

Análise das características epidemiológicas e hospitalares da espinha bífida referente aos casos registrados na população pediátrica no Brasil nos últimos 5 anos

Analysis of epidemiological and hospital characteristics of spina bifida related to cases registered in Brazil in the last 5 years

Análisis de las características epidemiológicas y hospitalarias de la espina bífida relacionada con los casos registrados en Brasil en los últimos 5 años

Recebido: 13/11/2022 | Revisado: 22/11/2022 | Aceitado: 23/11/2022 | Publicado: 30/11/2022

Marcela Malafaya Rosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7616-5598>
Universidade de Franca, Brasil
E-mail: marcelamrosa21@hotmail.com

Laura Favero Janini Abboud

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1556-252X>
Universidade de Franca, Brasil
E-mail: laura.janini@hotmail.com

Thiago Felipe França

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1604-4836>
Universidade de Franca, Brasil
E-mail: thiago.franca@terra.com.br

Victor Hugo Fernandes Alcantara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5325-6315>
Centro Universitário UNINOVAFAPI, Brasil
E-mail: victorhugoalcan@hotmail.com

Júlia Souza de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2082-5283>
Universidade do Estado de Minas Gerais, Brasil
E-mail: julia.20andrade@hotmail.com

João Pedro Parrela Muniz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-9787>
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil
E-mail: jpparrelamuniz@gmail.com

Bruna Sartori da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5152-765X>
Universidade do Sul de Santa Branca, Brasil
E-mail: satoribrubs@gmail.com

Marcos Castro Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5021-1571>
Faculdade Brasileira Multivix Cachoeiro de Itapemirim, Brasil
E-mail: marcoscastrome@gmail.com

Conrado Perroni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9854-8431>
Universidad Cristiana de Bolívia, Bolívia
E-mail: konradini@hotmail.com

Evelin Leonara Dias da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3775-6595>
Universidade de Taubaté, Brasil
E-mail: evelinleonara@hotmail.com

Resumo

A espinha bífida é definida como um defeito no fechamento ósseo posterior da coluna vertebral, sendo que as causas estão relacionadas à interação dos fatores genéticos e ambientais. As crianças portadoras de espinha bífida carregam consigo complicações que tornam a patologia um sério problema de saúde pública, cuja repercussão compreende desde seus familiares até a comunidade com que convivem. Diante disso, o presente estudo propõe analisar as internações por espinha bífida, na população pediátrica, no Brasil e suas regiões, nos últimos 5 anos. Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e analítico, acerca das internações decorrentes de espinha bífida, elaborado através de dados secundários obtidos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde, em crianças menores de 1 ano até 19 anos, no período de 2017 a 2021, no Brasil e suas macrorregiões. No período analisado, foram registradas 4.823 internações por espinha bífida, em crianças menores de 1 ano até 19 anos, no Brasil. No que tange às

regiões geográficas, o maior número de internações concentra-se na região Nordeste. Em relação à faixa etária, os pacientes menores de 1 ano foram os mais acometidos. Em relação ao sexo, o sexo feminino foi o que predominou. Quanto à etnia informada dos internados, o maior número de casos prevaleceu nos hospitalizados de etnia branca. Logo, é possível apontar os pacientes internados por espinha bífida, em crianças menores de 1 ano até 19 anos, como um problema de saúde pública que merece a atenção do governo e da sociedade brasileira em geral.

Palavras-chave: Disrafismo espinal; Saúde pública; Epidemiologia.

Abstract

Spina bifida is defined as a defect in the posterior bone closure of the spine, and the causes are related to the interaction of genetic and environmental factors. Children with spina bifida carry complications that make the pathology a serious public health problem, whose repercussion ranges from their families to the community with which they live. Therefore, the present study proposes to analyze hospitalizations for spina bifida, in the pediatric population, in Brazil and its regions, in the last 5 years. This is a descriptive, retrospective and analytical study about hospitalizations resulting from spina bifida, prepared through secondary data obtained from the Hospital Information System of the Unified Health System, in children under 1 year old to 19 years old, from 2017 to 2021, in Brazil and its macro-regions. In the analyzed period, there were 4,823 hospitalizations for spina bifida, in children aged between 1 year and 19 years, in Brazil. Regarding geographic regions, the largest number of hospitalizations is concentrated in the Northeast region. Regarding the age group, patients younger than 1 year were the most affected. Regarding gender, females predominated. As for the reported ethnicity of the hospitalized patients, the highest number of cases prevailed among those hospitalized of white ethnicity. With this, it is possible to point out patients hospitalized for spina bifida, in children aged between 1 year and 19 years, as a public health problem that deserves the attention of the government and Brazilian society in general.

Keywords: Spinal dysraphism; Public health; Epidemiology.

Resumen

La espina bífida se define como un defecto en el cierre óseo posterior de la columna vertebral, y las causas están relacionadas con la interacción de factores genéticos y ambientales. Los niños con espina bífida portan complicaciones que hacen de la patología un grave problema de salud pública, cuya repercusión va desde sus familias hasta la comunidad con la que conviven. Por lo tanto, el presente estudio se propone analizar las hospitalizaciones por espina bífida, en la población pediátrica, en Brasil y sus regiones, en los últimos 5 años. Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y analítico sobre internaciones por espina bífida, elaborado a partir de datos secundarios obtenidos del Sistema de Información Hospitalaria del Sistema Único de Salud, en menores de 1 año a 19 años, de 2017 a 2021, en Brasil y sus macrorregiones. En el período analizado, hubo 4.823 hospitalizaciones por espina bífida, en niños con edades entre 1 año y 19 años, en Brasil. En cuanto a las regiones geográficas, el mayor número de hospitalizaciones se concentra en la región Nordeste. En cuanto al grupo de edad, los pacientes menores de 1 año fueron los más afectados. En cuanto al sexo, predominó el sexo femenino. En cuanto a la etnia reportada de los pacientes hospitalizados, el mayor número de casos prevaleció entre los hospitalizados de etnia blanca. Con eso, es posible señalar a los pacientes internados por espina bífida, en niños con edades comprendidas entre 1 año y 19 años, como un problema de salud pública que merece la atención del gobierno y de la sociedad brasileña en general.

Palabras clave: Disrafia Espinal; Salud pública; Epidemiología.

1. Introdução

Os Defeitos de Fechamento do Tubo Neural (DFTN), genericamente chamados de Espinha Bífida (EB), são malformações congênitas frequentes que ocorrem devido a uma falha no fechamento do tubo neural embrionário que surge por volta da 3ª e a 5ª semana de gestação (Tokelson, 1987; Scott Adzick, 2013). A prevalência desses defeitos congênitos no mundo é de aproximadamente 1 em 1000 nascidos vivos, e, no Brasil, essa taxa é de cerca de 1,6 a cada 1000 nascidos vivos, sendo considerada como a segunda maior causa de deficiência motora infantil (Buoro & Nogueira, 2020).

Essa malformação possui herança multifatorial, ou seja, interação entre vários genes e fatores ambientais (Aguiar et al., 2002; Horovitz, Llerena & Mattos, 2005; Vieira & Castillo, 2005). Dentre os fatores ambientais estão as condições socioeconômicas, deficiência de folato e alimentos contaminados com inseticidas. Ainda podem induzir à formação de tal defeito, a exposição materna a drogas antineoplásicas, anticonvulsivantes, agentes anestésicos e agentes infecciosos (Cortés, 2003).

O indivíduo com essa malformação tem complicações consideradas um sério problema de saúde pública e consequências em sua vida pessoal, familiar e em sociedade (Buduki, et al., 2016). As crianças com EB podem desenvolver

incapacidades crônicas como: hidrocefalia, bexiga neurogênica, disfunção intestinal, problemas ortopédicos, paralisia dos membros inferiores e transtornos emocionais, sociais, psicossociais e deficiência cognitiva (Gaíva, Corrêa & Santo, 2011).

No Brasil, a suplementação de farinhas com ácido fólico foi regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância (ANVISA) através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 344, de 13 de dezembro de 2002, onde ficou determinado que cada 100 gramas destas farinhas devem conter 0,15 mg de ácido fólico, tendo empresas o prazo de até junho de 2004 para adequar seus produtos (Brasil, 2002). Alguns estudos avaliaram o impacto desta medida no Brasil, com resultados de diminuição nacional na incidência de espinha bífida da ordem de 40%, com grande variação regional (Orioli et al., 2011).

Essa variação regional observada se relaciona com a capacidade de aquisição domiciliar média de farinha e derivados, acentuadamente discrepantes entre alguns estados brasileiros. Tal impacto na redução da incidência do defeito foi inferior ao esperado, por esse motivo, desde outubro de 2012, a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) iniciou campanha para suplementação de ácido fólico no período periconcepcional para todas as mulheres em idade fértil (Coniglio, Anderson & Ferguson, 1997). A dose diária recomendada é de 400 microgramas administrada por comprimidos via oral e deve ser iniciada pelo menos 3 meses antes das concepções (Bevilacqua & Pedreira, 2015)

Diante desse contexto, o objetivo deste estudo é analisar as internações por espinha bífida, em crianças menores de 1 ano até 19 anos, no Brasil e suas regiões, nos últimos 5 anos.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e analítico, acerca das internações decorrentes de espinha bífida, elaborado através de dados secundários obtidos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), em crianças menores de 1 ano até 19 anos, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2021, no Brasil e suas macrorregiões, conforme metodologia preconizada por Pereira et al (2018). As variáveis utilizadas na extração e tabulação dos dados foram: sexo, faixa etária e etnia.

Os dados foram reunidos em planilha eletrônica do Microsoft Office Excel® (versão 2010), e a análise dos dados foi realizada por meio de estatística descritiva simples. Os resultados foram expostos em tabelas contendo números absolutos e percentuais. A discussão dos dados será feita com base na produção científica sobre a temática, obtidas através das bases de dados PUBMED, LILACS e SCIELO, em que foram utilizadas as palavras-chave “disrafismo espinal”, “saúde pública”, “epidemiologia”, e as keywords “spinal dysraphism”, “public health”, “epidemiology”.

Por fim, segundo o Conselho Nacional de Saúde, Resolução nº510, de 7 de abril de 2016, fica dispensada a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa tendo em vista que se trata de uma análise a partir de banco de dados secundários e de livre acesso.

3. Resultados e Discussão

No período analisado, foram registradas 4.823 internações por espinha bífida, em crianças menores de 1 ano até 19 anos, no Brasil. O número total de hospitalizações variou de 1.028 em 2017 a 890 em 2021, sendo esse o menor registro. É digno de nota que, entre os anos de 2019 e 2020, houve um aumento no número de pacientes com espinha bífida, contrariando a característica descendente de internações no período estudado (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição do número de internações por espinha bífida, em crianças menores de 1 ano até 19 anos, segundo o ano de processamento, no intervalo de 2017 a 2021

Ano	Internações	Percentual (%)
2017	1.028	21,31%
2018	979	20,29%
2019	958	19,86%
2020	968	20,07%
2021	890	18,45%

Fonte: Dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Conforme demonstrado na Tabela 1, houve maior predomínio de diagnósticos de desenvolvimento do quadril, entre 2019 e 2020. É digno de nota que esse aumento é discordante com o esperado para o período, uma vez que as ações de saúde do país foram direcionadas e intensificadas para combate ao SARSCov-2, o novo coronavírus, o que poderia gerar uma provável subnotificação dos casos (BRASIL, 2020).

No que tange às regiões geográficas, o maior número de internações concentra-se na região Nordeste, com 1.714 casos (35,53%), seguida da região Sudeste, responsável por 1.712 internações (35,49%). O terceiro lugar é representado pela região Centro-Oeste, com 516 crianças internadas (10,69%). A título de comparação, as regiões menos acometidas são a região Sul, com 484 internações (10,03%), e, por fim, a região Norte, com 397 casos (8,23%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição do número de internações por espinha bífida, em crianças menores de 1 ano até 19 anos, segundo regiões, no intervalo de 2012 a 2021.

Região	Internações	Percentual (%)
Norte	397	8,23
Nordeste	1.714	35,53
Sudeste	1.712	35,49
Sul	484	10,03
Centro-oeste	516	10,69

Fonte: Dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Conforme ilustrado na Tabela 2, é possível observar altos percentis de internação por espinha bífida no Nordeste. De fato, estudos observaram que, a região Nordeste, apresenta piores indicadores sociais do país, sendo esse um fator que pode interferir na saúde das gestantes, levando a um aumento das doenças que podem afetar o desenvolvimento das crianças (CUNHA et al., 2005). No entanto, faz-se necessário estudos mais aprofundados sobre os motivos responsáveis por esse fato, os quais podem estar relacionados desde os níveis socioeconômicos e a falta de acesso a informação e fragilidades no sistema de saúde.

Em relação à faixa etária, os pacientes menores de 1 ano foram os mais acometidos, representando um total de 3.700 casos (76,71%), seguidas pelas de idade de 1 a 4 anos, com 494 (10,24%) e, por último, pacientes de 5 a 9 anos, as quais somaram 294 (6,09%) das internações (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição do número de internações por espinha bífida, em crianças menores de 1 ano até 19 anos, segundo faixa etária, no intervalo de 2012 a 2021.

Faixa etária	Internações	Percentual (%)
Menor 1 ano	3.700	76,71
1 a 4 anos	494	10,24
5 a 9 anos	294	6,09
10 a 14 anos	235	4,87
15 a 19 anos	100	2,07

Fonte: Dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Assim, observa-se na Tabela 3 que a faixa etária menor de 1 ano foi a mais acometida no período analisado. O Brasil está entre os países com as maiores prevalências de espinha bífida, com média de 1,14 casos por 1.000 nascidos vivos (The Global Burden of Disease. 2004).

Em relação ao sexo, o sexo feminino foi o que predominou, totalizando 2.447 das internações (50,73%). Assim, o sexo masculino foi responsável pela menor parcela, com 20.746 crianças afetadas (37,30%) (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição do número de internações por espinha bífida, em crianças menores de 1 ano até 19 anos, segundo sexo, no intervalo de 2017 a 2021

Sexo	Internações	Percentual (%)
Masculino	2.376	49,26%
Feminino	2.447	50,73%

Fonte: Dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

De acordo com a Tabela 4 acima, os percentis da espinha bífida são maiores no sexo feminino com 50,73% das internações contra 49,26% no sexo masculino. O acometimento preferencial de mulheres é descrito na literatura, sendo que a diferença no desenvolvimento embrionário, a maior susceptibilidade a insultos teratogênicos e a maior taxa de abortamento espontâneo no gênero masculino são apresentadas como possíveis justificativas para a maior prevalência observada (KIELY, 2019).

Quanto à etnia informada dos internados, o maior número de casos prevaleceu nos hospitalizados de etnia branca, com um total de 39.003 casos (52,19%). Em seguida, a etnia parda foi responsável por 20.522 casos (27,46%). Com quantidades inferiores, a etnia preta representou 5,81% casos, seguida da etnia amarela, com 1.045 casos (1,39%) e, por fim, a etnia indígena, com 12 casos (0,01%). Além disso, 9.799 pacientes sem etnia informada compõem esse percentual (13,11%), ocupando o terceiro lugar em relação à quantidade de internações (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição do número de internações por espinha bífida, em crianças menores de 1 ano até 19 anos, segundo etnia, no intervalo de 2012 a 2021

Etnia	Internações	Percentual (%)
Branca	1.235	25,60
Preta	1.540	31,93
Parda	71	1,47
Amarela	30	0,62
Indígena	7	0,14
Sem informação	1.940	40,22

Fonte: Dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

De acordo com a Tabela 5, as crianças pretas e brancas são as mais afetadas, sendo que esse dado não é corroborado por alguns estudos. As variações de incidências entre etnias têm sido relatadas, ocorrendo uma menor incidência entre negros, diferentemente do encontrado neste estudo (WHO, 2003; Bizzi & Machado, 2018).

Em suma, pode-se resumir que o perfil da população mais afetada foram crianças da etnia preta, do sexo feminino, principalmente entre as faixas etárias abaixo de 1 ano, e da região nordeste ou sudeste.

4. Conclusão

Com isso, é possível apontar os pacientes internados por espinha bífida, em crianças menores de 1 ano até 19 anos, como um problema de saúde pública que merece a atenção do governo e da sociedade brasileira em geral. No que tange ao aspecto epidemiológico da doença, conclui-se que dentre os anos de 2017 a 2020 foram hospitalizadas 4.823 crianças por espinha bífida, sendo que dessas a maioria eram crianças, do sexo feminino, menores de 1 ano, da região Nordeste. Quanto à distribuição das internações pelos anos, o ano em que mais se internou por EB foi o de 2017 que somou 1.028 internações; sendo que, a título de comparação, o que menos houve foi o de 2021 que somou 890 hospitalizações.

Esta pesquisa demonstra que a espinha bífida é um problema de saúde pública, sendo passível de diagnóstico precoce e cuidados preventivos, devendo haver ações como educação em saúde, visando minimizar gastos desnecessários e melhorar a qualidade de vida das pessoas.

Em virtude da importância dos dados demonstrados, sugere-se que periodicamente novas pesquisas sobre a temática venham a público com intuito de atualização constante dos levantamentos, favorecendo difusão técnico-científica e ações de políticas públicas. Como perspectiva de trabalhos futuros, sugere-se a utilização de outras variáveis, como o número de nascidos vivos por idade da mãe, número de nascidos vivos por duração da gestação, número de nascidos vivos e o resultado de Apgar no 1º e no 5º minuto de vida.

Referências

- Aguiar, M. J. B., et al. (2003). Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. *Jornal de Pediatria*, 79, 129–134. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000200007>
- Bevilacqua, N. S., & Pedreira, D. A. L. (2015). Fetoscopy for meningomyelocele repair: past, present and future. *Einstein* (São Paulo), 13(2), 283–289. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082015rw3032>
- Bizzi, J. W. Junqueira, & Machado, A. (2018). Mielomeningocele. *JBNC – Jornal Brasileiro de Neurocirurgia*, 23(2), 138–151. <https://doi.org/10.22290/jbnc.v23i2.1161>
- Brasil. (2002) Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 dez. 2002. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0344_13_12_2002.html

- Brasil. (2020). Ministério da Saúde. Portaria MS/GM n. 356, de 11 de março de 2020. Dispõe sobre a regulamentação e operacionalização do disposto na Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, que estabelece as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (COVID-19) [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF); Seção 1:185. <http://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-356-de-11-de-marco-de-2020-247538346>
- Bunduki, V., et al. (2016). Comparison of Two- and Three-dimensional Ultrasonography in the Evaluation of Lesion Level in Fetuses with Spina Bifida. *Revista Brasileira de Ginecologia E Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*, 38(03), 120–126. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1580711>
- Buoro, R. S., & Nogueira, M. P. (2020). Qualidade de vida e desafios de familiares de crianças com mielomeningocele. *Acta Ortopédica Brasileira*, 28(6), 291–295. <https://doi.org/10.1590/1413-785220202806237160>
- Coniglio, S. J., Anderson, S. M., & Ferguson, J. E. (1997). *Developmental outcomes of children with myelomeningocele: Prenatal predictors*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177(2), 319–324. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70193-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70193-5)
- Conselho nacional de saúde - Página Inicial. (n.d.). Conselho.saude.gov.br. <https://conselho.saude.gov.br/Resolucoes/2016/Reso510.pdf>
- Cortés M., F. (2003). Prevención primaria de los defectos de cierre del tubo neural. *Revista Chilena de Pediatría*, 74(2). <https://doi.org/10.4067/s0370-41062003000200011>
- Cunha, C. et al. (2005). Fatores genéticos e ambientais associados a espinha bífida. *Revista Brasileira de Ginecologia E Obstetrícia*, 27(5). <https://doi.org/10.1590/s0100-72032005000500007>
- Gaíva, M. A. M., corrêa, E. R., & santo, E. A. R. DO E. (2011). Perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes que vivem e convivem com espinha bífida. *Journal of Human Growth and Development*, 21(1), 99–110. <https://doi.org/10.7322/jhgd.19999>
- Horovitz, D. D. G., Ilerena JR., J. C., & mattos, R. A. de. (2005). Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cadernos de Saúde Pública*, 21(4), 1055–1064. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2005000400008>
- Kiely, M. (2019). *Reproductive and Perinatal Epidemiology* (M. Kiely, Ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780429278341>
- Orioli, I. M. et al. (2011). Effects of folic acid fortification on spina bifida prevalence in Brazil. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 91(9), 831–835. <https://doi.org/10.1002/bdra.20830>
- Pereira A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UFSM.
- Scott Adzick, N. (2013). Fetal surgery for spina bifida: Past, present, future. *Seminars in Pediatric Surgery*, 22(1), 10–17. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.10.003>
- The global burden of disease. (2004). https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43942/9789241563710_eng.pdf
- Torkelson, R. D. (1987). Book Review: Textbook of Child Neurology, ed 3, by John H. Menkes. Published in 1985 by Lea & Febiger, Philadelphia, 827 pages, \$58.50. *Journal of Child Neurology*, 2(3), 235–236. <https://doi.org/10.1177/088307388700200315>
- Vieira, A. R., & Castillo taucher, S. (2005). Edad materna y defectos del tubo neural: evidencia para un efecto mayor en espinha bífida que anencefalia. *Revista Médica de Chile*, 133(1). <https://doi.org/10.4067/s0034-98872005000100008>
- World health organization (2003). *World Atlas of Birth Defects*. (2a ed.). Geneva.