62)

### **c. Multifactoriales**

Se trata de los defectos congénitos más frecuentes, generalmente son únicas como el labio leporino o los defectos de cierre del tubo neural. Por lo general, la distribución familiar está regida por una combinación de factores genéticos y ambientales que son diferentes en los distintos individuos. Cada familia tiene riesgos propios dependiendo del número de personas afectadas y de la cercanía o distancia con el caso en cuestión. (62) Un defecto congénito solo se presentará si se presentan las suficientes causas predisponentes tanto ambientales como genéticas.

### **CLASIFICACIÓN (65)**

Según la **severidad**, dependiendo de la repercusión anatómica y/o funcional a que den lugar, se pueden encontrar:

**Anomalía mayor:** son defectos que, si no son corregidos, comprometen significativamente el funcionamiento corporal o reducen la expectativa normal de vida. Requiere atención médica especializada, a menudo quirúrgica.

**Anomalía menor:** es una alteración con significado inicialmente cosmético que no compromete la forma o funcionalidad corporal y que puede ser corregida o no. No genera riesgo grave ni inminente para la salud, la vida o el desarrollo social del recién nacido.

Según la **naturaleza** se basa en el tiempo morfogénico en que se producen y comprende:

**Malformación:** su prevalencia es del 94%. Se produce tempranamente durante el periodo de embriogénesis, abarca desde la ausencia completa de la estructura afectada o la constitución de una formación incompleta. Por ejemplo, la craneosinostosis, la anoftalmia o la extrofia vesical. Generalmente se detecta a través del examen físico o utilizando exámenes paraclínicos e imágenes diagnósticas.

**Deformidad:** su prevalencia es del 4%. Ocurre de forma tardía, generalmente durante el periodo fetal y suele afectar los tejidos musculoesqueléticos. Es una anomalía producida por acción de fuerzas mecánicas aberrantes que

distorsionan las estructuras de los tejidos normales produciendo alteraciones de la forma o posición de un segmento corporal; el mecanismo se explica por presión o constricción mecánica, o bien puede ser secundario a efectos de otra anomalía fetal. Tiene moderada variabilidad clínica. Los factores que pueden condicionar la deformación son, anomalías uterinas, embarazo múltiple, mala posición del bebé, escasez de líquido amniótico y anomalías neurológicas intrínsecas que impiden el movimiento articular y muscular del bebé. Algunos ejemplos son, la afección clínica por compresión de tejidos blandos de la nariz, el pabellón auricular, el mentón, la torsión de algún hueso largo y anomalías articulares como deformación del pie o plagiocefalia.

**Disrupción:** su prevalencia es del 2%. Es el defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o de un área corporal, producido por la ruptura o interferencia del proceso en el desarrollo normal de un tejido. En tal caso, hay un agente externo, o extrínseco, que causa el daño o la destrucción en una determinada zona del tejido sin correspondencia embriológica. El factor puede ser de orden mecánico, como en las hendiduras o las constricciones de las extremidades por bandas amnióticas, o bien el paladar hendido por presión de la lengua (glosoptosis), o el cuello alado por edema de la nuca en el feto. En otros casos el compromiso isquémico puede producir afección vascular, como en el pseudoquistes porencefálico. Otros factores pueden ser de origen infeccioso, como enfermedades virales en la madre durante el embarazo o el uso de medicamentos o sustancias químicas.

**Displasia:** es una alteración en la proliferación normal de las células y la histogénesis anormal afecta a un solo tipo de tejido u órgano de una estirpe celular. Durante el desarrollo embrionario, en el periodo de morfogénesis el crecimiento y diferenciación tisular define la forma y función de cada órgano o sistema; en esta etapa las alteraciones producidas por algún factor que interfiere o altera la proliferación celular da lugar a alteraciones estructurales y a la diferenciación incompleta o anormal de las células de los tejidos maduros, lo que produce una falla en la inducción celular. Ejemplos de estas anomalías son las displasias óseas, como

acondroplasia y osteogénesis imperfecta, y las enfermedades metabólicas de depósito, como glucogenosis.

## **DIAGNÓSTICO**

A pesar de que hoy en día se dispone de diferentes técnicas y exámenes que pueden ayudar a identificar un defecto congénito desde la gestación, la gran mayoría de éstos, se diagnostican en el momento del nacimiento a través del examen físico y de pruebas de ayuda diagnóstica. Algunos defectos permanecen ocultos por muchos años durante la vida del afectado.

Durante la gestación, la principal herramienta diagnóstica de estas alteraciones sigue siendo la ecografía, sin embargo, su rendimiento diagnóstico es muy bajo, debido a las características operacionales de esta técnica en una mujer embarazada, además de depender también de la habilidad y experticia del médico que lo practica. Otros exámenes como amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas, entre otros, son más costosos y de poca a nula utilidad cuando no se tiene ninguna sospecha de alguna anomalía.(60)

## **TRATAMIENTO**

Es necesario establecer un diagnóstico preciso con el fin de tomar decisiones de manejo y tratamiento, de acuerdo con la historia natural de la enfermedad; existe un rango de opciones que va de acuerdo con el tipo de defecto según su severidad y naturaleza. El manejo puede ser quirúrgico, farmacológico, estético o de rehabilitación, pero en todos los casos la conducta exige conocer el pronóstico y actuar de manera oportuna y eficaz para preservar la vida y evitar la discapacidad física y el retardo mental. El diagnóstico prenatal de aquellos incompatibles con la vida permite la toma de decisiones para evitar la continuidad del producto y la atención oportuna y pertinente del recién nacido. Por último, la valoración física minuciosa del recién nacido permite diagnosticar malformaciones que en un primer examen pudieron pasar desapercibidas.

Algunos de los más leves, no requieren más allá de un seguimiento en los primeros meses de vida, con la alta probabilidad de no generar ninguna secuela permanente en la vida del paciente y sus familiares. Otros, por el contrario, van a requerir

manejos más agresivos desde el momento del nacimiento, o incluso desde antes de nacer, como procedimientos quirúrgicos, administración de fármacos y monitoreo estricto por médicos especializados en unidades diseñadas para este tipo de pacientes.(66)

Como parte del tratamiento se incluye la prevención, detección y corrección oportuna, a fin de disminuir las consecuencias producidas por ella mejorando así la calidad de vida del afectado y en algunos casos, evitar la aparición de los signos de la enfermedad, ya sea haciendo tratamiento prenatal o tratamiento médico postnatal.

## **8. OBJETIVOS**

### **8.1 OBJETIVO GENERAL**

- Determinar los factores de riesgo asociados a la ocurrencia de anomalías congénitas en recién nacidos atendidos en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán en un periodo comprendido entre Julio del 2018 a Julio 2019.

## **8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Caracterizar demográficamente la población bajo estudio.
- Determinar si la consanguinidad y la endogamia son factores asociados
- Evidenciar la presencia de otros factores asociados en la aparición de anomalías congénitas.

## **9. METODOLOGÍA**

### **9.1 TIPO DE ESTUDIO**

Mediante un estudio de casos y controles se buscó determinar la relación entre la consanguinidad y anomalías congénitas.

#### **Justificación**

1. Las anomalías congénitas son de baja frecuencia poblacional, por lo que este tipo de diseño es el más adecuado.

2. Las malformaciones congénitas son un problema de salud pública que requiere un abordaje integral.
3. Este diseño permitió abordar varios factores de riesgo como es el caso de anomalías congénitas.
4. Este diseño es relativamente menos costoso que un diseño de cohorte.
5. Se realizó en una institución de alta complejidad (Hospital Universitario San José – HUSJ), centro de referencia para el departamento del Cauca (Suroccidente de Colombia), atiende a población del aseguramiento contributivo y subsidiado en el sistema de seguridad social vigente en el país.
6. Se tomaron los casos incidentes a los neonatos de menos de 48 horas, se aplicó el ECLAMC y formato número 2, en los nacimientos hospitalarios del Hospital Universitario San José de Popayán.
7. Por otra parte se pensó en un método alternativo más eficaz, el tipo de diseño sería una cohorte que miraría la temporalidad, pero por ser el Cauca un área de conflicto, la dificultad de accesibilidad por la geografía, el seguimiento de los pacientes sería muy difícil y se presumiría una alta proporción de pérdidas con las consecuencias que esto conlleva, además desde el punto de vista ético el hacer un diagnóstico de anomalías congénitas durante el seguimiento de una cohorte llevaría a una intervención, lo que limitaría el estudio.

#### **Dificultades del estudio y cómo se afrontaron:**

1. Dificultad para la recolección de la muestra, la cual se solucionó con la ayuda de un estudiante del semillero de investigación de la universidad del Cauca y una co-investigadora hospitalaria del servicio de Ginecología del Hospital Universitario San José.
2. Dificultad en el entendimiento de las preguntas de las encuestas por parte de las madres, para esto se realizó una prueba piloto que permitió evidenciarlas y hacer la adaptación del cuestionario utilizado.

Se trabajó con casos incidentes y para seleccionar los pacientes del estudio se tuvo en cuenta criterios de inclusión y exclusión. Además, se tomó en cuenta las siguientes definiciones.

#### 9.2 DEFINICIÓN DE CASO:

Para poder considerar como tal e incluirlo en el presente estudio, este debió cumplir con los siguientes criterios:

##### **De inclusión:**

El manual del ECLAMC, define como caso a todo RN, vivo o no, con peso mayor o igual a 500 gramos, con 1 o más malformaciones congénitas mayores o menores por examen físico en las primeras 48 horas de vida y que haya nacido en el Hospital Universitario San José. La aceptación de los padres y/o tutores del niño fue necesaria para participar en el estudio y se obtuvo de manera voluntaria con la formalización del proceso con la firma de consentimiento, aprobado por el Comité de Ética de la institución.

##### **De exclusión:**

- La no aceptación de la madre para entrar al estudio
- Selección del caso después de 48 horas

#### 9.3 DEFINICIÓN OPERATIVA:

Una vez confirmado que fue un caso en la institución donde se realizó el estudio, una de las investigadoras diligenció el formato ECLAMC.

#### 9.4 DEFINICIÓN DE CONTROL:

El control fue el recién nacido vivo, sin malformación, nacido alrededor de las 48 horas después del caso, en la misma institución de donde procedió el caso.

#### 9.5 POBLACIÓN Y MUESTRA:

-Población objetivo: madres y recién nacidos del Hospital universitario San José, en el periodo de Julio de 2018 a Julio de 2019.

-Población de estudio: Madres y recién nacidos con anomalías congénitas del Hospital universitario San José, en el periodo de Julio de 2018 a Julio de 2019, fecha en que se completó el tamaño de la muestra.

#### 9.6 CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA:

Se tuvo en cuenta un alfa de Cronbach = 0,05, = 0,20, tasa de exposición a consanguinidad del 15% y una odds ratio (OR) correspondiente al incremento mínimo de la OR de interés de 2,8, con base en estudios previos.(67)(68) Se tomó una relación 1:1 caso /control, con lo que se obtuvo un tamaño de muestra de 87 casos y 87 controles.

#### 9.7 VARIABLES RESULTADO, EXPOSICIÓN Y COOVARIABLES: (operalización de variables anexo 1)

##### **Variable resultado**

##### **Anomalía Congénita:**

Se consideró anomalía a toda alteración morfológica, clínicamente diagnosticable con un aceptable grado de certeza, a cualquier edad pre o postnatal, en un nacimiento ocurrido en el Hospital Universitario San José. El diagnóstico fue realizado inicialmente por el pediatra o residente de pediatría a cargo del caso y posteriormente por las investigadoras, la genetista clínica y confirmadas con ayudas diagnósticas cuando fueron necesarias (Imagenología y pruebas genéticas).<sup>59</sup>

##### **Variable Exposición**

La Consanguinidad "es un término derivado de la palabra latina consanguíneo, que significa" de la misma sangre "de con-" juntos "y sanguis- "sangre". Este término se utiliza para describir las uniones entre individuos que comparten al menos un ancestro en común. Como las personas que viven en la misma comunidad suelen compartir al menos un ancestro común en su genealogía, el término "consanguinidad" en genética médica se restringe a las uniones entre parientes de quinto grado, por lo que se tomara este grado para realizar nuestro estudio.

## **Covariables**

**Variables sociodemográficas:** edad madre, edad padre, nivel educativo, estrato socioeconómico, ingresos del hogar, zona de residencia, grupo étnico madre, grupo étnico padre, ocupación madre, ocupación padre, antepasados, consanguinidad parental (primer grado, segundo grado, tercer grado, cuarto grado, quinto grado), años de convivencia, dificultad para la concepción, concepción con exposición a (minería, baterías, pesticidas, plomo, mercurio), consanguinidad social, consanguinidad, percepción de riesgo, consumo de alcohol, consumo cigarrillo, tiempo de consumo de cigarrillo, exposición pasiva, otras sustancias psicoactivas.

**Variables biológicas del recién nacido:** Peso al nacimiento del neonato, Sexo, Edad de diagnóstico, condición al alta del servicio, forma de evidencia diagnóstica, Tipo de sangre.

**Variables biológicas relacionadas con el embarazo:** edad gestacional nacimiento, gravidez, partos, cesárea, abortos, vivos, muertos, números de controles prenatales, ingreso al control prenatal, peso preconcepcional, ganancia de peso durante el embarazo, diabetes gestacional, HTA gestacional, síndrome convulsivo, toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple, sífilis, VIH, madre con SIKa, padre con SIKa, antecedente de malformación congénita, hemorragia en el primer trimestre, medicamentos (ácido fólico, hierro, calcio, multivitaminas combinadas, vacunación (influenza, tétano, td y pertusis), presentación, parto, embarazo gemelar, tipo de sangre madre, tipo de sangre padre, malformados en la familia, hijos del mismo padre.

### **Recolección de datos:**

Dichas variables fueron registradas en un instrumento semiestructurado diseñado por los investigadores (Formato 2), basados en la revisión bibliográfica realizada, (67)(47)(69) con aprobación por expertos (profesores del Departamento de Pediatría), y ajustado por prueba piloto. Antes de iniciarse el estudio, se capacitó a los encuestadores, y una vez se identificó al caso y los controles, se explicó el objetivo y los procedimientos de la investigación; La aceptación de los padres y/o

tutores del niño fue necesaria para participar en el estudio y se obtuvo de manera voluntaria con la formalización del proceso con firma de consentimiento, aprobado por el Comité de Ética de la institución. Se aplicó para registro de las anomalías el formato estándar establecido por el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) y el formato 2.

Los cuestionarios se realizaron en las primeras 48 horas de nacimiento. Previamente se explicó de forma detallada a las madres de cómo responder las preguntas garantizando la comprensión y obtención de respuestas fiables. En los casos de madre analfabeta o que no logró responder las preguntas establecidas, fueron ayudadas por el residente o por el investigador obteniendo información de la historia clínica o de un familiar. El ambiente en el cual se aplicaron estos formatos fueron los servicios de hospitalización de neonatología y de ginecología y obstetricia en el Hospital Universitario San José centro de atención de tercer nivel de complejidad en la ciudad de Popayán, lo que garantizó la privacidad y tranquilidad de las madres.

#### 9.7 PLAN DE ANÁLISIS:

Se elaboró una base de datos y se realizó control de ingreso de estos, a través de reglas de validación de los valores introducidos en el formulario para garantizar la confiabilidad de los datos (programa Excel), posteriormente se llevó al programa Stata versión 10.0, para efectuar el análisis de la información.

La información se recolectó mediante aplicación de cuestionarios a las madres y revisión de historias clínicas. Se aplicaron a las madres el cuestionario semiestructurado realizado por investigadores y avalados por expertos y formato ECLAMC.<sup>59</sup> Se obtuvieron las diferentes variables sociales, conductuales, biológicas de interés para el estudio, las cuales se analizaron individualmente desde el punto de vista exploratorio para mirar la normalidad de su distribución; se identificaron valores extremos y perdidos que pudieran incidir en el resultado, se describió la población, se compararon las distribuciones de las características de interés entre los casos y los controles usando la prueba  $\chi^2$  y la exacta de Fisher

según correspondiera; para las variables continuas con distribución normal se utilizó la prueba de la t de Student, previo análisis de varianza; para variables con distribución no normal, se utilizó la U de Mann-Whitney, previa aplicación de test de normalidad de Shapiro-Wilk. Se determinó la fuerza de la asociación (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%), entre la variable dependiente y las independientes por medio de regresión logística, con lo que se generó una tabla de contingencia de las posibles variables explicativas. Las variables continuas fueron categorizadas para poder realizar la regresión logística.

#### 9.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El presente estudio se realizó en seres humanos aplicando los principios fundamentales de la ética; no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia con el objetivo de guiar el desarrollo de conductas dentro del proceso de investigación, a la luz de que prevalezca el criterio del respecto a la dignidad de cada individuo, la protección de sus derechos y su bienestar por lo que se protegerá la privacidad del individuo, sujeto de investigación.

**Principio de Beneficencia:** Los resultados tendrán como beneficiarios a las madres y sus hijos, se espera generar conocimiento que contribuya a esclarecer el desarrollo de esta patología y que justifique la implementación de intervenciones en grupos vulnerables, permitiendo el fortalecimiento y la reorientación de los programas control prenatal.

**Principio de no maleficencia:** en el presente proyecto no se realizó intervención alguna, además se garantizó la confidencialidad de la información obtenida de las historias clínicas. La confidencialidad en el manejo de registros clínicos estuvo a cargo de los investigadores principales quienes velaron por la custodia de estos. La investigación contó con el aval del Comité de Ética del Hospital Universitario San José (acta número 04) y de la Universidad del Cauca para su realización. Se respetó la confidencialidad de la información registrada en las historias clínicas. Con el fin de asegurar confidencialidad se omitieron nombres de las personas que

suministraron la información según artículo 8 de la resolución 8430, los datos de los registros fueron manejados por número consecutivo y el número de la historia clínica fue encriptado, el uso de la información del estudio fue estrictamente para los fines de la investigación y fueron custodiados por el investigador principal.

**Principio de autonomía:** las madres de los pacientes fueron libres de elegir si participan o no en el estudio, por tal motivo se les solicitó permiso para ser ingresados, permiso que otorgaron por medio del consentimiento informado. (Anexo 6)

**Principio de Justicia:** La no aceptación de participar en la investigación no tuvo ninguna repercusión sobre la calidad de la atención. En el estudio no se publicaron nombres ni números de historia; se mantuvieron en reserva y únicamente fueron conocidos por el investigador. Los resultados fueron reportados anónimamente, de manera que no existió forma alguna de identificación a fin de proteger la privacidad del paciente.

**Los investigadores, los colaboradores:** El equipo de investigación contó con la suficiente idoneidad, calidad y trayectoria para desarrollar la investigación, no se presentó conflictos de interés, se tuvo un alto grado de compromiso y respaldo institucional. El interés de los investigadores fue principalmente de aporte al conocimiento de un problema de salud además del reconocimiento académico por los logros que se obtengan.

**La investigación:** El diseño (observacional prospectivo - casos y controles) y la metodología del proyecto responden a la rigurosidad científica establecida por la academia, lo que garantizó la validez de los resultados con las limitantes que puedan tener este tipo de estudios, se tomaron 87 casos y 87 controles.

**Consentimiento informado:** Se obtuvo el consentimiento informado de las madres (anexo 6) que cumplieron con los criterios de inclusión para la investigación, si fue menor de edad además de su asentimiento se pidió el consentimiento al

responsable de la menor (pareja, padres de familia o tutor legal), además se solicitó permiso de la institución participante, respetando el derecho que tienen a la confidencialidad de sus bases de datos del Hospital Universitario San José de Popayán.

**Clasificación de las investigaciones** De acuerdo con el Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud hoy Ministerio de la Protección Social, en la cual se establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, el estudio se clasificó como investigación de mínimo riesgo, dado que los datos proceden de fuentes secundarias es decir de la historia clínica de ingreso de obstetricia y neonatología suministradas por la institución participante (registros clínicos), además el desarrollo de la propuesta implicó la aplicación a los recién nacidos del instrumento ECLAMC y formulario número 2 en puerperio o unidad neonatal por una única vez por parte del grupo de investigación. Esta investigación tiene como principales beneficiarios a las gestantes y sus hijos, será útil para los tomadores de decisiones y los líderes encargados del funcionamiento de los programas de control prenatal y de vigilancia en Salud Pública. Con estos hallazgos se podrán reformular políticas y reestructurar el funcionamiento de los programas de control de las gestantes y recién nacidos que en regiones ya se han tomado pero que en otras aún no se ponen en práctica, con actividades reorientadas al fortalecimiento de las intervenciones en el adecuado y oportuno control prenatal con el objetivo de identificar factores asociados y de esta manera prevenirlos. Los resultados que se obtuvieron en esta investigación serán insumos de importancia para la generación de conocimiento, planeación, desarrollo y sistematización del programa de vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en la institución participante dentro del programa latinoamericano ECLAMC.

## **10. PRESUPUESTO**



Vicerrectoría de Investigaciones  
Presupuesto Global

Código: PM-V-6-1-FOR-16

Versión: X

Fecha Vigencia: XX-XX-2016

Tabla A. Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en \$)

RUBROS	ENTIDAD FINANCIADORA	FUENTES				TOTAL
		UNIVERSIDAD DEL CAUCA EFECTIVO	ENTIDAD DEL CAUCA ESPECIE	ENTIDAD N EFECTIVO	ENTIDAD N ESPECIE	
1 PERSONAL	\$ -	\$ -	\$ 26.253.800	\$ -	\$ 84.789.718	\$ 111.022.518
2 EQUIPOS	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 4.880.000	\$ 4.880.000
3 SOFTWARE	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 3.000.000	\$ -	\$ 3.000.000
4 MATERIALES E INSUMOS	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 1.080.000	\$ -	\$ 1.080.000
5 IMPRESOS	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
6 PUBLICACIONES Y PATENTES	\$ -	\$ 3.000.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 3.000.000
7 BIBLIOGRAFIA	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
8 SERVICIOS TÉCNICOS	\$ -	\$ 781.200	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 781.200
9 CAPACITACION	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
10 VALES	\$ -	\$ 3.400.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 3.400.000
11 SALIDAS DE CAMPO	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
12 EVENTOS ACADÉMICOS	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
13 OTROS	\$ -	\$ 500.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 500.000
<b>SUBTOTAL COSTOS DIRECTOS</b>	\$ -	\$ 7.681.200	\$ 26.253.800	\$ 4.080.000	\$ 89.648.718	\$ 127.663.718
14 ADMINISTRACION	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
15 EVALUACION Y SEGUIMIENTO	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
<b>TOTAL</b>	\$ -	\$ 7.681.200	\$ 26.253.800	\$ 4.080.000	\$ 89.648.718	\$ 127.663.718

11. CRONOGRAMA

	Julio 2017 – Abril 2018	Mayo 2018	Junio 2018	Julio 2018	Junio 2019	Julio 2019	Agosto – Noviembre 2019	Noviembre 2019 – Enero 2020	Febrero 2020 – Abril 2020	Mayo – Junio 2020
<b>FASE 1: Elaboración</b>										
Construcción protocolo de investigación, coordinación con equipo participante, presentación a departamento de pediatría										
Elaboración y presentación a revista del artículo de revisión										
Presentación para aval ante comité de ética										
<b>Fase II: Recolección de información</b>										
Prueba piloto y ajustes										
Recolección de pacientes										
<b>Fase III</b>										
Análisis de información										
Elaboración de producto										
Envío a revista indexada para publicación										

## 12. RESULTADOS

Este estudio se llevó a cabo desde el mes de Julio 2018 hasta el mes de julio 2019. Se analizaron en total 174 pacientes. El promedio de edad en las madres de 26.67 con una DS de  $\pm 7.00$ ; El de los padres fue de 31.34 con una DS de  $\pm 7.90$ . El 71.26% de las madres estaban entre los 20 a 35 años y el 91.95% de los padres estaban entre los 20 a 49 años. La consanguinidad fue reportada en el 4.02%. La percepción propia sobre la consanguinidad como algo anormal fue de 90.23%. Respecto a la endogamia se encontró en el 36.21% de la población. La población en su mayor parte fue proveniente de área rural con un 52,87%. El 40,23% de las madres tenían un nivel educativo de menos de 5 años de escolaridad mientras que los padres este fue de 27.59%.

En cuanto a la raza tanto del padre como de la madre la más frecuente fue blanco/mestizo en un 83,33% y 78,74% respectivamente. La gravidez fue de 3 o menos en un 87,93%. Antecedente de cesárea previa en un 37.93%. El 4,02% de las mujeres habían presentado dos o más abortos y el 28,74% tenían antecedente de mortinatos. Se encontró 1 caso con diagnóstico de VIH y 1 un caso con Sífilis.

El 2.87% de las mujeres manifestaron que presentaron dificultades para la concepción. El 18.39% realizaron 3 o menos controles prenatales. El 3.35% no realizó ninguna ecografía prenatal. El 8.05% referían antecedente de anomalías congénitas. El 21.84% de las mujeres refirieron primipaternidad. 7,47% de las mujeres presentaron hemorragia en el primer trimestre. El 21.84% manifestaron antecedente de enfermedad crónica. Menos del 2% de las mujeres manifestaron haber fumado y consumido alcohol durante la gestación. 3.35% eran fumadoras pasivas. Ninguna consumió sustancias psicoactivas.

De las gestantes el 55.17% tuvieron parto vaginal. El promedio de peso de los recién nacidos fue 2996.87 gramos  $\pm 644.63$  gramos. En cuanto al género, el 52,87% eran masculinos y el 47.13% eran femeninos. 76,44% de los pacientes tenían un peso adecuado al nacimiento. El 83,33% fueron a término. De los pacientes analizados 3 fallecieron que corresponde al 1.7%.

Al analizar las variables basales, tanto sociodemográficas como biológicas respecto a ser o no ser caso (anomalías) se encontró que: La educación padre, educación madre, antecedente de cesárea, hemorragia en el primer trimestre, antecedente de malformaciones, fueron encontradas estadísticamente significativas, las otras variables analizadas entre ellas consanguinidad y endogamia no mostraron diferencias estadísticas (Tabla I).

**Tabla 1. Distribución de frecuencias según variables socio-demográficas de los casos y controles.**

<b>Variabales</b>	<b>Anomalías Congénitas (casos) (n: 87)</b>	<b>Sin anomalías Congénitas (controles) (n: 87)</b>	<b>P</b>
<b>Edad madre (años)*</b>	27.26 +/- 6.98	26.09 +/- 7.02	0.86
<b>Edad padre (años)*</b>	31.89 +/- 8.38	30.72 +/- 7.39	0.83
<b>Edad madre (años)</b>			
20-35 años	62 (71.26)	63 (72.41)	0.98
>35 años	9 (10.34)	9 (10.34)	
< 20 años	16 (18.39)	15 (10.24)	
<b>Edad padre (años)</b>			
20-49 años	80 (91.95)	82 (94.25)	0.62**
> 50 años	1 (1.15)	2 (2.30)	
< 20 años	6 (6.90)	3 (3.45)	
<b>Educación de la madre</b>			
6 años o mas	52 (59.77)	68 (78.16)	0.009
5 años o menos	35 (40.23)	19 (21.84)	
<b>Educación del padre</b>			
6 años o mas	54 (62.07)	72 (82.76)	0.002
5 años o menos	33 (37.93)	15 (16.24)	
<b>Raza madre</b>			
Blanco/mestizo	66 (75.86)	71 (81.61)	0.16**

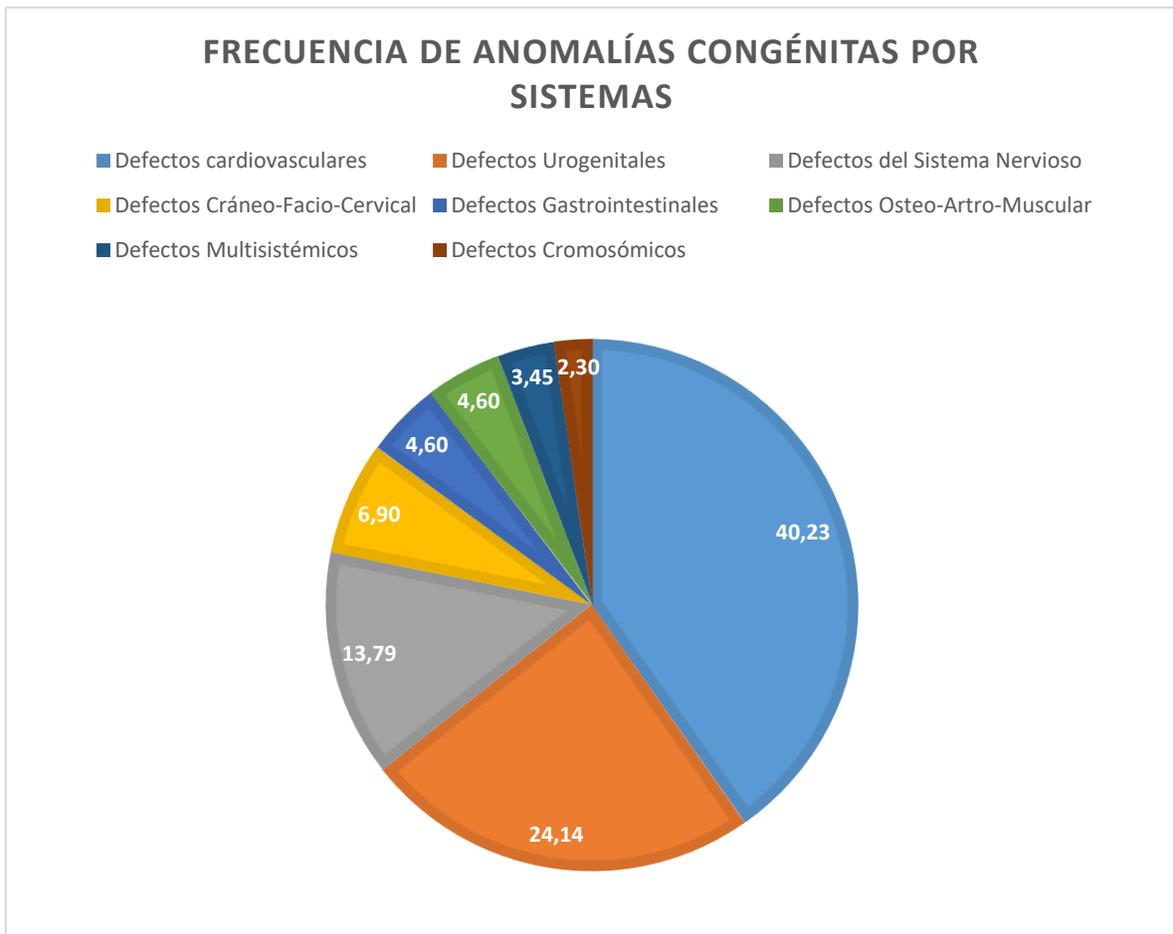
Indígena	20 (22.99)	12 (13.79)	
Negra	1 (1.15)	4 (4.60)	
<b>Raza padre</b>			
Blanco/mestizo	71 (81.61)	74 (85.06)	0.09**
Indígena	15 (17.24)	8 (9.20)	
Negra	1 (1.15)	5 (5.75)	
<b>Consanguinidad</b>			
No	81 (93.10)	86 (98.85)	0.11**
Si	6 (6.90)	1 (1.15)	
<b>Percepción de la comunidad</b>			
0	69 (79.31)	71 (81.61)	0.70
1	18 (20.69)	16 (18.39)	
<b>Percepción propia</b>			
0	79 (90.80)	78 (89.66)	0.79
1	8 (9.20)	9 (10.34)	
<b>Paridad</b>			
3 o menos	76 (87.36)	77 (88.51)	0.81
más de 3	11 (12.64)	10 (11.49)	
<b>Antecedente de cesárea</b>			
Sin antecedente	42 (48.28)	66 (75.86)	0.00
Con antecedente	45 (51.72)	21 (24.14)	
<b>Antecedente de abortos</b>			
1 o menos	82 (42.25)	85 (97.70)	0.44**
2 o mas	5 (5.75)	2 (2.30)	
<b>Antecedente de Mortinatos</b>			
No	58 (66.67)	66 (75.86)	0.18

Si	29 (33.33)	21 (24.14)	
<b>Enfermedad Crónica</b>			
No	69 (79.31)	70 (80.46)	0.85
Si	18 (20.69)	17 (19.54)	
<b>Hemorragia en el primer trimestre</b>			
No	76 (87.36)	85 (97.70)	0.00**
Si	11 (12.64)	2 (2.30)	
<b>Fuma</b>			
No	86 (98.85)	85 (97.70)	0.56**
Si	1 (1.15)	2 (2.30)	
<b>Fumador Pasivo</b>			
No	83 (95.40)	85 (97.70)	0.68**
Si	4 (4.60)	2 (2.30)	
<b>Genero</b>			
Masculino	46 (52.87)	41 (47.13)	1.00
Femenino	41 (47.13)	46 (52.87)	
<b>Control prenatal</b>			
4 o mas	70 (80.46)	72 (82.76)	0.69
3 o menos	17 (19.54)	15 (17.24)	
<b>Antecedente de Malformaciones</b>			
No	76 (87.36)	84 (96.55)	0.04**
Si	11 (12.64)	3 (3.45)	
<b>Diferente padre</b>			
No	67 (77.01)	69 (79.31)	0.71
Si	20 (22.99)	18 (20.69)	
<b>Concibe Fácil</b>			
Si	83 (95.40)	86 (98.85)	0.17 **

No	4 (4.60)	1 (1.15)	
<b>Endogamia</b>			
No	56 (64.37)	55 (63.22)	0.87
Si	31 (35.63)	32 (36.78)	

Las anomalías congénitas más frecuentes fueron los defectos cardiovasculares 40.23%, seguidas de defectos del sistema urogenital 24.14% y 13.79% del sistema nervioso. (Gráfica 1). (Tabla II para la descripción de defectos congénitos). El 64.36% de los casos eran provenientes de la zona centro, el 12.64% de la zona sur y el 5.74% de la zona norte del Cauca.

**Gráfica 1. Distribución de frecuencias de anomalías congénitas por sistemas**



**Tabla 2. Tipo de anomalía congénita por sistema**

<b>Sistema</b>	<b>Total</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Defectos cardiovasculares</b>	35		<b>40,23</b>
Comunicación Interauricular		23	65,71
Comunicación Interventricular		12	34,29
<b>Defectos Urogenitales</b>	21		<b>24,14</b>
Pielectasia Renal		13	61,90
Hidronefrosis Congénita		6	28,57
Displasia Multiquística		1	4,76
Riñón Poliquístico		1	4,76
<b>Defectos del Sistema Nervioso</b>	12		<b>13,79</b>
Espina Bífida		4	33,33
Hoyuelo sacro		3	25
Ventriculomegalia cerebral		3	25
Holoprosencefalia		1	8,33
Hidranencefalia		1	8,33
<b>Defectos Cráneo-Facio-Cervical</b>	6		<b>6,90</b>
Queilopalatosquisis		6	100
<b>Defectos Gastrointestinales</b>	4		<b>4,60</b>
Atresia Duodenal		2	50
Estenosis Intestinal		1	25
Atresia de Esófago		1	25
<b>Defectos Osteo-Artro-Muscular</b>	4		<b>4,60</b>
Polidactilia		4	100

<b>Defectos Multisistémicos</b>	3		<b>3,45</b>
Síndrome de Wolf-Hirschhorn		1	33,33
Síndrome de Goldenhar		1	33,33
Síndrome de Charge		1	33,33
<b>Defectos Cromosómicos</b>	2		<b>2,30</b>
Síndrome de Down		2	100
<b>Total</b>	87		

Al realizar el análisis de regresión logística se encontró que la consanguinidad y la endogamia no mostraron asociación significativa con anomalías congénitas con un OR de 6.37 IC 95% (0.75-54.07) y OR 0.95 IC 95% (0.51-1.76) respectivamente. Se encontró significancia estadística en variables como: Educación de la madre OR de 2.40; IC 95% (1.23-4.68), educación del padre OR de 2.93 IC 95% (1.44-5.93), antecedente de cesárea OR de 3.3 IC 95% (1.76-6.42), hemorragia del primer trimestre OR de 6.15 IC 95% (1.32-28.63), antecedente de malformación OR de 4.05; IC 95% (1.08-15.07). (Tabla III).

**Tabla 3. Análisis de regresión logística**

<b>Posibles Factores Asociados</b>		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Edad madre (años)</b>	20-35 años	Ref.	
	>35 años	1.01	0.37-2.72
	< 20 años	1.08	0.49-2.38
<b>Edad padre (años)</b>	20-49 años	Ref.	
	> 50 años	0.51	0.04-5.76
	< 20 años	2.05	0.49-8.47
<b>Educación de la madre</b>	6 años o mas	Ref.	

	5 años o menos	2.40	1.23-4.68
<b>Educación del padre</b>	6 años o mas	Ref.	
	5 años o menos	2.93	1.44-5.93
<b>Raza madre</b>	Blanco/mestizo	Ref.	
	Indígena	1.79	0.81-3.95
	Negra	0.26	0.02-2.46
<b>Raza padre</b>	Blanco/mestizo	Ref.	
	indígena	1.95	0.78-4.89
	Negra	0.20	0.02-1.82
<b>Consanguinidad</b>	No	Ref.	
	Si	6.37	0.75-54.07
<b>Percepción de la comunidad</b>	0	Ref.	
	1	1.15	0.54-2.45
<b>Percepción propia</b>	0	Ref.	
	1	0.87	0.32-2.39
<b>Paridad</b>	3 o menos	Ref.	
	más de 3	1.11	0.44-2.77
<b>Antecedente de cesárea</b>	Sin antecedente	Ref.	
	Con antecedente	3.3	1.76-6.42
<b>Antecedente de abortos</b>	1 o menos	Ref.	
	2 o mas	2.59	0.48-13.73
<b>Antecedente de Mortinatos</b>	No	Ref.	
	Si	1.5	0.80-3.05
<b>Enfermedad Crónica</b>	No	Ref.	
	Si	1.07	0.51-2.25
<b>Hemorragia en el primer trimestre</b>	No	Ref.	
	Si	6.15	1.32-28.63
<b>Fuma</b>	No	Ref.	
	Si	0.49	0.04-5.55

<b>Fumador Pasivo</b>	No	Ref.	
	Si	2.04	0.36-11.48
<b>Genero</b>	Masculino	1	0.55-1.81
	Femenino	Ref.	
<b>Control prenatal</b>	4 o mas	Ref.	
	3 o menos	1.16	0.54-2.51
<b>Antecedente de Malformaciones</b>	No	Ref.	
	Si	4.05	1.08-15.07
<b>Diferente padre</b>	No	Ref.	
	Si	1.14	0.55-2.35
<b>Concibe fácil</b>	Si	Ref.	
	No	4.14	0.45-37.85
<b>Endogamia</b>	No	Ref.	
	Si	0.95	0.51-1.76

### 13. DISCUSIÓN

El estudio de los factores de riesgo para anomalías congénitas es una de las claves para su prevención. Durante el período de tiempo (1 año) en que se realizó la investigación (julio de 2018 a julio de 2019) se registraron 1477 nacimientos entre los que se captaron 87 casos de anomalías congénitas en el Hospital Universitario San José de Popayán.

Las anomalías congénitas más frecuentes fueron los defectos cardiovasculares 40.23%, seguidas de defectos del sistema urogenital 24.14% y 13.79% del sistema nervioso. Estos datos son diferentes a los reportados en América Latina y en Colombia. Valdés y Martínez(70) reportaron en un hospital de tercer nivel en México, 34.4 % de malformaciones cardiovasculares, 18.1 % de defectos de cara y cuello y 13.8 % de malformaciones del sistema músculo-esquelético. En Uruguay(71), reportaron 52% de malformaciones del aparato genitourinario, 28 % de cardiopatías congénitas, 16 % de malformaciones esqueléticas y 12% del aparato digestivo. A nivel nacional el reporte del ECLAMC del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá(72) informó que las malformaciones más frecuentes fueron los apéndices pre-auriculares (16,6 %), el talo valgo (9,8 %), el síndrome de Down (6,8 %) y la investigación realizada en el Hospital Universitario del Valle en el 2005 (73) reportó que las malformaciones congénitas más frecuentes fueron los defectos de las extremidades (19,3 %), del tubo neural (10,8 %), del aparato genitourinario (10,8 %), del sistema nervioso central (8,4 %) y de la piel (7,4 %). En el estudio realizado en el Cauca por Acosta et al en el año 2012 se encontró que el 18.4% de las

anomalías congénitas encontradas correspondían a anomalías multisistémicas, el 14.3% a gastrointestinales y un 11.2% a cráneo-facio-cervicales.(6)

Si analizamos cada una de las anomalías congénitas reportadas encontramos que hay un descenso significativo en algunas, como los defectos de cierre del tubo neural, la espina bífida, la anencefalia y el encefalocele. Hay un hecho muy importante que ha tenido influencia en algunos países para disminuir la frecuencia de este tipo de anomalías y ha sido la fortificación de la harina con ácido fólico como parte de los programas de salud pública para la prevención primaria de esas anomalías. En efecto, las tasas de defectos de cierre del tubo neural disminuyeron en forma significativa ( $p < 0,02$ ) en países como Chile y Argentina.(74)(75)

En Colombia mediante la ley 09, decreto 1944 de 1996 se dio soporte jurídico a esta medida.

El estudio ECLAMC – Colombia informó una prevalencia defectos del tubo neural de 9,9 por cada 10.000 en el período comprendido entre los años 2001 y 2007, pero no existen datos que estimen el impacto de este decreto.(76)

Con respecto a las características demográficas estudiadas se encontró un promedio de edad materna de  $27.26 \pm 6.98$ . Acorde con los promedios registrados por otros estudios en Colombia(77) encontraron que el promedio de la edad materna para anomalías congénitas fue de  $26.98 \pm 6.58$  y Zarante et al.(72) de  $27,10 \pm 7,00$  años valores similares a los encontrados en el presente estudio. 2 estudios internacionales en Arabia Saudita reportan un promedio de edad materna de  $30.4 \pm 6.5$  y  $28.74 \pm 5.97$  años respectivamente. (47)(78)

En lo referente a la edad paterna el promedio fue de  $31.89 \pm 8.38$  años. No existen estudios nacionales que reporten el promedio de edad paterna pero hay un estudio nacional de Pachajoa et al.(63) que realiza la comparación con rangos diferentes a los de nuestro estudio, por lo cual no se pudieron establecer comparaciones. A nivel internacional encontraron un promedio para la edad paterna de  $35.5 \pm 7.7$  años.(47)

Al analizar el nivel de escolaridad materno encontramos que el 40.23% fue menor a 5 años. Mejeed et al.(47) reporta un 56.2% con un bajo nivel de escolaridad (analfabetas 33.1%, y primaria completa 23.1%). En un estudio en Manizales (Colombia) (77) reportó en un 28% de las madres con bajo nivel de escolaridad (primaria incompleta 16.7% y primaria completa 11.5%). Otro estudio realizado en Cali (Colombia)(63) reportó también un nivel bajo en un 27.5% (primaria incompleta 15.5% y primaria completa 17%).

Con respecto a la escolaridad paterna encontramos que el 37.43% fueron de 5 años o menos. En Cali (63) se reporta que un 28% tenían escolaridad baja (primaria incompleta 9%, primaria completa 19%). De acuerdo con la revisión del estado del arte realizada por nosotros no hay estudios internacionales donde se incluya esta variable.

Se encontró que la etnia predominante fue la blanca/mestiza tanto en los padres como en las madres con el 75.86% y 81.5% respectivamente, seguido por las etnias nativo-americanas con un 22.99% en las madres y 17.24% en los padres, a diferencia del estudio previo realizado en nuestro departamento (6) en donde se reportó que las etnias mestiza y nativas americanas fueron las más frecuentes con

un 67.3% y 20.4% respectivamente. La explicación más probable para estos resultados puede basarse en el hecho de que en la muestra poblacional incluida en el estudio previo (año 2012), el Hospital tenía prestación de servicios de salud para el grupo poblacional indígena, hecho que no se dio para el período en el cual se realizó nuestro estudio por situaciones administrativas contractuales de nuestro centro hospitalario.

Con respecto a la gravidez se evidenció que el 12% de las mujeres tenían 3 o más hijos. En Cali (Colombia) el estudio reportó una gravidez de 3 o más en el 17 % de los casos. (63)

En relación con la distribución del género se encontró mayor frecuencia de anomalías congénitas en individuos pertenecientes al género masculino (47.13%), con hallazgos similares a los reportados por Pachajoa et al, Zarante et al. (63)(72) y Acosta et al (6) con un 54%, 54.3%, y 59.2% respectivamente.

Respecto al control prenatal encontramos que en más del 80% de los casos se realizaron 4 o más controles prenatales. En el estudio de Ameen et al (79) reporta que el 68.5% de los casos realizaron un control prenatal adecuado.

En lo referente al objetivo principal del presente estudio se encontró en el análisis de regresión logística que no hay una asociación significativa entre la consanguinidad y la presencia de anomalías congénitas. A diferencia del estudio de México en el año 2006,(80) en donde sí se reportó una asociación significativa para esta variable con un OR 2,4 IC95% (1,05-5,95), al igual que en el estudio de Acosta (6) el cual reportó un OR 1.4 IC 95% (1.0-1.9). Las discrepancias en estos hallazgos

se podrían explicar por la diferencia entre los grupos poblacionales tomados como muestra entre los estudios: En el presente estudio el mayor porcentaje se autodefinió como etnia blanca/mestiza (78.74%), mientras en el estudio de Acosta, (6) esta etnia fue reportada en un 10% menos. A nivel internacional en un estudio realizado en Arabia Saudita también se reportó una asociación significativa con consanguinidad y anomalías congénitas con OR 1.5 IC 95% (1.2-1.9).(47) La diferencia encontrada podría deberse a la alta prevalencia de consanguinidad en este grupo poblacional (49.6%).(47)

Para nuestro conocimiento no hay artículos que evalúen la variable endogamia. Sin embargo, un artículo de Vizcaíno et al en el año 2017(81), reportaron que los indígenas y mestizos con variantes anormales en el gen de la MTHFR (C677T y 677TT) tienen una alta posibilidad de presentar homocisteinemia: para la etnia Wayuu OR 11,69 IC 95%(0,64-210,2), para la etnia Yukpa OR 8,19 IC 95% (1,013-66,31) y para los mestizos OR 5,2 IC 95% (1,08-24,9) . Estos hallazgos podrían ser atribuibles a una alta endogamia en estas poblaciones. En relación con las etnias indígenas estudiadas en los trabajos de Vizcaíno y col,(82) se demostró que los niveles de homocisteína plasmática se incrementaban significativamente al estar en presencia de variantes homocigotas y heterocigotas en el gen de la MTHFR, niveles que eran mucho mayores en homocigotos, con una correlación indirecta de los mismos con las concentraciones séricas de ácido fólico y de vitamina B12. Algunos estudios prospectivos han mostrado asociación entre los niveles elevados de homocisteína y enfermedad cardiovascular: Stampfer y col. (83) OR 3,4 IC 95% (1,3-8,8), al igual que como un factor independiente para accidente cerebrovascular

(ACV): Arnese y col (84) OR 1,41 IC 95% (1,16-1,71) y Petri y col. (85) OR 2,44 IC 95% (1,04-5,75).

Un estudio realizado en el 2018 (79) reporta una asociación significativa entre el antecedente de anomalías congénitas y la aparición de un segundo caso en la misma familia con una nueva anomalía/s congénita/s OR 59 IC 95% (5.74–607.0) similar a los valores encontrados en nuestro estudio. Se ha reportado en otro estudio que la aparición de una anomalía congénita claramente relacionada con una anomalía cromosómica, con feto vivo o aborto, aumenta el riesgo de defectos cromosómicos en futuros embarazos.(86) Estos hallazgos son consistentes con otros estudios en Egipto (87), que observaron una asociación significativa entre los antecedentes familiares de anomalías congénitas y su recurrencia .

En un estudio del 2011 (88) se encontraron asociaciones significativas con el tabaquismo materno para defectos cardiovasculares / cardíacos OR 1.09 IC95%: (1.02-1.17); defectos musculoesqueléticos OR 1.16 IC 95% (1.05-1.27); defectos de reducción de extremidades OR 1.26 IC 95% (1.15-1.39); dígitos faltantes / extra (OR 1.18, IC 95% 0.99-1.41); pie zambo (OR 1.28 IC 95% (1.10-1.47); craneosinostosis OR 1.33 IC 95% (1.03-1.73); defectos faciales OR 1.19 IC 95% (1.06-1.35); defectos oculares OR 1.25 IC 95% (1.11-1.40); hendiduras orofaciales OR 1.28 IC95% (1.20-1.36); defectos gastrointestinales OR 1.27 IC95% (1.18-1.36); gastrosquisis OR 1.50 IC 95% (1.28-1.76); atresia anal OR 1.20, IC 95% (1.06-1.36); hernia OR 1.40 IC 95% (1.23-1.59) y testículos no descendidos OR 1.13 IC 95% (1.02-1.25). En el presente estudio esta variable no pudo ser evaluada por la baja frecuencia del consumo de cigarrillo y alcohol en la población estudiada.

Una de las variables analizadas fue el antecedente de cesárea encontrándose una asociación significativa con anomalías congénitas. No se encontraron estudios previos reportados que analicen este tipo de variable.

Dentro de las fortalezas de la presente investigación está el instrumento utilizado, como lo fue la herramienta del ECLAMC la cual es estandarizada y validada para el diagnóstico y caracterización de la población con anomalías congénitas. (89) También el haber cumplido con el tamaño muestral al igual que haber contado con un experto en la parte diagnóstica del caso (Médico genetista) complementándose con la realización de las ayudas diagnósticas posnatales requeridas para confirmación del diagnóstico.

Con respecto a las debilidades se tiene que las medidas de asociación pertenecen a datos regionales (área de influencia del Hospital Universitario San José), por lo que no se pretende generalizar los resultados.

Podría también considerarse la posibilidad de un sesgo de información con respecto a las variables consanguinidad y endogamia, ya que el bajo nivel cultural y educativo de la población objeto de nuestro estudio (casos y controles), podría haber originado dificultades en manifestar en forma abierta o clara dicha práctica. En consecuencia, se podría haber generado una clasificación no diferencial errónea y llevar dicha medida de asociación hacia un valor nulo, teniendo en cuenta además que la aplicación de los cuestionarios fue estandarizada para ambos grupos

#### **14. LIMITACIONES**

Se tiene que las medidas de asociación pertenecen a datos regionales, por lo que no se pretende generalizar los resultados a otros departamentos.

La relación 1:1 para casos y controles disminuye el poder en comparación con el empleo de más de un control por cada caso.

Puede existir un sesgo de información con respecto a la consanguinidad y endogamia ya que nuestra población por su nivel cultural y nivel educativo podría tener dificultades en manifestar en forma abierta dicha práctica. Esto se puede dar tanto para casos y controles, lo que puede generar una mala clasificación no diferencial y llevar a una medida de asociación hacia un valor nulo ya que la aplicación de los cuestionarios fue estandarizada para ambos grupos.

## **15. CONCLUSIONES**

No encontramos una relación estadísticamente significativa para la asociación entre anomalías congénitas y el antecedente de consanguinidad o endogamia.

Sin embargo, si la hubo para el antecedente de anomalía congénita, con la baja escolaridad paterna, materna y con la presentación de hemorragia del primer trimestre y aunque no se encontraron estudios que asocien esta última variable con anomalías congénitas, nuestro estudio si reporta una asociación significativa.

Las anomalías congénitas más frecuentes en la población objeto de nuestro estudio son los defectos cardiovasculares seguidos de los defectos del sistema renal y del sistema nervioso central.

La región Centro del Departamento del Cauca constituida por los municipios de Cajibío, el Tambo, la Sierra, Morales, Piendamó, Popayán, Rosas, Sotará y Timbío fue la región en donde se encontró una mayor frecuencia anomalías congénitas.

Se necesitan más estudios en nuestra población para poder evaluar si la consanguinidad y/o endogamia son factores de riesgo para el desarrollo de anomalías congénitas.

## **16. BIBLIOGRAFÍA**

1. OMS. 63 Asamblea Mundial de la Salud A63/10. Oms [Internet]. 2010;187. Available from: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63-](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-)

REC1/A63\_REC1-sp.pdf

2. Benenson A. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Rev Esp Salud Publica. 1997;71(5).
3. Vélez JE, Herrera LE, Arango F, López G. INVESTIGACIÓN ORIGINAL MALFORMACIONES CONGÉNITAS : CORRELACIÓN , DIAGNÓSTICO FETAL MALFORMATIONS : CLINICAL AND ULTRASOUND. 2004;55(3):201–8.
4. Zarante I, Franco L, López C, Fernández N. Frequencies of congenital malformations: assessment and prognosis of 52,744 births in three cities of Colombia. Biomedica. 2010;30(1):65–71.
5. Republica de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Salud IN de. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública - Defectos congénitos. 2017;15. Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/ZIKA Lineamientos/PRO Defectos Congenitos.pdf>
6. Bravo-Gallego LY, Teherán-Bravo JM, Pantoja-Chamorro FI, Díaz-Castro R, Acosta-Aragón MA. Factores asociados a anomalías congénitas en neonatos del Cauca. Pediatría (Santiago). 2012;45(1):47–58.
7. Ordóñez A MP, Nazer H J, Aguila R A, Cifuentes O L. Association between congenital malformations and chronic diseases of the mother. Vol. 131, Revista Medica de Chile. Sociedad Medica de Santiago; 2003. p. 404–11.
8. Catalán M. J, Nazer H. J, Cifuentes O. L. Impacto de las malformaciones congénitas en una unidad de cuidados especiales neonatales. Rev Chil Pediatr. 2005;76(6):567–72.
9. Rice DP, Hodgson TA, Kopstein AN. The economic costs of illness: A replication and update.
10. República de Colombia Geografía de la Mortalidad Infantil en Colombia. 1985.
11. Estimación de la carga de enfermedad para Colombia. 2010.
12. García H, Salguero GA, Moreno J, Arteaga C, Giraldo A. Frecuencia de anomalías congénitas en el Instituto Materno Infantil de Bogotá. Biomédica. 2003;23(2):161.
13. J. Nazer. Anomalías congénitas estructurales en el recién nacido. Rev Hosp Clínico Univ Chile. 2002;(294–305).
14. Oniya O, Neves K, Ahmed B, Konje JC. A review of the reproductive consequences of consanguinity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2019;232:87–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.042>
15. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. Curr Opin Neurol. 2019;32(2):246–52.

16. Mao B, Qiu J, Zhao N, Shao Y, Dai W, He X, et al. Maternal folic acid supplementation and dietary folate intake and congenital heart defects. *PLoS One*. 2017;12(11):1–14.
17. Valentin M, Coste Mazeau P, Zerah M, Ceccaldi PF, Benachi A, Luton D. Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(2):91–4.
18. Hamamy H. Consanguineous marriages preconception consultation in primary health care settings. *J Community Genet*. 2012;3(3):185–92.
19. Bennett RL, Motulsky AG, Bittles A, Hudgins L, Uhrich S, Doyle DL, et al. Genetic counseling and screening of consanguineous couples and their offspring: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. Vol. 11, *Journal of Genetic Counseling*. 2002. p. 97–119.
20. Saggar AK, Bittles AH. Consanguinity and child health. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2008 May;18(5):244–9.
21. Marquez F. ¿Para qué sirve la endogamia. Libro. 2007;72–8.
22. Charlesworth D, Willis JH. The genetics of inbreeding depression. *Nat Rev Genet*. 2009;10(11):783–96.
23. Bittles AH, Neel J V. The costs of human inbreeding and their implications for variations at the DNA level. *Nat Genet*. 1994;8(2):117–21.
24. Sherwin JC, Hewitt AW, Ruddle JB, Mackey DA. Genetic isolates in ophthalmic diseases. *Ophthalmic Genet*. 2008;29(4):149–61.
25. Giddings L V., Kaneshiro KY. GENETICS, SPECIATION AND THE FOUNDER PRINCIPLE. *Evolution (N Y)* [Internet]. 1984 Jan [cited 2019 Nov 19];38(1):115–115. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1558-5646.1984.tb00264.x>
26. Sandridge AL, Takeddin J, Al-Kaabi E, Frances Y. Consanguinity in Qatar: Knowledge, attitude and practice in a population born between 1946 and 1991. *J Biosoc Sci*. 2010;42(1):59–82.
27. Pyeritz RE. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics Clinical Principles and Applications Editors. 2019;
28. Dobzhansky T. Principles of human genetics. By Curt Stern. W. H. Freeman and Co. Vol. 8, *American Journal of Physical Anthropology*. 1950. 505–508 p.
29. Schulpen TWJ, Van Wieringen JCM, Van Brummen PJ, Van Riel JM, Beemer FA, Westers P, et al. Infant mortality, ethnicity, and genetically determined disorders in The Netherlands. *Eur J Public Health*. 2006;16(3):290–3.
30. Ten Kate LP, Scheffer H, Cornel MC, van Lookeren Campagne JG. Consanguinity sans reproche. *Hum Genet*. 1991;86(3):295–6.

31. Ten Kate LP, Teeuw ME, Henneman L, Cornel MC. Consanguinity and endogamy in the Netherlands: Demographic and medical genetic aspects. *Hum Hered.* 2014;77(1–4):161–6.
32. Zudaire Huarte C. Coeficiente de consanguinidad en zonas de Álava, Guipúzcoa y Vizcaya. *Munibe Antropol - Arkeol.* 1981;(33):245–54.
33. Herrera-paz EF. Aislamientos genéticos y costumbres endogámicas en tres municipios rurales de Honduras. 2016;54(504).
34. Liascovich R, Rittler M, Castilla EE. Consanguinity in South America: Demographic aspects. *Hum Hered.* 2001;51(1–2):27–34.
35. Bedoya G, García J, Montoya P, Rojas W, Amézquita ME, Soto I, et al. Análisis de isonimia entre poblaciones del noroeste de Colombia. *Biomédica.* 2006;26(4):538.
36. Effect E, Acosta-aragón MA, Lago-lestón RM, Barros-anguieira F. Journal of Genetics and Cell Biology Same Mutation in Two Patients of Southwestern Colombia with Mucopolysaccharidosis Type VI or Maroteaux-Lamy Syndrome : Is there an. 2019;2(2):82–6.
37. Lopera F, Arcos M, Madrigal L, Kosik K, Cornejo W, Ossa J. Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia , Colombia. *Acta Neurológica Colomb.* 1994;10(March 2014):173–87.
38. Ospina D et al. Loci en población colombiana (2001). *Rev Colomb Psiquiatr.* 2001;XXX.
39. Arias P, William H. Origen De la mutación g736a Del gen parkin en la población de Peque (noroccidente de Antioquia). *Rev Colomb Antropol.* 2012;48.
40. Abdalla B, Zaher A. Consanguineous marriages in the middle east: Nature versus nurture. *Open Complement Med J.* 2013;5:1–10.
41. Stoltenberg C, Magnus P, Lie RT, Daltveit AK, Irgens LM. Birth defects and parental consanguinity in Norway. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):439–48.
42. Instituto Nacional de Salud. Defectos Congenitos. *Protoc Vigil en Salud Publica Defectos Congénitos [Internet].* 2015;1–39. Available from: <http://esecartagenadeindias.gov.co/archivoscalidad2/PRO Defectos Congenitos.pdf>
43. Bromiker R, Glam-Baruch M, Gofin R, Hammerman C, Amitai Y. Association of parental consanguinity with congenital malformations among Arab newborns in Jerusalem. *Clin Genet.* 2004 Jul;66(1):63–6.
44. S.A. Temtamy, N .abdel Meguid I. M. *Emhj\_1998\_4\_2\_252\_259.Pdf [Internet].* 1998. Available from: [http://applications.emro.who.int/emhj/0402/emhj\\_1998\\_4\\_2\\_252\\_259.pdf](http://applications.emro.who.int/emhj/0402/emhj_1998_4_2_252_259.pdf)
45. Yunis K, El Rafei R, Mumtaz G. Consanguinity: Perinatal outcomes and



59. Bermejo Sánchez E. Frecuencias de defectos congénitos al nacimiento en España y su comportamiento temporal y por comunidades autónomas. Causas de las variaciones de las frecuencias. *Semergen*. 2010;36(8):449–55.
60. Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Indicadores Básicos 2010. Situación de Salud en Colombia. 2011;1–28.
61. Rodríguez Villamizar L, Rey Serrano J. Mortalidad evitable en Santander, 1997-2003\*. *MedUNAB*. 2010;9(1):1997–2003.
62. Kalter H. Congenital malformations: An inquiry into classification and nomenclature. *J Med Genet*. 1998;35(8):661–5.
63. Harry Pachajoa, Yoseth Ariza CI y FM. Defectos congénitos mayores en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia 2004-2008. *Rev salud pública*. 2010;13(1):152–62.
64. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, et al. Errors of morphogenesis: Concepts and terms. Recommendations of an International Working Group. *J Pediatr*. 1982;100(1):160–5.
65. Mexicana De Pediatría R, Arturo J, Fierro A, Tastekin A. Malformaciones congénitas: clasificación y bases morfogénicas (Congenital malformations: morphogenic fundamentals and classification) [Internet]. Vol. 75, Trabajo de revisión. 2008 [cited 2020 May 28]. Available from: [www.medigraphic.com](http://www.medigraphic.com)
66. Defectos congénitos. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Asamblea mundial de la salud A63/10 Punto 11.7. 2010. Available from: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_10-sp.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-sp.pdf)
67. Sheridan E, Wright J, Small N, Corry PC, Oddie S, Whibley C, et al. Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: An analysis of the Born in Bradford study. *Lancet*. 2013;382(9901):1350–9.
68. Khosravi A, Amiri M, Naieni KH, Yunesian M. Consanguinity and Neonatal Death: A Nested Case-Control Study. *J Fam Reprod Heal*. 2014;
69. Ramírez-Cheyne J, Pachajoa H, Ariza Y, Isaza C, Saldarriaga W. Defectos congénitos en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2015;80(6):442–9.
70. Antonio Vega Valdés RVM. Frecuencia de malformaciones congénitas en un hospital general de tercer nivel. *Rev Mex Pediatr*. 2005;72.
71. Bonino DA, Gómez P, Cetraro L, Etcheverry G, Pérez W. Malformaciones congénitas: incidencia y presentación clínica. *Arch Pediatr Urug*. 2006;77(3):225–8.
72. Zarate AM, García G, Zarante I. Evaluación de factores de riesgo asociados

con malformaciones congénitas en el programa de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas (ECLAMC) en Bogotá entre 2001 y 2010. *Univ Médica*. 2016;53(1):11–25.

73. Monsalve AM, Londoño IC, Ocampo J, Cruz DF, Saldarriaga W, Isaza C. Distribución geográfica en Cali, Colombia, de malformaciones congénitas hospital universitario del Valle, marzo de 2004-febrero de 2005. *Colomb Med*. 2007;38(1):47–51.
74. Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Dutra M da G, Nazer-Herrera J. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet*. 2003;123A(2):123–8.
75. Julio Nazer H, Lucía Cifuentes O AAR, María Eugenia Juárez H MPCR, María Loreto Godoy Va KGA, R FM. Efecto de la fortificación de la harina con ácido fólico sobre la evolución de las tasas de prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en los hospitales chilenos del ECLAMC. *Rev Méd Chile*. 2007;198–204.
76. Suárez-Obando F, Ordóñez-Vásquez A, Zarante I. Defectos del tubo neural y ácido fólico: Patogenia, metabolismo y desarrollo embriológico. Revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2010;61(1):49–60.
77. Gómez-Ruiz JC, Fernández N, Páez P. Detección de anomalías congénitas en 12.760 nacimientos de tres hospitales en la Ciudad de Bogotá, Colombia 2004-2005 mediante ecografía prenatal. *Rev colomb Obs ginecol*. 2007;58(3):2004–5.
78. Belal SKM, Alzahrani AK, Alsulaimani AA, Afeefy AA. Effect of parental consanguinity on neonatal anthropometric measurements and preterm birth in Taif, Saudi Arabia. *Transl Res Anat [Internet]*. 2018;13(August):12–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tria.2018.11.003>
79. Ameen SK, Alalaf SK, Shabila NP. Pattern of congenital anomalies at birth and their correlations with maternal characteristics in the maternity teaching hospital, Erbil city, Iraq. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):1–8.
80. Pinto Escalante D, Castillo Zapata I, Ruiz Allec D, Ceballos Quintal JM. Espectro de malformaciones congénitas observadas en recién nacidos de progenitores consanguíneos. *An Pediatr*. 2006;64(1):5–10.
81. Vizcaíno G, Vizcaíno J. Homocisteína: Bases genéticas y sus implicaciones cardiovasculares y cognitivas como factor de riesgo. *Investig Clin*. 2017;58(4):406–36.
82. Gilberto Vizcaíno, María Diez-Ewald, Falko H. Herrmann, Gudrun Schuster ET-G y MA-V. La homocisteinemia y su relación con el polimorfismo de la metilentetrahidrofolato reductasa en varios grupos étnicos del occidente de Venezuela. *Invest clín*. 2005;46.
83. Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Ullmann D, Tishler P V, Hennekens

- CH, et al. Prospective Study of Plasma Homocysteine and Risk of Myocardial Infarction in US Physicians. 2015;6–10.
84. Wald DS, Law MR, Wald NJ, Morris JK. Serum homocysteine and coronary heart disease. *Coron Hear Dis Epidemiol From Aetiol to Public Heal.* 2009;24(4):704–9.
  85. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1996;348(9035):1120–4.
  86. Koumi MA El, Banna EA Al, Lebda I. Pattern of congenital anomalies in newborn: a hospital-based study. *Pediatr Rep.* 2013;5:1–4.
  87. Shawky RM, Sadik DI. Congenital malformations prevalent among Egyptian children and associated risk factors. *Egypt J Med Hum Genet [Internet].* 2011;12(1):69–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmhg.2011.02.016>
  88. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects : a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11 . 7 million controls. 2011;17(5):589–604.
  89. ECLAMC. Manual operacional [Internet]. 2009. Available from: <http://www.eclamc.org/>

## 17. ANEXOS

### ANEXO 1. Operalización de variables

## ❖ SOCIODEMOGRÁFICAS

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	NIVEL OPERATIVO	FUENTE DE VARIABLE
Edad Madre	Años cumplidos de la participante del estudio	Cuantitativa Continua	1,2,3.....n	Encuesta
Edad padre	Años cumplidos del compañero de la participante del estudio	Cuantitativa Continua	1,2,3.....n	Encuesta
Nivel educativo	Último año escolar cursado y aprobado por el participante en el momento de la encuesta	Categórica	Años cursados	Encuesta
Estrato socioeconómico	Estrato socioeconómico donde se encuentra ubicada la residencia habitual del participante del estudio	Categórica	1- estrato uno (bajo-bajo) 2- estrato dos bajo) 3-estrato tres (medio bajo) 4- estrato cuatro (medio) 5- estrato cinco (medio alto) 6- estrato seis (alto)	Encuesta
Ingresos del hogar	Cantidad de ingresos en salarios mínimos que recibe un hogar por el trabajo de sus componentes bien sea trabajo	Categórica	0- > de 2 smlv  1- Entre 1 y 2 smlv	Encuesta

	formal o informal; salario mínimo legal vigente (smlv)		2- < a un smlv	
Zona de Residencia	Es el lugar geográfico donde la persona, además de residir en forma permanente, desarrolla generalmente sus actividades familiares sociales y económicas	Categórica	0- urbano 1- rural 2-rural disperso	Encuesta
Grupo étnico Madre	Grupo étnico al que pertenece la participante del estudio	Cualitativa	0-blanco 1- mestizo 2- indio 3- negro 4- otro	Encuesta
Grupo étnico Padre	Grupo étnico al que pertenece el compañero de la participante del estudio	Cualitativa	0-blanco 1- mestizo 2- indio 3- negro 4- otro	Encuesta
Ocupación Madre	Actividad principal a la que se dedica la participante	Categórica	0-ama de casa 1- empleada 2- estudiante- 3- trabajo independiente 4- desempleada- 5- ninguna	Encuesta
Ocupación Padre	Actividad principal a la que se dedica el compañero de la participante	Categórica	0-empleado 1- estudiante- 2- trabajo independiente 3- desempleado- 4- ninguna	Encuesta
	Alguien en la familia del niño			

Malformados en la familia	que padezca algún defecto de nacimiento	Cualitativa Nominal	0- No 1- Si	Encuesta
Antepasados	Los grupos raciales existentes entre los antepasados del niño	Cualitativa Nominal	1- Europeos latinos 2- Europeos no latinos 3- Judíos 4- Nativos 5- Turcos 6- Negros 7- orientales	Encuesta
Consanguinidad parental	relación de parentesco consanguíneo que pudiera existir entre los padres del niño.	Cualitativa nominal	0- No 1- Si	Encuesta
Primer grado	relación de parentesco consanguíneo que pudiera existir entre los padres del niño.	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Segundo grado	relación de parentesco consanguíneo que pudiera existir entre los padres del niño.	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Tercer grado	relación de parentesco consanguíneo que pudiera existir entre los padres del niño.	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Cuarto grado	relación de parentesco consanguíneo que pudiera existir entre los padres del niño	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta

Quinto grado	relación de parentesco consanguíneo que pudiera existir entre los padres del niño	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Hijos del mismo padre	Hijos de la participante son del mismo padre	Cualitativa nominal	0. Si 1. No	Encuesta
Años de convivencia	Tiempo que han convivido la participante y el compañero	Cuantitativa Continua	1,2,3....n	Encuesta
Dificultad para la concepción	Presenta problemas para concebir la participante	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Concepción	Cómo fue la concepción	Cualitativa nominal	0. Natural 1. Asistida	Encuesta
Minería	La participante trabaja en minas.	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Baterías	La participante trabaja con baterías	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Pesticidas	La participante tiene contacto con pesticidas	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Plomo	La participante tiene contacto con plomo	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta

Mercurio	La participante tiene contacto con Mercurio	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Consanguinidad social	En su comunidad se acepta las relaciones entre familiares <sup>17,18</sup>	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Endogamia	cruzamiento entre individuos de una raza, comunidad o población aislada genéticamente	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Percepción de riesgo	Considera que la consanguinidad es un riesgo para malformación congénita	Cualitativa nominal	0. Si 1. No	Encuesta

❖ **RECIEN NACIDO**

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	NIVEL OPERATIVO	FUENTE DE VARIABLE
Peso al nacimiento del neonato	Peso en gramos en el momento del nacer	Cuantitativa, continua	1,2,3....n	Encuesta
Sexo	Se refiere al sexo genital externo	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino 3. Intersexo	Encuesta
	Se refiere a la condición de vivo o muerto			

Alta	al alta del hospital (y no del servicio) de los nacimientos vivos ocurridos ese mes.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vivo</li> <li>2. Muerto</li> <li>3. Sin alta aún</li> </ol>	Encuesta
Evidencias	Forma de evidencia diagnóstica	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clínica</li> <li>2. Radiológica</li> <li>3. Quirúrgica</li> <li>4. Autopsia</li> <li>5. U.S prenatal</li> <li>6. U.S posnatal</li> <li>7. Ecocardio</li> <li>8. Citogenet</li> </ol>	Encuesta
Edad de diagnóstico	Momento del diagnóstico de la anomalía congénita	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prenatal</li> <li>2. Natal</li> <li>3. Posnatal</li> </ol>	Encuesta
Tipo de sangre	Grupo sanguíneo del RN	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. O+</li> <li>2. O-</li> <li>3. A+</li> <li>4. A-</li> <li>5. B+</li> <li>6. B-</li> <li>7. AB+</li> <li>8. AB-</li> </ol>	Encuesta

❖ RELACIONADAS CON EL EMBARAZO

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>FUENTE DE VARIABLE</b>
Edad gestacional nacimiento	Edad gestacional al momento de parto primando la ecografía temprana sobre el examen del pediatra que atendió el neonato	Cuantitativa continua	Número de semanas y días de edad gestacional al nacimiento	Encuesta
Gravidez	Número de embarazos incluyendo nacidos vivos, abortos, nacidos muertos, ectópicos Incluido la actual gestación	Cuantitativa discreta	Numero de gestaciones contando la actual	Encuesta
Partos	Número de embarazos cuya vía de evacuación fue el parto vaginal	cuantitativa discreta	Numero de gestaciones evacuadas por parto vaginal	Encuesta
Cesárea	Número de embarazos cuya vía de evacuación fue el parto por cesárea	Cuantitativa discreta	Numero de gestaciones evacuadas por parto por cesárea	Encuesta
Abortos	Número de embarazos terminados en aborto, feto con peso menor de 500 gramos o menor de 22 semanas	Cuantitativa Discreta	Numero de gestaciones terminadas en aborto	Encuesta

Vivos	Número de hijos vivos que la gestante ha tenido	Cuantitativa Discreta	Número de hijos nacidos vivos	Encuesta
Muertos	Número de hijos que la gestante ha tenido que nacieron vivos, pero en el momento de la encuesta están muertos	Cuantitativa Discreta	Número de hijos nacidos muertos	Encuesta
Números de controles prenatales	Visitas programadas de la embarazada con integrantes del equipo de salud	Cuantitativa ordinal	1,2,3...	Encuesta
Ingreso al control prenatal	Edad gestacional con la que ingresó al CPN	Cuantitativa nominal	0. Primer Trimestre 1. Segundo trimestre 2. Tercer trimestre	Encuesta
Peso Preconcepcional	Peso en kilos en el mes previo al embarazo	Cuantitativa, continua	Peso en Kilos	Encuesta
Ganancia de peso durante el Embarazo	Ganancia de peso en kilos durante embarazo	Cuantitativa, continua	Peso en Kilos	Encuesta
Diabetes gestacional	Diagnóstico de DM en esta gestación <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
HTA gestacional	Diagnóstico de HTA en esta gestación <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta

Síndrome convulsivo	Diagnóstico de Sd convulsivo en esta gestación <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Toxoplasmosis	Diagnóstico de toxoplasma en esta gestación <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Rubeola	Diagnóstico de Rubeola durante esta gestación <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Citomegalovirus	Diagnóstico de citomegalovirus durante esta gestación <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Herpes simple	Diagnóstico de herpes simple durante esta gestación <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Sífilis	Diagnóstico de Sífilis en esta gestación <sup>61</sup>	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
VIH	Diagnóstico de VIH en esta gestación <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Madre con SIKA	Diagnóstico de SIKA en esta gestación	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Padre con SIKA	Padre con SIKA durante la concepción	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Antecedente de malformación congénita	Antecedente de malformación congénita de la participante	Cualitativa nominal	0. No 1. Si	Encuesta
	Sangrado durante el primer trimestre de gestación	Cualitativa	0. No 1. Si	Encuesta

Hemorragia en el primer trimestre		Nominal		
Medicamentos	Consumo de medicamentos durante el embarazo	Cualitativa Nominal	0. No 1. Si	Encuesta
Ácido Fólico	Consumo de ácido fólico 400 mcg preconcepcional hasta la semana 12 <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. Preconcepcional 1. Durante la gestación 2. No	Encuesta
Hierro	Consumo de 60 mg diarios <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. Si 1. No	Encuesta
Calcio	Consumo de 1200 mg diarios desde la semana 14 de gestación <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. Si 1. No	Encuesta
Multivitaminas combinadas	Consumo de multivitaminas combinadas durante esta gestación	Cualitativa nominal	0. Si 1. No	Encuesta
Consumo de alcohol	Consumo de bebidas alcohólicas durante la gestación	Ordinal	(0) Nunca (1) Una o menos veces al mes (2) De 2 a 4 veces al mes (3) De 2 a 3 veces a la semana (4) 4 o más veces a la semana	Encuesta
Consumo cigarrillo	Según la OMS, persona que ha fumado diariamente durante el último			

	mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno, se utilizara	Ordinal	Menos de 7: 0- Bajo nivel de dependencia a la nicotina -- 1- Más de 7: Alto nivel de dependencia a la nicotina --	Encuesta
Tiempo de consumo de cigarrillo	Momento desde cuando está fumando	cuantitativa	Tiempo en meses	Encuesta
Exposición pasiva	Persona que inhala el humo de los cigarrillos que fuman otras personas a su alrededor	Cualitativa nominal	0. Si 1. No	Encuesta
Otras sustancias psicoactivas	Consumo de alguna(s) sustancia(s) psicoactiva(s)	Cualitativa nominal	0. Si 1. No	Encuesta
Influenza	vacunación contra la influenza estacional con virus inactivos durante la gestación <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. Si 1. No	Encuesta
Tétano	vacunación contra el tétano durante la gestación <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. Si 1. No 99. no aplica	Encuesta
Td y pertusis	Después de la semana 20 sustituir una dosis de Td por Toxoide combinado con pertusis Tdap <sup>60</sup>	Cualitativa nominal	0. Si 1. No 99. no aplica	Encuesta
	Relación que existe entre uno		1. Cefálico	

Presentación	de los polos fetales con la pelvis de la madre	Cualitativa nominal	2. Podálico 3. Otro	Encuesta
Parto	Forma de terminar el parto	Cualitativa nominal	1. Espontaneo 2. Vacum 3. Forceps 4. Cesárea	Encuesta
Gemelar	Número de recién nacidos producidos por partos múltiples (mellizos, trillizos, cuatrillizos...)	Cualitativa Nominal	0. Si 1. No	Encuesta
Tipo de sangre Madre	Grupo sanguíneo de la madre	Cualitativa nominal	1. O+ 2. O - 3. A + 4. A - 5. B + 6. B - 7. AB + 8. AB-	Encuesta
Tipo de sangre Padre	Grupo sanguíneo del padre.	Cualitativa nominal	1. O+ 2. O - 3. A + 4. A - 5. B + 6. B - 7. AB + 8. AB-	Encuesta

## **ANEXO 2. Formato ECLAMC**



## ANEXO 3. Formato Número 2

### FORMULARIO NÚMERO 2

1. EDAD MADRE: \_\_\_\_\_
2. EDAD PADRE: \_\_\_\_\_
3. NIVEL EDUCATIVO: \_\_\_\_\_
4. INGRESOS DEL HOGAR: (suma de todos)  
 > de 2 smlv  Entre 1 y 2 smlv  < a un smlv
5. ZONA DE RESIDENCIA:  
 Urbano  Rural  Rural disperso
6. GRUPO ÉTNICO DE LA MADRE: (IMÁGENES...)  
 Blanco  Mestizo  Indio  Negro  Otro
7. GRUPO ÉTNICO DEL PADRE:  
 Blanco  Mestizo  Indio  Negro  Otro
8. OCUPACIÓN DEL PADRE:  
 Empleado  Estudiante  Independiente  Desempleado  Ninguna
9. LA MADRE SI TRABAJA, TIENE CONTACTO CON:  
 Baterías  Pesticidas  Plomo  Mercurio  Fotocopadoras
10. CONSANGUINIDAD: PRIMER GRADO:  SI  No SEGUNDO GRADO:  SI  No  
TERCER GRADO:  SI  No CUARTO GRADO:  SI  No QUINTO GRADO:  SI  No
11. CÓMO FUE LA CONCEPCIÓN:  Natural  Asistida
12. EN SU COMUNIDAD SE ACEPTA LAS RELACIONES ENTRE FAMILIARES:  SI  No
13. CONSIDERA QUE LA CONSANGUINIDAD ES UN RIESGO PARA MALFORMACIÓN CONGÉNITA:  SI  No
14. FÓRMULA OBSTÉTRICA: G\_\_\_\_ P\_\_\_\_ C\_\_\_\_ A\_\_\_\_ E\_\_\_\_ VIVOS\_\_\_\_ MUERTOS\_\_\_\_
15. ENFERMEDADES CRÓNICAS EN ESTA GESTACIÓN:  HTA  DM  Sd Convulsivo  No
16. TORCH EN ESTA GESTACIÓN:  
 Toxoplasmosis  Rubéola  CMV  Herpes simple  SÍFIS  No
17. DIAGNOSTICO DE VIH EN ESTA GESTACIÓN:  SI  No
18. MADRE CON DIAGNÓSTICO DE SIDA EN ESTA GESTACIÓN:  SI  No
19. PADRE CON SIDA DURANTE LA CONCEPCIÓN:  SI  No
20. HEMORRAGIA EN EL PRIMER TRIMESTRE:  SI  No
21. CONSUMO DE MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO:  SI  No  
RESPUESTA AFIRMATIVA:  Ácido fólico  Hierro  Calcio  Multivitaminas combinadas
22. SI FUMIA, DESDE HACE CUANTO TIEMPO (MESES): \_\_\_\_\_
23. EXPOSICIÓN PASIVA AL CIGARILLO:  SI  No

## **ANEXO 4. Consentimiento Informado**

### **ESTUDIO DE LA CONSANGUINIDAD COMO FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN NEONATOS DE LA CIUDAD DE POPAYAN REGISTRADOS EN EL ECLAMC**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

##### INFORMACION

El siguiente proyecto denominado **estudio de la consanguinidad como factor de riesgo en el desarrollo de anomalías congénitas en neonatos de la Ciudad de Popayán registrados en el ECLAMC** en el cual se encuentran como investigadoras principales, 1. la Dra Daniela Torres, residente de Pediatría de la Universidad del Cauca, identificada con cédula de ciudadanía No. 1144041534 de Cali, teléfono celular No. 3146784075. 2 Dra Tatiana Fletcher residente de Pediatría de la Universidad del Cauca, identificada con cédula de ciudadanía No. 1061729239 de Cali, teléfono celular No. 3165765018. Tutor científico del proyecto Dra María Amparo Acosta, Ph.D genética de poblaciones humanas y profesora de la Universidad del Cauca. Tutor metodológico, Dr. Roberth Alirio Ortiz Martínez, especialista en ginecología-obstetricia y profesor de la Universidad del Cauca. El cual se realizará en el Hospital Universitario San José de Popayán durante el periodo de abril del 2018 a abril del 2019, como parte de la formación de pediatras de la Dra. Daniela Torres y la Dra. Tatiana Fletcher.

**Justificación:** las anomalías congénitas son una de las principales causas de morbimortalidad infantil y de morbilidad en la vida adulta y alrededor de un 50% sus causas no son conocidas o no son claras, de ahí que se conducirá un estudio observacional prospectivo tipo - casos y controles, la metodología del proyecto responden a la rigurosidad científica establecida por la academia lo que garantiza la validez de los resultados con las limitantes que puedan tener este tipo de estudios, se tomarán 231 casos y 231 controles.

**Propósito:** Determinar la relación entre la presencia de consanguinidad y malformaciones congénitas en el Hospital Universitario San José de Popayán.

**Procedimiento:** Teniendo en cuenta que usted presentó su parto en esta institución y/o su hijo recién nacido está en la unidad de neonatología con diagnóstico de anomalía congénita, se le invita a participar en esta investigación en la cual se aplicará por una única vez, una serie de encuestas (ECLAMC y un formato prediseñado) y se realizará recolección de información por medio de un interrogatorio y el resultado de estas permitirá lograr el objetivo propuesto.

**Riesgos:** La protección de la información que se va a llevar a cabo por parte del investigador principal, el riesgo es considerado como mínimo y se respetará el principio de confidencialidad, la información del cuestionario será identificada con un código para proteger su nombre y datos personales. Esta información será mantenida bajo estricta confidencialidad por parte del investigador. La información obtenida de este estudio que pueda identificarle será sólo aportada a las investigadoras principales, quienes podrán tener acceso a la historia clínica si es necesario. Los resultados de este estudio pueden ser divulgados en eventos nacionales y/o internacionales o ser publicados en revistas científicas sin identificarla por su nombre.

Los datos que se produzcan de esta investigación podrán ser utilizados para investigaciones futuras respetando la confidencialidad y previo permiso.

**Alternativas:** se podría pensar este momento un método alternativo más eficaz si, pero que sería otro tipo de diseño una cohorte que miraría la temporalidad, pero por ser el Cauca un área de conflicto, la dificultad de accesibilidad por la geográfica, el seguimiento de las pacientes sería muy difícil y se presumiría una alta proporción de pérdidas con las consecuencias que esto conlleva.

**Compensación:** Usted no tendrá que incurrir en ningún gasto para participar en este estudio. Aclaramos que ni la Universidad del Cauca ni el Hospital Universitario San José o el grupo investigador pueden ofrecer retribución económica para usted por su participación en esta investigación, sin embargo, con su colaboración

proporcionará conocimiento científico válido que servirá para mejorar la calidad de atención de muchos pacientes que se han visto afectados por esta complicación, además de recibir una evaluación multidisciplinaria por pediatría y genética clínica quienes brindaran un diagnóstico exacto y un tratamiento oportuno a través de pruebas de tamizaje que se realizaran de manera rápida contribuyendo a establecer un pronóstico favorable.

**Personas para contactar:** Si tiene alguna pregunta o duda acerca de este estudio, dudas con respecto a los derechos y deberes que tiene por su participación durante la realización de esta investigación, puede comunicarse directamente con la Dra. Daniela Torres, celular número 3146784075, correo electrónico [vatory@hotmail.com](mailto:vatory@hotmail.com) o la Dra Tatiana Fletcher, celular número 3165765018, correo electrónico [tatianafletcher@hotmail.com](mailto:tatianafletcher@hotmail.com).

**Terminación del estudio:** Usted entiende que su participación en este estudio VOLUNTARIA, en cualquier momento usted puede retirar su consentimiento a participar en el estudio, sin que su tratamiento médico ni el de su hijo se vea afectado.

Finalmente usted tendrá una copia de este consentimiento.

**Relación entre consanguinidad y malformaciones congénitas, Hospital  
Universitario San José.**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Constancia**

He sido informado de manera clara del proyecto y de mi participación. Acepto voluntariamente participar como sujeto de investigación, en el proyecto antes mencionado.

Debo responder unas encuestas y cuestionarios que suministrarán los datos requeridos para llevar a cabo el proyecto de investigación la cual debo responder. Se me ha facilitado esta hoja informativa, habiendo comprendido el significado del procedimiento y los riesgos inherentes al mismo, y declaro estar debidamente informada. Habiendo tenido la oportunidad de aclarar mis dudas en entrevista personal con el Dr(a). \_\_\_\_\_ . Asimismo, he recibido respuesta a todas mis preguntas, habiendo tomado la decisión de manera libre y voluntaria.

SU FIRMA O HUELLA DIGITAL INDICA QUE USTED HA DECIDIDO PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE EN ESTE ESTUDIO HABIENDO LEÍDO O ESCUCHADO TODA LA INFORMACIÓN ANTERIOR. Para constancia se firma en

Popayán a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

Paciente -----	cónyuge o compañero-----
Identificación-----	Identificación-----
Dirección -----	Dirección-----
Testigo Núm. 1-----	testigo Núm. 2-----
Identificación-----	Identificación-----
Dirección-----	Dirección-----

Relación----- Relación-----

En caso de ser menor de edad

Papa o mama o tutor legal-----

Identificación-----

Dirección-----

---

Medico investigador o delegado

**Nota: Este procedimiento de consentimiento informado está ajustado a las normas de ética médica vigentes en Colombia, a la declaración de Helsinki y sus enmiendas, a la guía para buenas prácticas clínicas (ICH E6) y a la aprobación del comité de ética institucional para la investigación en humanos.**

## ANEXO 5. Aval ético

 <b>HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSÉ</b> <i>Juntos mejoramos tu salud</i>	<b>COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION CIENTIFICA</b>	FO-ARH-01
		Versión: 02
		Página 1 de 3

**ACTA DE AVAL: ACTA N° 04**

**PROYECTO:** "ESTUDIO DE LA CONSANGUINIDAD COMO FACTOR DE RIESGO EN DESARROLLO DE ANOMALIAS CONGENITAS EN NEONATOS DE LA CIUDAD DE POPAYÁN".

**Tipo de investigación:** observacional, tipo casos y controles.

**Investigadores principales:** Daniela Torres (residente de pediatría), Tatiana Fletcher (residente de pediatría).

**Director científico:** Dra. María Amparo Acosta Aragón Ph.D Genética de poblaciones humanas, Msc. Genética clínica.

**Director metodológico:** Dr. Roberth Ortiz. Msc. En Epidemiología – Especialista en Ginecología y Obstetricia

**Co-investigadores:** Mayra Fernanda Otálora (médico general HUSJ), Leandro Moreno (estudiante Universidad del Cauca)

**Institución:** Universidad del Cauca

Califica para trabajo de grado de residencia de pediatría. Aval de vicerrectoría de investigaciones de la Universidad del Cauca: ID 4763

Código interno  Fecha en que fue solicitada

El comité de Ética de la investigación científica del Hospital Universitario San José creado mediante Resolución 0665 del 19 de Octubre de 2011, regido por la Resolución 008430 de 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud y Seguridad Social por el cual se determinan las normas Éticas, Científicas, Técnicas, Administrativas de la investigación científica de salud en Colombia, la declaración de Helsinki de 1964, el Código de Belmont, el Código de Regulaciones Federales del Instituto Nacional de Salud Norteamericano.

**Número de miembros:** seis (6), todos los miembros participaron en la aprobación del proyecto.

**Listado de miembros:**  
Dr. Jairo Valencia  
Dr. Jaime Enríquez Zarama  
Dr. Roberth Ortiz Martínez  
Dra. Yolanda Botero de Casas  
Dra. María Eugenia Miño  
Enf. Enid Garzón

---

Dirección: Carrera 6 No 10N – 142  
[www.hospitalsan jose.gov.co](http://www.hospitalsan jose.gov.co)

Conmutador: 8234508- Extensión: 286  
Email [etica\\_medica@hospitalsan jose.gov.co](mailto:etica_medica@hospitalsan jose.gov.co)

Este comité avala el presente proyecto, previo estudio, análisis del:

<input checked="" type="checkbox"/>	Resumen del proyecto	<input checked="" type="checkbox"/>	Presupuesto
<input checked="" type="checkbox"/>	Marco teórico	<input checked="" type="checkbox"/>	Instrumentos de recolección de datos
<input checked="" type="checkbox"/>	Objetivos	<input checked="" type="checkbox"/>	Formatos y anexos
<input checked="" type="checkbox"/>	Metodología	<input checked="" type="checkbox"/>	Consentimiento Informado
<input checked="" type="checkbox"/>	Análisis del riesgo	<input checked="" type="checkbox"/>	Manejo de la confidencialidad
<input checked="" type="checkbox"/>	Operacionalidad de las variables		

**Beneficio:**

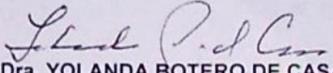
En América Latina y específicamente en el Cauca, Popayán ocupa un alto porcentaje de defectos congénitos de origen prenatal, que contribuyen de manera significativa a la morbi mortalidad infantil. La consanguinidad es una causa genética debido a la Endogamia, dado por uniones entre parientes cercanos. El estudio es importante en el sentido de que las malformaciones congénitas son un problema de salud pública que requiere abordar los factores de riesgo de esta problemática, que permita la implementación de un programa de vigilancia epidemiológica de análisis dentro del marco del programa latino americano ECLAMC.

El investigador principal informará al Comité de Ética de la Investigación Científica lo siguiente:

- De cualquier cambio que se presente en el proyecto.
- Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio que pueda afectar la tasa riesgo beneficio para los sujetos de la investigación.
- La suspensión o terminación prematura del proyecto.
- Al finalizar el estudio los investigadores responsables del proyecto deberán presentar un informe de los resultados obtenidos al Hospital Universitario San José, para los efectos pertinentes como publicaciones, acceso bibliográfico u otros.
- Se llevara a cabo por parte del comité seguimiento del desarrollo del proyecto de manera aleatoria.
- Las decisiones significativas tomadas por otro Comité de Ética o autoridades reguladoras para el estudio propuesto y una indicación de la modificación o modificaciones del protocolo realizadas en esa ocasión.

Este aval tendrá vigencia por un año a partir de la fecha de su aprobación, luego de la cual deberá ser revisado y actualizado, se firma en la Ciudad de Popayán a los veintisiete (27) días del mes de junio de 2018.

Atentamente,

  
**Dra. YOLANDA BOTERO DE CASAS**  
Coordinadora C.E.I.C  
Hospital U. San José

*Proyectó: Yolanda María Botero de Casas  
Elaboró: Carolina Chaves.  
Archivado según TRD: AVALES 2018*



Vicerrectoría de Investigaciones  
Pre-evaluación de proyectos de Investigación a diligenciar por los departamentos

Código: PIM-IV-6.1-FOR-1

Versión: 1

Fecha de actualización: 24-01-2014

Fecha: Día: 07 Mes: 03 Año: 2018

TÍTULO DEL PROYECTO:

**Asunto:** ESTUDIO DE LA CONSANGUINIDAD COMO FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN NEONATOS DE LA CIUDAD DE POPAYÁN REGISTRADOS EN EL ECLAMC

1. ¿El Departamento ha planificado o considera procedente asignar la labor académica requerida por los profesores participantes en el proyecto?  
x
2. ¿El proyecto manifiesta coherencia entre el problema planteado, los objetivos, metodología, cronograma, presupuesto y demás aspectos del mismo?  
x
3. ¿Cómo se articula el proyecto con los programas académicos que ofrece el Departamento, o con aquellos con los que guarda relación directa?  
EN EL POST-GRADO DE LA ESPECIALIZACIÓN DE PEDIATRÍA, SE REALIZA LA ROTACIÓN EN GENÉTICA CLÍNICA.  
CON ESTE ESTUDIO SE COMPLEMENTA EL CONOCIMIENTO SOBRE MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS PARA LA COMPRENSIÓN DE LA ETIOLOGIA DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS MAS PREVALENTES EN NUESTRA REGIÓN Y LA PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LAS MISMAS CON SEGUIMIENTO ADECUADO.  
SE INVOLUCRA A DOS ESTUDIANTES DE POSTGRADO EN EL PRESENTE TRABAJO O EN PROCESOS SIGUIENTES CON ESTE TIPO DE PACIENTES
4. ¿Cuáles son los elementos innovadores que plantea el proyecto?  
CONFIRMAR LA CONSANGUINIDAD COMO FACTOR DE RIESGO ESPECÍFICO EN LA REGIÓN PARA ANOMALÍAS CONGÉNITAS Y BRINDAR INFORMACIÓN A LOS MÉDICOS GENERALES, ESPECIALISTAS Y DEMÁS DISCIPLINAS DE LA SALUD, PARA REALIZAR ACCIONES TEMPRANAS DE PREVENCIÓN, DETECCIÓN Y MANEJO, MEJORANDO LA SALUD DE LA POBLACIÓN INFANTIL Y A LARGO PLAZO DE LA POBLACIÓN GENERAL DE LA REGIÓN
5. ¿Cuál es el aporte del proyecto a la disciplina o área del conocimiento en el cual se enmarca, y su articulación a las líneas de investigación del Departamento?  
GENERACIÓN DE CONOCIMIENTOS PARA LA ATENCIÓN ESPECÍFICA DE LOS PACIENTES QUE PRESENTAN ESTAS PATOLOGÍAS EN LA REGIÓN.  
SE ARTICULA CON EL ÁREA DE EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN GENÉTICA
6. El Departamento avala las horas requeridas de los siguientes investigadores para el desarrollo del proyecto:

Nombre docente	Departamento	Horas de labor docente aprobadas
----------------	--------------	----------------------------------



Universidad  
del Cauca

Vicerrectoría de Investigaciones  
Pre-evaluación de proyectos de Investigación a diligenciar por los  
departamentos

Código: PM-IV-6.1-FOR-1

Versión: 1

Fecha de actualización: 24-01-2014

MARIA AMPARO ACOSTA ARAGON	PEDIATRIA	2

Firma Jefe del departamento de  
Nombre: VICTORIA EUGENIA  
SOLANO DE VELASCO  
Facultad: CIENCIAS DE LA SALUD