



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Hospital de la Mujer Puebla

“Factores de riesgo asociados a defectos al nacimiento en mujeres atendidas en el Hospital de la Mujer Puebla”

Tesis para obtener el diploma de especialidad en:

Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Dr. Erick Armando Barrera Domínguez

Asesor Experto y Metodológico:

Dra. Irais Fátima Sierra Pineda

H. Puebla de Z. Febrero, 2021

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TESIS

El presente trabajo, con título “**Factores de riesgo asociados a defectos al nacimiento en mujeres atendidas en el Hospital de la Mujer Puebla**” fue realizado por el Dr. Erick Armando Barrera Domínguez, contando con la dirección de la Dra. Fátima Sierra Pineda, en el Hospital de la Mujer Puebla. Se hace constar que se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que se autoriza su impresión.

Dr. Rubén Quiroz Sánchez
Jefe de enseñanza del Hospital de la Mujer
Puebla.

Dra. Fátima Sierra Pineda
Asesora Experta
Asesora Metodológica.

Dr. Adalberto Castilla Zenteno
Profesor titular del curso de Ginecología y
Obstetricia.

Biol. María de Lourdes Hurtado Hernández
Coordinadora de investigación.

AGRADECIMIENTOS.

No tengo palabras para expresar lo que se siente en este momento. Hace años veía muy lejano el final esta etapa; encontrarme hoy escribiendo esto me hace darme cuenta de que me hubiera gustado que el camino durara mucho tiempo más.

Primeramente, gracias a la Secretaria de Salud del Estado de Puebla y al Hospital de la Mujer Puebla y al Hospital General de Izúcar de Matamoros, y a su vez, a la Secretaria de Salud del Estado de Tlaxcala y al Hospital General de Tlaxcala, instituciones que me abrieron las puertas para formarme como médico especialista. Gracias también a todos mis maestros, a los buenos. Me llevo algo de cada uno. Gracias por poner su granito de arena y ayudarme a cumplir esta meta. Espero algún día llegar a ser tan excelente profesionista como ustedes. Doctora Fátima, gracias por el apoyo para la elaboración de este trabajo.

Gracias a mi familia, mi apoyo incondicional. Mamá, todo, absolutamente todo lo que fui, soy y seré es gracias a ti; a pesar de que la distancia fue mucha y el tiempo juntos muy poco, siempre fuiste mi pilar más fuerte, sin ti esto hubiera resultado imposible. Gracias a mi hermana, mi más grande inspiración, quien siempre me recuerda que debo ser una mejor persona. Siempre serás el pequeño motor que hace que me esfuerce más día a día. Gracias también a mis abuelos; a Patita y a papá Leove, por siempre confiar en mí, por acompañarme en todo momento y por siempre dedicarme miradas llenas de amor y orgullo. También a mi abuelita Ninfa y a don José, a pesar de que desde hace muchos años siguen mis pasos desde otro plano, confío en que saben que todo marcha bien, ya nos volveremos a encontrar.

A Alan, gracias por aparecer en el momento justo y por acompañarme en la recta final de mi sueño. Gracias consolarme cuando me siento decaído. Gracias por celebrarme cuando me siento el dueño del mundo. Gracias por estar. Gracias por ser. Gracias porque somos.

Finalmente, a la familia que me dio la residencia, amigos que me acompañaron todos estos años y que deseo que sigan conmigo por siempre. Alejandro, Carlos, Iliana, Paulina, Mariana, Sharim, Gabriela, Melissa; agradezco a la vida que me haya puesto personas tan hermosas para compartir esta aventura. Gracias por los grandes momentos, por las terapias grupales, por los logros y por los fracasos, por las risas y regaños. Los ame.

“Eres el dueño de tu vida y de tus emociones, nunca lo olvides. Para bien y para mal”.

Para Lilian.

*Sé que vas a volar
mucho más alto que yo.*

ÍNDICE:

1. Resumen	1
2. Introducción:	3
3. Antecedentes:	5
3.1 Antecedentes Generales	5
3.2 Antecedentes específicos	8
4. Planteamiento del problema:	34
5. Objetivos:	35
5.1 Objetivo general	35
5.2 Objetivos específicos	35
6. Material y métodos:	36
7. Resultados:	38
8. Discusión:	51
9. Conclusión	57
10. Bibliografía:	59

1. RESUMEN.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A DEFECTOS AL NACIMIENTO EN MUJERES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA.

INTRODUCCIÓN. Una Malformación se define como una alteración estructural presente al nacimiento. Ocurre durante el período embrionario por factores internos y externos. Ocurre de 2 a 5.5 por cada 100 Recién Nacidos y es una causa importante de Discapacidad Cognitiva y física.

OBJETIVOS. Identificar los Factores de Riesgo sociodemográficos, abortos previos, enfermedades maternas, exposición a teratógenos y control prenatal, asociados a Defectos al Nacimiento en las mujeres atendidas en el Hospital de la Mujer durante el 2019.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó mediante estadística descriptiva, el análisis de 98 expedientes de Recién Nacidos atendidos en el Hospital de la Mujer. Se determinó la frecuencia y porcentaje de todos los defectos al nacimiento clasificándolas por aparatos y sistemas y se analizaron los factores de riesgo maternos.

RESULTADOS. En el 2019 se atendieron 5462 nacimientos, de los cuales 98 presentaron algún Defectos al Nacimiento (1.7%). 52 (53%) Recién nacidos de sexo femenino y 46 (46.9%) del sexo masculino. En total se encontraron 126 Defectos, ya que 15 de los recién nacidos presentó más de una malformación. Los defectos más frecuentes fueron: Aparato gastrointestinal (gastrosquisis) 29.3%, malformaciones del Sistema Nervioso (Hidrocefalia) 26.1%, Cardiopatías congénitas 26.1%, malformaciones oro faciales 9.5%, y malformaciones esqueléticas 0.7%. La Edad materna promedio fue de 24.2 años, Número de Gesta: 1ª (40.8%), abortos previos: 19 (32.75), Enfermedades maternas 4 (4.1%), Exposición a teratógenos 11 pacientes (11.2%), Control prenatal: 96 (97.9%) pacientes con 6.9 consultas. Número de ultrasonidos 3.4. Defectos diagnosticados de manera prenatal 52% y al nacimiento 47.9%.

CONCLUSIONES. Los Defectos al Nacimiento son causa importante de morbilidad y mortalidad infantil en México, por lo que se debe trabajar en los diferentes niveles de

atención para la prevención y detección temprana y así evitar daños permanentes en nuestra población.

PALABRAS CLAVE. Malformación congénita, factor de riesgo, gastrosquisis, hidrocefalia, control prenatal.

2. INTRODUCCIÓN.

Los Defectos al Nacimiento, son un grupo de alteraciones en el desarrollo de un ser vivo cuya presencia puede condicionar una gran discapacidad dependiendo de la severidad del defecto. A nivel Mundial, se estima que 2 a 3 de cada 100 Recién Nacidos vivos presenta algún tipo de defecto al nacimiento, esta estadística se ha modificado debido a la gran cantidad factores ambientales nocivos a los que está expuesta una mujer embarazada encontrando que hasta 5.5 de cada 100 Recién Nacidos vivos presenta algún defecto. Cabe mencionar que cada institución estima su propia prevalencia ya que existen condicionantes sociodemográficas y étnicas que influyen en el desarrollo embrionario.¹

Una de las etapas del desarrollo humano más susceptibles a los factores externos es la gestación. Una vez que ocurre la fecundación, se une el material genético paterno y materno (23, X y 23, X o 23, Y) se forma el cigoto y ocurre un periodo de silenciamiento en donde los genes reordenan su patrón de expresión génica, lo que se llama impronta genómica; se establecen vías de señalización moleculares y activación de genes del desarrollo para el inicio de la formación del embrión. Estos procesos marcan la formación y diferenciación celular que formará a un ser humano. El periodo de embriogénesis se considera de la 3ª a la 8ª semana de gestación, período en donde ocurren las malformaciones congénitas.⁴

Los Defectos al nacimiento de acuerdo al momento en el que ocurren se clasifican en: Gametopatías, Blastopatías, Embriopatías y Fetopatías. Estos periodos representan diferentes tipos de susceptibilidades y responden de manera diferente a los factores externos considerando el periodo embrionario el más susceptible para malformaciones.⁴

Dentro de los factores de riesgo asociados a Defectos al Nacimiento se encuentran los sociodemográficos, la edad materna, el número de gesta, abortos previos, enfermedades maternas como diabetes, hipertensión, obesidad, exposición a teratógenos que pueden ser físicos, químicos y biológicos; por lo que un buen control prenatal se hace una necesidad prioritaria para poder identificar cualquier factor que pudiera comprometer el desarrollo embrionario.¹²

La Norma Oficial 007 (NOM-007-SSA-2-2016) para la Atención de la Mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del Recién Nacido y La Norma Oficial 0028 (GPC IMSS-028-08) control prenatal con enfoque de riesgo establecen que el número de consultas deben ser mínimo de 4, de acuerdo a la OMS se consideran 5.⁶

Dentro de los ultrasonidos que deben realizarse durante la gestación es prioridad buscar defectos al nacimiento dada su frecuencia actual. Existen tanto marcadores séricos como ultrasonográficos que nos pueden apoyar para establecer riesgo de defectos al nacimiento. Una vez identificado durante la gestación el defecto se debe informar a los padres sobre el tipo de malformación y posibilidad de corrección, así como establecer mecanismos de producción y pronóstico.⁶

Finalmente el presente trabajo ha servido no solo para evaluar la estadística de los Defectos al nacimiento sino que también la necesidad de capacitar al personal médico para la detección oportuna y establecer la vía de nacimiento para disminuir los riesgos de complicaciones.

3. ANTECEDENTES.

3.1 ANTECEDENTES GENERALES.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS.

Las malformaciones congénitas, también denominadas defectos al nacimiento o anomalías congénitas, son alteraciones estructurales y funcionales que ocurren durante la vida intrauterina y pueden identificarse en la etapa prenatal, al nacimiento o en la vida tardía, influyendo de manera importante en la morbilidad y mortalidad infantil. La Organización Mundial de la Salud estima que, a nivel internacional, ocurren anualmente 210,358 muertes por malformaciones congénitas durante los primeros 28 días de vida.¹

Se estima que alrededor del 2% de los recién nacidos tienen una malformación mayor y que cerca del 9% de estos mueren en la etapa perinatal.⁸

Estas malformaciones congénitas son un problema de salud pública desde el momento en que son una causa de mortalidad infantil, enfermedades crónicas, y discapacidad. También, dichas alteraciones no sólo afectan al individuo, sino también a su familia y a la sociedad.⁵ Comparados a los niños sanos, los niños con defectos al nacimiento son más propensos a pasar por hospitalizaciones, así como impedimentos neurológicos y cognitivos.⁴

Sus repercusiones pueden ser: el aspecto estético, las alteraciones funcionales con secuelas transitorias o permanentes. En otros casos las malformaciones son incompatibles con la vida. Estos defectos pueden ocurrir en uno o varios segmentos, órganos, aparatos o sistemas.²

Los defectos al nacimiento se clasifican de acuerdo a ciertas características. Con relación a su magnitud, en mayores y menores.⁷ Se consideran malformaciones mayores a aquellas alteraciones que limitan la funcionalidad del individuo, que requieren tratamiento especializado y una integración lo más pronto posible al medio, y las menores aquellas que tienen mínima limitación o ninguna y constituyen básicamente un problema más estético que funcional; pueden ser también simples o múltiples.⁸

Cuando el diagnóstico se efectúa mediante inspección clínica, se clasifican como malformaciones externas; cuando el diagnóstico requiere de metodologías alternas, como internas.⁷ Las malformaciones congénitas externas son diagnosticadas fácilmente, mientras que las internas pueden sospecharse clínicamente y generalmente requieren de estudios de gabinete confirmatorios.²

El riesgo de presentar hijos con defectos al nacimiento afecta a todos en general, sin importar el estatus socioeconómico, raza u otras características demográficas.³ Depende por lo general de la edad de la madre, infecciones durante el embarazo, nutrición, factores genéticos y ambientales, consanguinidad de los padres y la exposición a agentes tóxicos durante el embarazo. Estos dos últimos factores incrementan considerablemente el riesgo de procrear un niño con malformaciones congénitas.⁵

Cuando una mujer embarazada se expone a algún agente teratógeno, a un proceso infeccioso o padece una enfermedad crónico-degenerativa, la frecuencia de malformaciones congénitas aumenta hasta 14.9 por 1,000 y la mortalidad hasta 15.1%, comparada con el 12.2% de la mortalidad perinatal general.²

Existen diferentes clasificaciones de las malformaciones congénitas. Entre las más aceptadas están las siguientes:²

- a) Malformación. Es la formación deficiente del tejido que resulta de un desarrollo anormal y de origen intrínseco.²
- b) Deformación. Es originada por fuerzas mecánicas alteradas en un tejido normal; puede ser de origen intrínseco o extrínseco.²
- c) Desorganización o ruptura. Es un defecto morfológico resultado de la alteración de un tejido previamente normal, es de origen extrínseco.²
- d) Displasia. Es la organización anormal de células que origina una alteración morfológica.²

Cuando coexisten dos o más malformaciones pueden dar lugar a alguna de las siguientes situaciones:

- a) Un síndrome, que se define como un conjunto de anomalías patogenéticamente

relacionados.

- b) Una secuencia, que es un patrón de defectos múltiples derivados de malformaciones, deformidades y desorganizaciones.
- c) Una asociación, que se define como dos o más defectos no debidos al azar o a un síndrome.²

Cerca del 10-20% de defectos al nacimiento se presentan como síndromes claramente identificables. Ejemplos de esto incluyen el síndrome de delección 22q, síndrome fetal por valproato y síndrome de Apert. Cuando múltiples defectos al nacimiento afectando varios órganos o sistemas aparecen en conjunto y se aprecian en diferentes individuos en diferentes familias en algún tipo de patrón o combinación recurrente, se acepta que por lo general tienen alguna causa en común.³

Las malformaciones congénitas requieren asesoramiento genético a fin de realizar acciones encaminadas a afinar el diagnóstico y en ocasiones ofrecer algún tratamiento médico o quirúrgico, por ejemplo: labio y paladar hendido, gastrosquisis, espina bífida, etc. También orienta a los padres para entender las características del trastorno y el riesgo de recurrencia en embarazos posteriores.² Los genetistas clínicos son expertos en clasificar y diagnosticar síndromes. Identificar la presencia de algún síndrome en particular ayuda a informar a los padres acerca del estado del recién nacido, su pronóstico y el riesgo de secuelas durante la niñez y la vida.³

Muchos de los casos de defectos al nacimiento no son parte de algún síndrome, y se desconoce su causa. El término “multifactorial” se usa a menudo para describir su etiología, de acuerdo a la idea que múltiples causas de tipo genético y factores ambientales existen en combinación para provocar su aparición,³ aun así, se considera que un 69% de las malformaciones congénitas tiene etiología desconocida.⁵

3.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS

PANORAMA EN MEXICO

En México y otros países de América Latina las malformaciones congénitas se encuentran dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la infancia, por lo que un diagnóstico temprano resulta de gran importancia para brindar un manejo oportuno de las mismas. Por otro lado, es necesaria la creación y retroalimentación de registros locales y nacionales de estas patologías, que permitan conocer su frecuencia de presentación y características clínicas en nuestro medio, para una mejor vigilancia epidemiológica de estas patologías.⁹

En México, en el periodo de 1990 a 2014, el porcentaje de los defectos al nacimiento en la mortalidad infantil en menores de un año de edad en el 1990 fue del 10.9% con 7,127 defunciones; en el 2000 del 18.7% con 7,212 defunciones; en 2010 del 22.4% con 6,477 defunciones; y en 2014, del 25.5% con 6,719 defunciones. En 2010, las malformaciones congénitas se ubicaron en segundo lugar dentro de las principales causas de la mortalidad infantil. Durante 2014 se registraron 4,015 defunciones neonatales (59.8%) y 2,704 postnatales (40.2%) por MC en este grupo de edad.¹

En México, a partir de 1988, la Secretaría de Salud (SSA), a través de la Dirección General de Epidemiología, reportó que los defectos del tubo neural se encuentran bajo vigilancia epidemiológica. Asimismo, en 1978 se inició el Registro y Vigilancia de Malformaciones Congénitas Externas. La información se obtiene de 21 hospitales en 11 ciudades de México y cubre aproximadamente el 3.5% de los nacimientos anuales en el país, incluyendo mortinatos de 20 o más semanas de gestación o al menos de 500 g de peso al nacer.¹

En la actualidad, dos fuentes de información oficial con cobertura nacional se encuentran disponibles: los certificados de nacimiento y los certificados de muerte fetal, a través del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS), Dirección General de Información en Salud (DGIS), de la SSA. Estos certificados de libre acceso permiten realizar un monitoreo de las MC de forma periódica y a diferentes niveles de desagregación política-administrativa. Con el propósito de realizar este monitoreo con una periodicidad anual, se presentan las prevalencias de las principales malformaciones congénitas a nivel nacional

con base en los datos provenientes de ambos certificados, con los objetivos principales de observar el comportamiento y evaluar la efectividad de la prevención primaria en los sistemas de salud a lo largo del tiempo.¹

Mediante las bases de datos de certificados de nacimiento y certificados de muerte fetal se han realizado estudios que han validado la utilidad de la información proveniente de estas fuentes. Dentro de sus principales resultados, han demostrado que las tasas más elevadas de prevalencia general por malformaciones congénitas, según la entidad federativa o por municipio, se concentran en el centro y parte del suroeste del país. Un comportamiento muy similar lo presentan las malformaciones por herencia multifactorial y las malformaciones del sistema cardiovascular.¹ En Guadalajara, Jalisco, la incidencia por MC en una población de 7,791 recién nacidos vivos consecutivos fue de 12.8/1,000; en el Distrito Federal se encontró una incidencia de 1.2% de malformaciones congénitas mayores y 2.1% de malformaciones congénitas menores en 3,283 nacidos vivos. También en el Distrito Federal se detectó una incidencia de 2.6% en 12,659 nacidos vivos, y de 8.7% en 208 muertes fetales; en Monterrey, Nuevo León, la incidencia fue de 2.31% en 9,675 nacidos vivos.⁷

CLASIFICACIÓN POR APARATOS Y SISTEMAS.

DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Durante las primeras semanas de gestación, la placa neural embrionaria se dobla y fusiona para formar el tubo neural. Este proceso involucra una compleja serie de proliferación celular, diferenciación y eventos apoptóticos. La estructura final es el precursor de la médula espinal y el cerebro.²² La falla del proceso embriológico del cierre del tubo neural conllevan a una formación anómala del cerebro y la médula espinal en la que el tejido neuronal está expuesto a un ambiente extra embrionario. La exposición del tubo neural abierto al líquido amniótico, provoca una degeneración neuroepitelial, con pérdida masiva de tejido neuronal para el final de la gestación.²³

Los defectos del tubo neural son los defectos congénitos más graves del sistema nervioso central, y afectan entre 6 a 60 en 10 mil embarazos alrededor del mundo.²² Consisten principalmente en anencefalia, encefalocele y espina bífida son un grupo de complejas anomalías congénitas del sistema nervioso central. El desarrollo de estas anomalías es un proceso multifactorial, que generalmente es controlado por genes y modulado por factores ambientales. Después de décadas de una intensa búsqueda epidemiológica, clínica y experimental, la etiología de los defectos del tubo neural sigue siendo pobremente comprendida.²¹

La evidencia de que existe un componente genético incluye una fuerte asociación familiar, del 2 al 6% entre hermanos, comparado con el riesgo en general del resto de la población, menos del 0.1%; una alta incidencia en pacientes femeninos, y predisposición en ciertas razas.²² Una mutación común del gen MTHFR ha sido identificada. Sin embargo, la mayoría de estos defectos son aislados, lo cual apoya la teoría del factor ambiental.²⁴ El marcado incremento de la prevalencia de defectos del tubo neural durante periodos de privación nutricional, por ejemplo en la gran depresión en los estados unidos o durante periodos de guerra, los cambios estacionales y las diferencias entre clase social y la disminución en la prevalencia en los últimos 50 años en países en desarrollo apuntan a una

fuerte asociación de factores ambientales, en particular con una deficiente nutrición materna. En estudios realizados durante los años 1970 y 1980 en Reino Unido, observaron una menor concentración sanguínea de múltiples vitaminas, incluyendo ácido fólico, vitamina C y vitamina B12 durante el primer trimestre en mujeres embarazadas con fetos con defectos del tubo neural comparadas con un grupo control de mujeres embarazadas con fetos sanos.²²

La mortalidad y morbilidad depende de la ubicación del defecto: La craneorraquisquisis y la anencefalia son comúnmente fatales, y en cuanto más caudal sea el defecto se aprecian diversos grados de morbilidad. Combinaciones de aparición de las lesiones pueden estar presentes en determinados casos. En general, la severidad depende de la localización, entre más alta, causa mayor discapacidad. La mayoría de los niños con defectos del tubo neural que sobreviven lo hacen con secuelas severas.²⁴

DEFECTOS OROFACIALES

Las hendiduras de labio y/o paladar son las malformaciones congénitas más comunes de la cabeza y cuello.³³ Particularmente el labio hendido y el paladar hendido, son las anomalías congénitas más comunes que resultan de una interacción de múltiples factores genéticos y ambientales. El labio hendido puede ocurrir con o sin la presencia de paladar hendido. O puede ocurrir únicamente paladar hendido. El labio y el paladar tienen distinto origen, así como el desarrollo de los labios precede a la formación del paladar. Se considera que, si el defecto del labio es lo suficientemente profundo para afectar al paladar primario, entonces el paladar no puede cerrar y así el paladar hendido resulta secundario al labio hendido.³²

La mayoría de los pacientes con labio y paladar hendido durante su infancia sufren de dificultades para la alimentación y para el habla. Posteriormente, cuando crecen, padecen problemas de audición y problemas dentales. Y durante el transcurso de su vida, problemas sociales y psicológicos debido a la deformidad facial.³³

Evidencia de etiología de tipo genético en casos no sindrómicos incluyen una elevada frecuencia en agregación familiar y una alta concordancia en gemelos monocigotos, así como un alto número de genes participantes como IRF6, MAFB, ARHGAP29, VAX1 o PAX7. Además de esto, la exposición a algunos factores ambientales o maternos también han sido asociados a la presencia de hendiduras orofaciales. La aparición de labio con o sin paladar hendido se varía de 1 por 500 nacidos vivos con ascendencia asiática o América nativa, 1 por 1000 nacidos vivos con ascendencia caucásica y hasta 1 en 2500 nacidos con descendencia africana. La prevalencia de labio con o sin paladar hendido fue alta en México y sur América con 13.1 en 10 mil nacidos vivos. Algunas posibles explicaciones de la diferencia de prevalencia de acuerdo a los orígenes geográficos y estatus socioeconómicos incluyen factores ambientales como el uso de suplementos vitamínicos, estado nutricional, acceso a atención médica, enfermedades maternas, uso de medicamentos teratogénicos, alcoholismo y tabaquismo.³²

DEFECTOS CARDIACOS

Las malformaciones congénitas cardíacas son el tipo más común de defecto al nacimiento.¹⁷ La incidencia de defectos congénitos cardíacos se estima en 6 a 12 casos en mil recién nacidos vivos. Un estudio en Bélgica reporta una incidencia de 8.3% casos en recién nacidos vivos y óbitos fetales mayores de 26 semanas de gestación.³¹ Las enfermedades congénitas cardíacas son la causa más común de muerte no infecciosa en infantes aun con los avances actuales en medicina y en tratamientos quirúrgicos. Estos avances han permitido incrementar el número de adultos supervivientes de anomalías congénitas cardíacas.¹⁷

Por definición, las anomalías cardíacas congénitas son el resultado de un desarrollo cardíaco anormal. El desarrollo cardíaco es un proceso complejo que involucra múltiples linajes celulares y procesos celulares, todo estrechamente controlado por la correspondiente programación genética. Muchos estudios han demostrado la importancia de varias estirpes celulares, como la migración de células e la cresta neural y células epicárdicas para una apropiada morfogénesis cardíaca.¹⁷

Una gran cantidad de factores se asocian con un riesgo incrementado de que un feto presente una malformación congénita de tipo cardiaco que se relacionan a la herencia materna o a condiciones propiamente fetales.³¹

Con los avances en tecnología genética y el incremento de la viabilidad de análisis genético, se han identificado asociaciones entre malformaciones cardiacas congénitas con anomalías cromosómicas, por ejemplo, trisomía 21 y la deleción 22q11. Los descubrimientos iniciales han identificado la presencia de genes causantes de malformaciones cardiacas en grandes familias con formas autosómicas dominantes de anomalías cardiacas aisladas o pertenecientes a síndromes.¹⁷

Se ha demostrado también una fuerte correlación entre la presencia de diabetes en el embarazo y un riesgo significativamente elevado de tener hijos con malformaciones cardiacas. Desde trabajos iniciales con muestras poblacionales pequeñas a estudios más recientes usando una población cerca de 2.3 millones de niños nacidos en Canadá entre 2002 y 2010, investigadores han confirmado la asociación de diabetes tipo 1 y 2 en madres de pacientes con alteraciones congénitas cardiacas. En la mayoría de los casos el riesgo fue de 4-5% en comparación con el grupo control. Se describe un riesgo incrementado para alteraciones del tracto de salida y defectos del septo ventricular pero no un riesgo incrementado para defectos obstructivos, defectos musculares del septo ventricular, defectos del septo atrial y persistencia del conducto arterioso.¹⁷

Un estudio canadiense además investigó la relación entre diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 con subtipos específicos de defectos cardiacos congénitos. Los investigadores descubrieron que la diabetes tipo 2 se asociaba con riesgo alto de heterotaxia y malformaciones obstructivas de tracto de salida izquierdo, mientras que la diabetes tipo 1 tenía mayor riesgo para malformaciones troncales y del septo atrioventricular, trasposición de grandes vasos y defectos tipo ventrículo único.^{17, 31}

Con esta información, un ecocardiograma fetal debe ser realizado a todas las mujeres con diabetes pregestacional. La resistencia a la insulina diagnosticada en el tercer trimestre o la

diabetes gestacional parecen no incrementar el riesgo de presentar malformaciones cardíacas en el feto. Por esta razón un ecocardiograma fetal no está indicado en este tipo de embarazo. En mujeres con niveles de hemoglobina glucosilada por debajo de 6% en la segunda mitad del embarazo los riesgos son leves, por lo que el ecocardiograma fetal no es recomendado. Si la hemoglobina glucosilada es mayor a 6% en la segunda mitad del embarazo se deberá considerar el ecocardiograma.³¹

La fenilcetonuria materna, cuando no es tratada, resulta en resultados adversos perinatales, incluyendo retraso mental, microcefalia, restricción del crecimiento y defectos cardíacos. Los niveles elevados de fenilalanina (mayores de 15 mg/dL) se asocian con un riesgo elevado de presentar una malformación cardíaca. El riesgo se reporta de 12% si no se logra un control para las 10 semanas de gestación. Se recomienda un ecocardiograma fetal en estos embarazos. Con un adecuado control dietético durante el embarazo el riesgo puede ser enormemente reducido.³¹ Además, un gran número de teratógenos humanos se usan como tratamiento en mujeres en edad gestacional, y la exposición a estos medicamentos durante el periodo de carcinogénesis incrementa el riesgo de defectos cardíacos al nacimiento. Se incluyen anticonvulsivantes, litio, IECAs (defectos del septo atrial y persistencia del conducto arterioso), ácido retinoico (anomalías del arco aórtico), inhibidores selectivos de la reconversión de serotonina (obstrucción del tracto de salida del ventrículo) y AINEs (cierre prematuro del conducto arterioso).³¹

DEFECTOS ABDOMINALES

Los defectos de la pared abdominal son malformaciones congénitas que se caracterizan de otras por sus manifestaciones anatómicas únicas. Las formas clínicas más comunes de defectos de la pared abdominal incluyen a la gastrosquisis, onfalocele y hernia del cordón umbilical.²⁵

La gastrosquisis es un defecto abdominal central en el cual los músculos rectos del abdomen se encuentran enteramente intactos y normales. Esta caracterizado por la evisceración de los órganos abdominales a través de una pequeña abertura de la pared usualmente presente del lado derecho de la cicatriz umbilical. La gastrosquisis siempre

incluye herniación del intestino delgado, y también puede incluir al estómago, colon e incluso gónadas. La prevalencia de malformaciones asociadas es menor en comparación con onfalocele y el pronóstico de supervivencia posterior a la reparación quirúrgica es mejor. La incidencia de gastrosquisis se encuentra en rangos de 2 a 3 en 10 mil nacidos vivos.²⁵ El defecto ocurre mayormente entre la quinta y octava semana de gestación.²⁹

En países desarrollados, el diagnóstico prenatal permite una detección del 90% de los casos de gastrosquisis alrededor del segundo trimestre de la gestación, usualmente se detecta por ultrasonido. Un monitoreo regular del feto con gastrosquisis ayuda a definir el tamaño del defecto, la cantidad de líquido amniótico y el crecimiento fetal. El diagnóstico prenatal de gastrosquisis simple o compleja es importante para establecer el pronóstico fetal.²⁸ Cuando se realiza diagnóstico prenatal de gastrosquisis, se debe realizar referencia de la paciente a un hospital con la capacidad de proveer tratamiento quirúrgico al recién nacido, así como cuidados intensivos.²⁶

La supervivencia posterior al nacimiento de un paciente con gastrosquisis simple supera el 90%.²⁶ Casos de gastrosquisis compleja (atresia intestinal, necrosis o perforación) están asociados con una peor tasa de supervivencia, del 70-80%. Estos pacientes requieren hospitalizaciones prolongadas generalmente en cuidados intensivos, nutrición parenteral, y cuentan con riesgo para complicaciones mayores como sepsis, obstrucción intestinal y necrosis.²⁸ Estudios realizados en los estados unidos usando bases de datos nacionales concluyen en que la presencia de anomalías congénitas asociadas y síndrome de intestino corto son los principales determinantes para la mortalidad. También las anomalías congénitas de la circulación o anomalías congénitas pulmonares, así como factores modificables como la longitud del intestino resecaado o el desarrollo de sepsis.³⁰

La etiología específica de la gastrosquisis continúa siendo desconocida, sin embargo, la evidencia reciente sugiere la interacción entre múltiples factores de riesgo maternos.²⁶ Algunos estudios han intentado verificar la incidencia de este defecto en asociación con edad materna temprana, bajo estatus socioeconómico, abuso de sustancias ilícitas y asociación con enfermedades autoinmunes.²⁷

El onfalocele es un amplio defecto de la pared abdominal, 4 cm o más, en el cual los músculos rectos, presentes y normales, se insertan muy separados y no se encuentran en la línea media bajo el apéndice xifoides. Los órganos que protruyen a través de la base del cordón umbilical dentro de un saco membranoso. Esta delgada membrana que contiene dichos órganos consiste en peritoneo y gelatina de Wharton. La presencia de esta membrana es lo que diferencia este defecto de la gastrosquisis. El onfalocele normalmente contiene intestino delgado e hígado, sin embargo, vejiga, hígado, bazo, estómago, útero y ovarios también pueden estar presentes en el defecto. El onfalocele se puede presentar como un defecto aislado, pero esta frecuentemente asociado a con otras anomalías congénitas.²⁵ Por último, la hernia de cordón umbilical se distingue por una pequeña apertura por la cual sólo protruye intestino delgado dentro de un saco trasluciente.²⁵

FACTORES DE RIESGO

Un teratógeno es un agente que causa o produce alteraciones congénitas. Aunque generalmente el término se aplica a causas ambientales (medicamentos o drogas, químicos, virus), genes erráticos o anormalidades cromosómicas también pueden ser teratogénicos.²⁰

Alteraciones genéticas.

Años después de que en 1956 se estableciera que normalmente hay 46 cromosomas humanos, varios análisis en niños y adultos con malformaciones congénitas demostraron anormalidades cromosómicas. El síndrome de Down, descrito por primera vez en 1866 y posteriormente demostrado en 1959 que se trataba de una anormalidad cromosómica, trisomía 21. Otras anormalidades que se demostró en aquellos años que se trataban de alteraciones cromosómicas fueron el síndrome Turner, primeramente descrito en 1938 y en 1959 establecido como 45 X0; síndrome Klinefelter, descrito en 1942, cromosomas 47 XXY; síndrome Edwards o trisomía 18 descrito en 1960; síndrome Patau o trisomía 13 descrito en 1960. Otros síndromes secundarios a alteraciones cromosómicas fueron descritos en la segunda mitad del siglo XX, como el síndrome Treacher Collins, síndrome Apert, síndrome Crouzon, síndrome Beckwith Wiedemann, etcétera.²⁰

Defectos de nacimiento relacionados con el alcohol

Existe una amplia gama de defectos al nacimiento que resultan de la exposición prenatal al alcohol, incluyendo anormalidades cerebrales, disfunciones del sistema nervioso central, anormalidades en diversos órganos y sistemas, así como deficiencias en el crecimiento.¹⁵

La exposición prenatal al alcohol continúa siendo la principal causa prevenible de defectos de nacimiento. Se estima que 5% a 10% de los embarazos en todo el mundo están actualmente en riesgo de defectos de nacimiento relacionados con el alcohol. Los efectos del alcohol incluyen defectos de nacimiento y severo retraso debido al síndrome de alcoholismo fetal. También contribuye al parto prematuro, y muerte fetal. Las células del sistema nervioso son particularmente sensibles a los efectos del alcohol; por lo tanto, la exposición prenatal puede resultar en alteraciones neurocognitivas significativas que incluyen déficit de atención y problemas intelectuales.¹²

La resonancia magnética utilizada para examinar estructuras y regiones del cerebro ha demostrado la presencia de anomalías cerebrales asociadas con la exposición in útero al alcohol. Los hallazgos típicos son que los individuos presentan un volumen cerebral menor, incluyendo menor volumen de sustancia blanca y gris. Lo más común son malformaciones en el cuerpo caloso. La resonancia magnética demuestra completa o parcial agenesia del cuerpo caloso.¹⁵

La exposición in útero al alcohol también se asocia a malformaciones cardíacas, las cuales principalmente son alteraciones troncales, es decir, malformaciones en el tracto de salida del corazón hacia el tronco arterioso. Además, la exposición in útero al alcohol se asocia también con trasposición de grandes vasos, lo que ocasiona que la aorta y la arteria pulmonar se encuentran invertidas, como consecuencia, estas estructuras están conectadas a la cámara incorrecta, la aorta se encuentra conectada al ventrículo derecho y la arteria pulmonar al izquierdo, causando que la sangre oxigenada retorne a los pulmonar y llevando sangre desoxigenada al resto del cuerpo. También se describen defectos en riñones, hígado y tracto gastrointestinal asociados a la exposición in útero a alcohol. Las anomalías renales consisten en hipoplasia renal o agenesias, así como presencia de hidronefrosis. El hígado causa hiperbilirrubinemia, que es una sobreproducción de bilirrubina, lo que se manifiesta como ictericia.¹⁵

Uso de drogas ilícitas en el embarazo

El abuso de sustancias en el embarazo es un problema multifacético que se ha relacionado con una variedad de desarrollo defectos y malos resultados obstétricos. A pesar de existir evidencia sobre estas complicaciones perjudiciales, la exposición prenatal a sustancias ilícitas está aumentando en Estados Unidos. En 2004, el censo nacional de EE. UU la encuesta encontró que el 10% de las mujeres entre las edades de 15 y 44 años informaron usaron drogas durante el embarazo. Las siguientes tasas de abuso de sustancias se informaron entre mujeres en este grupo: cualquier uso de drogas ilícitas (4.6%), consumo de cannabis (3.6%) y cocaína (0.3%). Los efectos de las sustancias comúnmente abusadas incluyendo opiáceos, benzodiazepinas, estimulantes, y el cannabis se discuten en las siguientes secciones.¹²

Opioides

La prevalencia del uso de opiáceos en el embarazo ha aumentado significativamente en los últimos años. Entre 1992 y 2012, la proporción de mujeres embarazadas que admitieron abuso del tratamiento por opiáceos recetados aumentó del 2% al 28%. Como resultado del aumento del uso de opiáceos entre mujeres embarazadas, ha habido un aumento sustancial en el síndrome de abstinencia neonatal, que tenía una tasa de 5,8 por 1000 nacimientos hospitalarios en 2012. Entre 2000 y 2012, la incidencia de neonatos afectados por este síndrome se ha triplicado. Aunque el síndrome de abstinencia neonatal es un problema creciente, y los opiáceos en el embarazo se asocia con numerosos resultados obstétricos adversos, no se ha asociado con cualquier patrón consistente de defectos de nacimiento.¹²

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas se recetan comúnmente para manejo de la ansiedad y han sido ampliamente estudiados para efectos teratogénicos. El uso materno de benzodiazepinas resulta en exposición al feto ya que cruzan fácilmente la barrera placentaria. Durante el primer trimestre, exposición a benzodiazepinas se ha relacionado con el desarrollo del paladar hendido. Sin embargo, no hay estudios que asocian definitivamente.¹²

Estimulantes

Los estimulantes, incluyendo cocaína y metanfetaminas, bloquean la recaptación de monoaminas en el sistema nervioso, aumentando los niveles de norepinefrina, dopamina, y serotonina. Los efectos vasoconstrictores de la noradrenalina en vasos uterinos resultan en hipoxia fetal e hipoperfusión de tejidos fetales, que se asocia con restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacer y complicaciones obstétricas, incluyendo aborto espontáneo, desprendimiento placentario y muerte fetal. En cuanto a defectos de nacimiento, no se ha estudiado ampliamente el uso de anfetaminas durante el embarazo, pero los informes de casos han sugerido que defectos cardíacos, gastrosquisis, atresia del intestino delgado, y labio paladar hendido pueden estar asociados con uso anfetaminas en el embarazo.¹²

Marihuana

La prevalencia del consumo de marihuana en mujeres embarazadas oscila entre 3% y 16%. Al igual que con otras sustancias ilícitas, el THC, el ingrediente activo de la marihuana, cruza fácilmente la barrera placentaria. Hay un informe de aumento de la tasa de anencefalia asociada con el consumo de cannabis, especialmente durante el desarrollo del tubo neural en el primer mes después concepción, aunque este hallazgo no se ha duplicado en todos los estudios sobre marihuana. La marihuana suele mezclarse con otras sustancias ilícitas, por lo que las mujeres sin saberlo, pueden estar expuesto a más sustancias teratogénicas.¹²

Tabaquismo

La prevalencia del tabaquismo durante el embarazo se asocia con numerosos resultados adversos maternos, fetales y neonatales. Fumar cigarrillos es posiblemente el factor de riesgo modificable más importante durante el embarazo. Según datos del certificado de nacimiento de EE.UU. en 2014, 10.9% de las mujeres informaron fumar durante los 3 meses previos al embarazo. De esas mujeres, el 75% continuó fumando durante embarazo. A pesar de estar bien documentados los riesgos para la salud asociados con fumar cigarrillos durante y fuera del embarazo, la tasa de tabaquismo durante el embarazo está disminuyendo muy lentamente a una tasa de 0.1% anualmente. Aunque es difícil aislar el efecto fisiopatológico de exposición fetal al humo del cigarrillo, parece haber un mayor riesgo de malformaciones congénitas específicas entre infantes nacidos de fumadores. Fumar cigarrillos durante el embarazo está asociado con el desarrollo de hendidura labio (con o sin paladar hendido), gastrosquisis, atresia anal, defectos transversales de reducción de extremidades, defectos cardíacos, anomalías digitales e hipoplasia renal bilateral o agenesia. Los efectos del tabaquismo son multifactoriales y probablemente se confunden por duración, cantidad, edad materna, susceptibilidad genética y edad gestacional en la exposición.¹²

Diabetes mellitus

La incidencia de diabetes mellitus se ha ido incrementando desde las últimas décadas. Se estima que aproximadamente 7.3 billones de adultos se ven afectados por la diabetes

mellitus alrededor del mundo, y se estima que se alcanzarán los 9 billones para el año 2040. Dentro de esto, 129.4 millones de mujeres entre los 20 y los 40 años están diagnosticadas con diabetes mellitus y la prevalencia global de recién nacidos de madres afectadas con diabetes es de 20.9 millones. El principal teratógeno en todos los embarazos afectados con diabetes mellitus es la hiperglicemia.¹⁷ La diabetes complica aproximadamente del 3% al 10% de embarazos, con un 20% de mujeres que tienen diabetes pregestacional (1% de todas las mujeres embarazadas) y el otro 80% con diabetes gestacional. Con la tasa creciente de obesidad, es probable que más mujeres en edad fértil desarrollen diabetes.¹²

Muchos estudios indican que la falta de control glucémico preconcepcional evidenciada por la elevación en suero de la hemoglobina glucosilada por encima de 8.5% en el primer trimestre se asocia con un incremento en la aparición de defectos congénitos, mientras que con un estricto control antes de la concepción y durante el embarazo se reduce el riesgo a un nivel comparable con la población no diabética.³¹

La diabetes mellitus se clasifica dentro de tres grupos principales: (1) diabetes preexistente o tipo 1, que se caracteriza por una deficiente producción de insulina. (2) Tipo 2, que deriva del uso inapropiado de la insulina producida por el cuerpo y mayormente asociada a obesidad y (3) diabetes gestacional, una condición transitoria que aparece durante el embarazo y comúnmente se diagnostica durante el segundo o tercer trimestre.¹⁷

El incremento de la prevalencia de obesidad indica que la proporción de embarazos complicados con diabetes tipo 2 y diabetes gestacional continua en ascenso. La diabetes tipo 2, caracterizada con la presencia de hiperglucemia antes de la concepción y durante el primer trimestre se asocia con embriopatía diabética en el desarrollo fetal, lo que afecta el corazón, grandes vasos y el tipo neural.¹⁷ A diferencia de la mayoría de los teratógenos que se asocian al daño de algún órgano en específico, la diabetes pregestacional está asociada con defectos que abarcan múltiples órganos y sistemas, incluyendo el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, sistema renal, gastrointestinal, esquelético, entre otros. Se cree que los desórdenes metabólicos asociados con la hiperglicemia llevan a estas alteraciones durante la embiogénesis.¹⁶

Los valores de hemoglobina A1c materna se correlacionan con el nivel de riesgo. Los valores de menos del 7% se transmiten de forma mínima el riesgo de anomalías. Valores entre 7% y 8.5% confieren un riesgo de 5%, y valores mayores que 10% confiere un riesgo del 22% de anomalías congénitas. Al menos el 50% de las anomalías afectan el sistema nervioso central o sistema cardiovascular.¹²

Edad materna avanzada

Las mujeres están entrando en la maternidad cada vez más tarde. Actualmente, aproximadamente el 10% de los embarazos en los Estados Unidos pertenecen a mujeres mayores de 35 años. Varios factores son responsables de los aumentos en la edad materna promedio. Los embarazos en edad materna avanzada están asociados complicaciones obstétricas, maternas y fetales. Una cohesión cromosómica debilitada debido al envejecimiento de los oocitos resulta en mecanismos para desarrollo de aneuploidias. Las anomalías cromosómicas resultan en una mayor probabilidad de infertilidad, abortos espontáneos y defectos de nacimiento. A la edad 40 años, se encuentra una anomalía cromosómica en cada 50 nacimientos. Las anomalías cromosómicas más comunes asociados con edad materna avanzada son las trisomías 21, 18 y 13 y anomalías cromosómicas sexuales. El Síndrome de Down ocurre en 1 de cada 400 mujeres a la edad de 35 años, 1 de cada 105 a los 40 años y 1 de cada 12 a los 45 años.¹²

Edad paterna avanzada

La edad paterna avanzada se asocia con un aumento en mutaciones genéticas esporádicas para afecciones autosómicas dominantes incluyendo acondroplasia, síndromes de Crouzon, Pfeiffer y Marfan. Estas mutaciones potencialmente pueden dar lugar a anomalías congénitas asociadas. La edad paterna se asoció con un aumento leve riesgo de los siguientes defectos de nacimiento: fístula/atresia traqueoesofágica y trisomía 21.¹²

Deficiencia de ácido fólico

El ácido fólico es un nutriente esencial que se requiere para la correcta replicación del ADN. Los requerimientos de ácido fólico se incrementan durante el embarazo porque también se requiere de este para el crecimiento y desarrollo del feto. La insuficiencia de

ácido fólico se asocia con alteraciones en la madre (anemia, neuropatía periférica) y en el feto (malformaciones congénitas).¹¹

Los defectos del tubo neural son defectos potencialmente prevenibles, que afectan a 1 de cada 1000 embarazos. Los dos defectos del tubo neural más comunes, anencefalia y espina bífida, son ambas el resultado del desarrollo neuronal inapropiado dentro los primeros 28 días después de la concepción. La anencefalia, que es fatal, es el cierre inadecuado de la parte anterior del tubo neural y su resultado es un cráneo abierto. En contraste, niños con espina bífida, la fusión incompleta de la parte posterior del tubo neural que resulta en médula espinal y nervios expuestos, puede vivir bien hasta la edad adulta.¹²

Aunque la etiología exacta de los defectos del tubo neural sigue sin estar clara (al menos el 90% de los defectos del tubo neural ocurren sin antecedentes) tanto la genética como la dieta prenatal se han identificado como factores contribuyentes. Los estudios han demostrado que la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el embarazo disminuyó la prevalencia de defectos del tubo neural. El folato es una coenzima necesaria en la síntesis de ADN. Durante el desarrollo fetal, las células se están generalizando y división constante para sostener la evolución del embrión en crecimiento.¹²

Dada la importancia del ácido fólico en el desarrollo fetal adecuado, la salud pública de los Estados Unidos emitió una recomendación en 1992 que todas las mujeres en edad fértil capaces de quedar embarazadas suplementaran su dieta diaria con 0.4 mg de fólico ácido. Sin embargo, un estudio de 1998 encontró que solo el 29% de las mujeres seguían esta directriz. Por lo tanto, el Mandato de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) fue fortificar con ácido fólico los alimentos. Desde este mandato de la FDA, Se ha observado una reducción del 19% en la prevalencia de nacimientos de con defectos del tubo neural en los Estados Unidos. Los estudios también han demostrado que al tomar un multivitamínico diario que contiene ácido fólico antes de la concepción y durante todo el embarazo, las mujeres tuvieron una disminución del 25% al 50% en el riesgo de tener hijos con una hendidura orofacial.¹²

Desde mediados de los años noventa, diversos gobiernos y organizaciones de salud alrededor del mundo han ejecutado diversas políticas para incrementar la ingesta diaria de

ácido fólico antes y durante el embarazo con la finalidad de reducir el riesgo de tener un bebé con defectos del tubo neural.¹⁰ Las mujeres embarazadas y las que planean embarazarse deben ser informadas de la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y hasta la semana 12 de gestación (reduce el riesgo de tener un bebé con defecto del tubo neural). La dosis recomendada es de 400 microgramos día.⁶

En un estudio internacional organizado en Reino unido, mujeres con historial de fetos afectados con defectos del tubo neural se sugirió que la ingesta de suplementos con ácido fólico previene el 72% de las recurrencias.²² La suplementación con ácido fólico debe ser iniciada 4 semanas antes hasta 12 semanas después de la fecundación reduce el riesgo de malformaciones mayores en fetos.²⁴

Exposición a medicamentos

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los IECA captopril y enalapril causan disfunción neonatal severa, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, contracturas y anuria neonatal de larga duración. Un estudio más reciente de 2006 al examinó la asociación entre exposición en el primer trimestre a IECA y Malformaciones congénitas mayores. Los infantes expuestos tenían un mayor riesgo de malformaciones congénitas mayores principalmente debido a defectos del sistema cardiovascular, renal y nervioso central. Los defectos cardíacos incluyeron comunicación interauricular, conducto arterioso permeable, comunicación interventricular y estenosis pulmonar.¹²

Antagonistas de ácido fólico

Los antagonistas del ácido fólico han estado implicados en aumentar el riesgo de DTN, así como otras anomalías congénitas. Ellos caen en 2 categorías, inhibidores de dihidrofolato reductasa, y medicamentos que afectan otros aspectos en el metabolismo del folato (antiepilépticos). Los inhibidores de la dihidrofolato reductasa incluyen metotrexate, aminopterina, metotrexato, pirimetamina, triamtereno y trimetoprim. El grupo de los antiepilépticos incluye carbamazepina, fenobarbital, y fenitoína. Los DTN aumentaron 4

veces después de la exposición a trimetoprima y 6 veces después de la exposición a carbamazepina.¹²

Antiepilépticos/ Anticonvulsivantes

Además de los antagonistas del ácido fólico, otros antiepilépticos se han relacionado con defectos de nacimiento, incluidos valproato de sodio. Hay estudios más limitados disponibles en las drogas más nuevas topiramato y levetiracetam. La combinación de malformaciones mayores, restricción de crecimiento, e hipoplasia de la cara media y los dedos es conocida como embriopatía anticonvulsiva. Esta constelación de anomalías se asocia con anticonvulsivos usados para tratamiento de epilepsia y es uno de las presentaciones comunes en lactantes expuestos a anticonvulsivos en el útero. Una multitud de malformaciones se describen en la literatura, pero las principales malformaciones observadas en lactantes expuestos a los antiepilépticos afectan en gran medida al nervio central y sistemas cardiovasculares y también incluyen defectos orales.¹²

Estatinas

Como la prevalencia de hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión y obesidad aumenta, las estatinas se recetan más frecuentemente a mujeres en edad reproductiva. Las estatinas son una categoría X medicación en el embarazo basada en datos de animales mostrando efectos teratogénicos. Como resultado, pocos estudios han evaluado los efectos adversos del feto causados por estos medicamentos. Los datos disponibles provienen de pequeños estudios de cohortes e informes de casos. Defectos de las extremidades y defectos del sistema nervioso central, incluidos holoprosencefalia se informó entre una serie de 52 casos de exposición a estatinas en 2004. Se necesitan estudios más grandes antes de considerar las estatinas seguras en el embarazo y recomendaciones actuales deben discontinuar su uso antes de la concepción.¹²

Antibióticos

Los antibióticos son el medicamento más comúnmente prescrito durante el embarazo. A pesar de que muchas penicilinas y sus derivados son considerados seguros durante el embarazo, existen datos sobre riesgos potenciales sobre otros medicamentos que también

son comúnmente usados. La eritromicina se encuentra en controversia por su posible asociación al incremento de malformaciones congénitas cardíacas.¹³

Medicamentos antitiroideos

EL hipertiroidismo en mujeres embarazadas debe ser adecuadamente tratado para prevenir complicaciones maternas y fetales. El tratamiento de elección durante el embarazo son los fármacos antitiroideos. Desde el año de 1970, un alto número de reportes de casos describen malformaciones similares en niños nacidos de madres que estuvieron en tratamiento con metimazol o carbimazol en etapas tempranas del embarazo. EL uso de propiltiuracilo se ha asociado con una prevalencia alta de malformaciones en cara y cuello, así como malformaciones del sistema genitourinario. La última revisión de la guía de práctica clínica de la Asociación Americana de Tiroides recomienda el uso de propiltiuracilo en el embarazo temprano, pero también señala la posibilidad del retiro del tratamiento farmacológico en pacientes apropiadamente seleccionados. Muchos aspectos clínicos se mantienen desconocidos y se necesitan muchos más estudios acerca de la asociación del uso de drogas antitiroideas en el embarazo temprano y la aparición de defectos al nacimiento.¹⁴

CONTROL PRENATAL

El mecanismo de producción de una anomalía del desarrollo puede ser preconcepcional o postconcepcional. En el primer caso, el defecto está en el gameto materno, paterno o de ambos, resultando un huevo defectuoso. En el segundo la causa que lo provoca, actúa en cualquier momento después de la fecundación. Si es durante el período embrionario, se produce una embriopatía. Si afecta a un embrión que provenía de un huevo normal, resulta una malformación. Si actúa en el período fetal, se produce o una deformación o una disrupción, según sea su mecanismo de acción.¹⁸

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

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

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

Postnatal: Es la prevención terciaria, y está destinada a corregir el defecto o tratar sus complicaciones, procurando la sobrevivencia, ofreciendo una mejor calidad de vida.¹⁸

La OMS establece que las mujeres embarazadas deben asistir como mínimo a 5 consultas de atención prenatal. La primera consulta, debe ser lo más temprano posible (primer trimestre del embarazo), preferentemente antes de las doce semanas, y debe enfocarse a descartar y tratar padecimientos subyacentes. Se identificará a las mujeres con riesgo alto de resultados adversos del embarazo (diabetes mellitus, hipertensión arterial, preeclampsia, síndrome de Down, nefropatías, enfermedades de la colágena, etc.). Se realizará envío de pacientes con factores de riesgo para Síndrome de Down a segundo nivel para tamiz. Una segunda consulta se recomienda alrededor de las 16 semanas, las mujeres que cursen con embarazo complicado o factores de alto riesgo para resultados adversos enviarlas a segundo nivel de atención médica, las pacientes restantes continuar su control con el médico familiar. Entre las 18 y 20 semanas debe realizarse un ultrasonido para detectar anomalías estructurales.⁶

El protocolo de atención durante la gestación incluye la realización de 3 ecografías repartidas durante el primer, segundo y tercer trimestre.³⁴ El ultrasonido realizado durante el embarazo puede identificar una malformación congénita del producto, lo que hace necesario mejorar la atención perinatal.² El uso rutinario de la ecografía prenatal se ha estandarizado con el objeto de hacer un enfoque para asegurar la salud del embrión o feto, estableciendo la edad gestacional, verificando si el embrión o feto está vivo, detectando anomalías congénitas, identificando embarazos múltiples, crecimiento fetal trastornos y alteraciones placentarias. Con el desarrollo de equipos de ultrasonido y resonancia magnética, así como el desarrollo de software para manipular e interpretar imágenes, y la capacitación de los especialistas en imagenología y medicina materno fetal, el 100% de los defectos anatómicos pueden ser diagnosticados antes del nacimiento. Con un diagnóstico prenatal de anomalías, el pronóstico mejora para los recién nacidos afectados, y permite intervenciones en el útero y preparación del equipo de neonatología de antemano para cuidar al recién nacido y preparar a la familia con respecto a su nuevo miembro con necesidades especiales. Además, permite la opción voluntaria del aborto en casos incompatibles con vida en aquellos países donde el aborto este regulado.¹⁹

Porcentaje de anomalías fetales detectadas por tamiz de ultrasonido en el segundo trimestre:⁶

Sistema Nervioso Central 76%

Vías Urinarias 67%

Pulmonares 50%

Gastrointestinales 42%

Oseas 24%

Cardiacas 17%⁶

En 1990 Nicholaides introdujo el método para medir la translucencia nucal por ultrasonido en el 1er trimestre de edad gestacional para la detección de la trisomía 21. Se ha establecido la translucencia nucal aumentada, mayor del 95 percentil como riesgo de anomalías cromosómicas. En el año 2001 se encontró que en el 60-70 % de los fetos con trisomía 21 el hueso nasal no es visible mediante ultrasonografía entre las semanas 11.3 y 13.6; y que el examen del mismo puede incrementar la tasa de detección del síndrome Down a más del

95%. Otras malformaciones como el onfalocele, la mega vejiga, la ectasia renal, la arteria umbilical única, y los quistes del plexo coroideo, son más frecuentes en fetos con anomalías cromosómicas que en fetos normales.³⁵

Aunque no se recomienda el estudio rutinario de los marcadores de cromosomopatía, en el caso de que durante la exploración anatómica (20-22 semanas) se detecte alguno de los siguientes marcadores, se realizará la búsqueda dirigida del resto de marcadores con objeto de reevaluar el riesgo previo de síndrome de Down, calculado mediante el cribado de primer o segundo trimestre o por la edad materna en caso de no disponer del cribado. Los marcadores a tener en cuenta son:³⁴

- Ventriculomegalia
- Pliegue nucal
- Longitud femoral
- Longitud humeral
- Foco hiperecogénico intracardíaco
- Ectasia piélica
- Hueso nasal hipoplásico o ausente
- Intestino ecogénico: ecogenicidad superior al hueso.³⁴

MARCADORES BIOQUIMICOS

Con la observación de la disminución de alfa-feto proteína en sangre materna en los embarazos de fetos con síndrome de Down (SD) se inició la era del tamizaje bioquímico y con ella la posibilidad de individualizar el riesgo de alteraciones cromosómicas fetales aplicable a mujeres de todos los rangos de edad.³⁶

La AFP es la proteína más abundante en el feto y es análoga a la albúmina en el adulto. Es sintetizada sucesivamente en el saco vitelino y el hígado fetal. Los genes que codifican para su síntesis se localizan en el brazo largo del cromosoma 4. Su producción máxima se alcanza entre las 13-14 semanas de gestación (concentración en sangre fetal 2-3 g/L). La AFP es normalmente secretada hacia el líquido amniótico, donde su concentración alcanza 1% de los valores en sangre fetal. Además, atraviesa la barrera placentaria por lo que también puede medirse en sangre materna. Diversas condiciones patológicas como los

defectos abiertos del tubo neural, onfalocele, gastrosquisis, bandas amnióticas, desprendimiento de placenta y hemorragias fetomaternas, así como la realización de procedimientos invasivos, entre ellos la amniocentesis, la cordocentesis y la biopsia de vellosidades coriales, aumentan la concentración de AFP sérica materna. Valores bajos de la concentración materna de AFP (0.5-0.8mmmo) se asocian a la presencia de alteraciones cromosómicas fetales; por lo que ante la presencia de valores anormales de AFP, se debe realizar una valoración completa de la madre y del feto. La asociación de AFP con alteraciones cromosómicas fetales fue descrita inicialmente en 1984, además se propuso un método para calcular el riesgo fetal de síndrome de Down (SD), combinando los valores séricos maternos de AFP con el riesgo basado en la edad materna.³⁶

La gonadotropina coriónica (hCG) es una glucoproteína compuesta por una subunidad alfa de 92 aminoácidos idéntica a la de las hormonas LH, FSH, TSH y ACTH, y por una subunidad beta de 145 aminoácidos, única de esta hormona y por ende la que le confiere su especificidad biológica. Esta glucoproteína es sintetizada fundamentalmente por el sincitiotrofoblasto; sin embargo, otros tejidos como el hepático y el renal fetal, la hipófisis y los tumores de células germinales también la producen. La utilidad de esta hormona en la detección de alteraciones cromosómicas fetales fue puesta de manifiesto en 1987, cuando Bogart y cols al reportar su elevación en sangre materna en embarazos con fetos con síndrome de Down, sugirieron que su medición podía detectar hasta 76%. Desde entonces hGC se ha asociado a AFP en la identificación de alteraciones cromosómicas fetales, constituyendo la prueba doble o doble marcador. En el año de 1989, Petrocik y cols. mencionaron que la determinación de la subunidad beta (hGC-B) podría incrementar aún más la tasa de detección que tenía la molécula completa, lo cual fue confirmado un año más tarde por Macri y cols quienes alcanzaron una tasa de detección para alteraciones cromosómicas fetales de hasta 80%.³⁶

El estriol (E3) es un estrógeno sintetizado por la placenta a partir del 16-hidroxisulfato de dehidroepiandrosterona (16-OH-DHEAS) de origen fetal. Aproximadamente 90% del E3 pasa a la circulación materna, donde se puede detectar desde la semana nueve de gestación a una concentración aproximada de 0.05 ng/mL, y aumenta progresivamente hasta alcanzar

10 a 30 ng/mL al término del embarazo. El E3 tiene una vida media de 20 a 30 minutos. Al llegar al hígado materno es conjugado a través de una glucoroniltransferasa para aumentar su solubilidad, permitiendo su eliminación con la orina y la bilis. En plasma materno, E3 se encuentra en 91% en su forma conjugada y sólo en 9% en forma no conjugada (E3nc). La reducción en los valores de E3 nc se asocia a deficiencia de sulfatasa placentaria, anencefalia, enfermedad hipertensiva del embarazo, restricción en el crecimiento intrauterino, muerte fetal y síndrome de Down. Es recomendable, por lo tanto, realizar una valoración integral del embarazo en presencia de niveles inexplicablemente bajos de E3nc en el segundo y tercer trimestres. La asociación entre niveles bajos de E3nc y alteraciones cromosómicas fue descrita originalmente por Canick y cols. en 1988. En ese mismo año, Wald y cols. informaron que los niveles de E3nc eran independientes de los valores de AFP, lo que permitía combinarlos junto con hCG y la edad materna como método de selección de fetos con alteraciones cromosómicas, en el segundo trimestre del embarazo. Esto dio origen a la llamada prueba triple.³⁶

Las inhibinas, junto con las activinas, son hormonas glucoproteicas pertenecientes al grupo de los factores transformadores del crecimiento tipo beta. En el embarazo, la Inh-A es producida inicialmente por el cuerpo lúteo y a partir de la semana ocho por el trofoblasto y en menor cantidad por las membranas fetales. La inhibina-B en el segundo trimestre no es producida por la placenta, sino en escasas cantidades en las membranas y tejidos fetales, pero actúa localmente, sin pasar a la circulación materna y por esto no es útil en el diagnóstico prenatal. Durante el embarazo, los valores séricos maternos de Inh-A presentan dos fases de máxima concentración: la primera, en el primer trimestre en las 8-10 semanas de gestación con valores aproximados de 1.76 µg/ L; y la segunda, a las 36-37 semanas de 5.68 µg/L, disminuyendo radicalmente después del parto. Entre los años 1995 y 1996 se desarrollaron nuevos métodos de laboratorio capaces de detectar específicamente a la inhibina A, a la inhibina B y a sus subunidades, entre ellos la prueba de ELISA y estos métodos fueron nuevamente aplicados para detección de cromosopatías. Se determinó que la inhibina A era la molécula más efectiva para discriminar estos casos, seguida por la inhibina total; concluyendo además que esta molécula podía ser tan buen marcador como la hGC, el marcador que, aislado, era el más efectivo hasta ese momento. Distintos estudios

han reportado para la inhibina A tasas de detección de 37, 62 y 70%, cuando se utiliza como marcador individual. Valores aumentados de Inh-A en sangre materna en el segundo trimestre del embarazo se asocian con el desarrollo de restricción del crecimiento fetal, la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo y la enfermedad trofoblástica gestacional.³⁶

La proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), en el embarazo es producida por la placenta y la decidua y secretada al compartimento materno. La disminución sérica materna de PAPP-A en el primer trimestre del embarazo se asocia a muerte fetal, parto pretérmino y restricción en el crecimiento, diabetes. Altos niveles de PAPP-A se asocian a la aparición de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo. PAPP-A es el principal marcador de alteraciones cromosómicas en el primer trimestre del embarazo. Al combinar la medición de la translucencia nuchal, PPAE-A, hCG-B y edad materna, se ha informado de una tasa de detección mayor a 80% de casos con síndrome de Down y 62% para anomalías de los cromosomas sexuales.³⁶

PRUEBAS COMBINADAS PARA DIAGNÓSTICO PRENATAL

Prueba doble en el primer trimestre del embarazo

En el primer trimestre la fracción beta de gonadotropina coriónica humana (hCG-B) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) (doble marcador) son los mejores marcadores séricos maternos para la selección de fetos con alteraciones cromosómicas. Utilizando únicamente PAPP-A, la tasa de detección es de 40%. En conjunto con la edad materna, la sensibilidad aumenta hasta 50% y agregando hCG-B a 60%. En fetos con síndrome de Down, hCG-B se encuentra elevada y PPAE-A reducida; en T-13 y T-18, ambas se encuentran disminuidas. Al combinar marcadores independientes (translucencia nuchal y tamizaje bioquímico) se alcanza una sensibilidad mayor a 85% con 5% de procedimientos invasivos.³⁶

Prueba doble y triple en el segundo trimestre del embarazo

La determinación de hCG y AFP en sangre materna ha constituido la llamada prueba doble del segundo trimestre para la identificación de alteraciones cromosómicas, la cual ha mostrado una tasa de detección de 58-65%. Los niveles de E3nc en plasma materno, eran independientes de AFP y hCG, lo que permitía combinarlos para formar la prueba triple o triple test. Se reporta una tasa de detección de 60% en mujeres menores de 35 años. Desde entonces, diversos estudios han confirmado la utilidad de la prueba triple en la identificación de fetos con síndrome de Down.³⁶

Prueba triple en mujeres embarazadas mayores de 35 años

En este grupo de mujeres la prueba triple ofrece una tasa de detección de 90%. El mayor beneficio al aplicarlo en este grupo es la reducción del costo por procedimientos invasivos y en el número de pérdidas fetales relacionadas con el procedimiento. Haddow y cols. sugieren que la prueba triple es una opción viable para mujeres de 35 años o más, que no quieren someterse de inicio a una amniocentesis diagnóstica.³⁶

Prueba cuádruple

En vista de los buenos resultados obtenidos con la medición de Inh-A con el método de ELISA, se ha sugerido incorporarla a la prueba triple como método rutinario de diagnóstico prenatal. Wald y cols. observaron un aumento en la tasa de detección del 59% al 70% cuando se utilizó la prueba cuádruple. Los autores sugieren que la prueba cuádruple representa un progreso sobre la ya difundida prueba triple. Uno de los argumentos más fuertes en contra de incluir a la Inh-A al triple marcador es que se duplica el costo. Sin embargo, hay autores que señalan que el beneficio de detectar más fetos con síndrome de Down se refleja en una disminución total de los costos a corto (menor número de procedimientos invasivos) y a largo plazo (menor número de niños nacidos con síndrome Down).³⁶

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los defectos al nacimiento, son alteraciones estructurales y funcionales que ocurren durante la vida intrauterina, influyendo de manera importante en la morbilidad y mortalidad infantil. La Organización Mundial de la Salud estima que, a nivel internacional, ocurren anualmente 210,358 muertes por malformaciones congénitas durante los primeros 28 días de vida.

Según la literatura actual, dos de cada cien de todos los recién nacidos tienen una malformación mayor y que cerca del 9% de estos mueren en la etapa perinatal. Estas malformaciones congénitas son un problema de salud pública ya que representan un incremento en la mortalidad infantil, así como enfermedades crónicas y discapacidad. También, dichas alteraciones no sólo afectan al individuo, sino también a su familia y a la sociedad.

Es importante mencionar, que estas alteraciones pueden y deben identificarse en la etapa prenatal, al nacimiento o en la vida tardía, por lo cual es imperativo el adecuado control prenatal de la mujer embarazada, sobre todo si presenta factores de riesgo para tener hijos con alteraciones congénitas. En la actualidad contamos con el uso del ultrasonido, pruebas serológicas, y muchos otros medios para realizar una detección oportuna de estas malformaciones y poder ofrecer a los padres alternativas de tratamiento y lograr establecer un pronóstico.

Por lo tanto, es vital que los médicos obstetras a cargo del control prenatal tengan los conocimientos y la capacitación para poder realizar la detección de defectos congénitos durante el control prenatal para lograr minimizar riesgos y mejorar la calidad de vida de sus pacientes.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los principales factores de riesgo asociados a la incidencia de defectos al nacimiento que se presentan en el hospital de la mujer de Puebla?

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL.

Identificar los factores de riesgo asociados a los defectos al nacimiento presentes en hijos de madres atendidas en el Hospital de la Mujer Puebla en el año 2019, así como la prevalencia de los mismos en la institución.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la Incidencia de los defectos al nacimiento
- Clasificar los defectos al nacimiento
- Identificar los factores de riesgo asociados a:
 - Factores sociodemográficos.
 - Control prenatal

6. MATERIAL Y METODOS.

Es un estudio de tipo observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal. Se revisaron los expedientes de neonatos vivos o muertos así como de sus madres en el Hospital de la Mujer Puebla del 1º de enero de 2019 hasta el 31 de diciembre de 2019. Se incluyó a todo recién nacido vivo o muerto que presentó cualquier malformación congénita externa o interna. Algunos neonatos tenían dos o más malformaciones; los que se pudieron clasificar en un síndrome específico, una secuencia o en una cromosomopatía, se integraron como tal. Por ejemplo, trisomías 13, 18 o 21, etc.

Se determinó la frecuencia y porcentaje de todos los defectos al nacimiento clasificándolas por aparatos y sistemas. Posteriormente se analizaron por malformación única. En neonatos con dos o más malformaciones se consideró cada malformación por separado si no eran parte de algún síndrome específico.

Se describieron las siguientes características demográficas en cada paciente; edad de la madre, escolaridad, toxicomanías, ingesta de medicamentos, enfermedades crónicas, número de embarazo, edad gestacional al momento de la percepción del embarazo, edad gestacional al inicio del control prenatal, lugar de atención del control prenatal, antecedente de abortos, ingesta de ácido fólico, número de ultrasonidos realizados durante el embarazo, diagnóstico oportuno de la malformación congénita, género del recién nacido, edad gestacional al nacimiento y desenlace perinatal (vivo o muerto).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Todos los Recién Nacidos vivos mayores de 22sdg y de 500gr, en el Hospital de la Mujer con Defectos al Nacimiento nacidos del 1º de enero al 31 de diciembre de 2019.

Productos óbito mayores de 22sdg o de 500gr nacidos en el HM con Defectos al Nacimiento

Criterios de exclusión y eliminación:

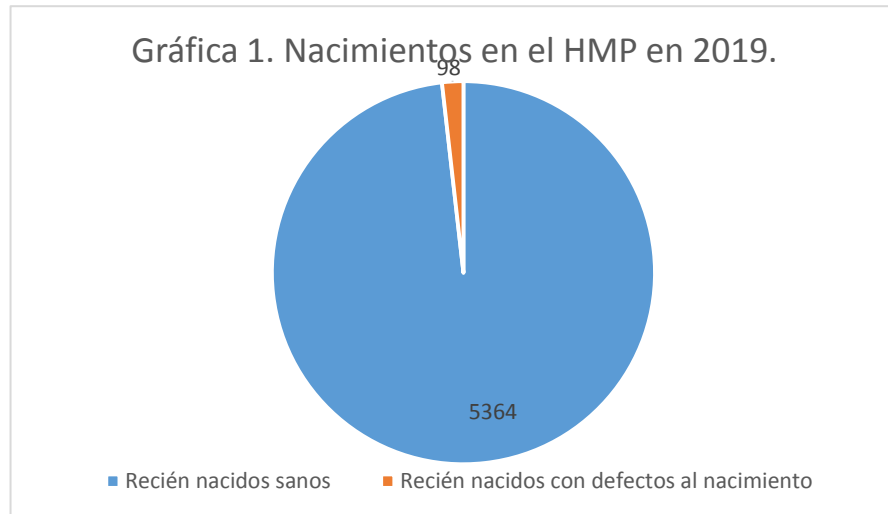
No aplican.

Tamaño de la muestra:

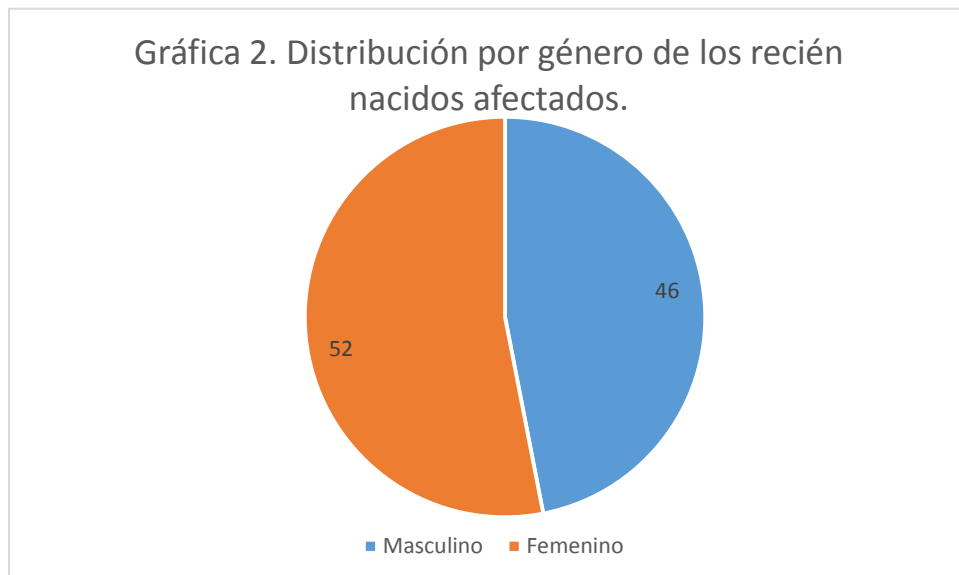
Todos los RN vivos mayores de 22sdg y de 500gr, en el Hospital de la Mujer con Defectos al Nacimiento nacidos del 1° de enero al 31 de diciembre de 2019.

7. RESULTADOS.

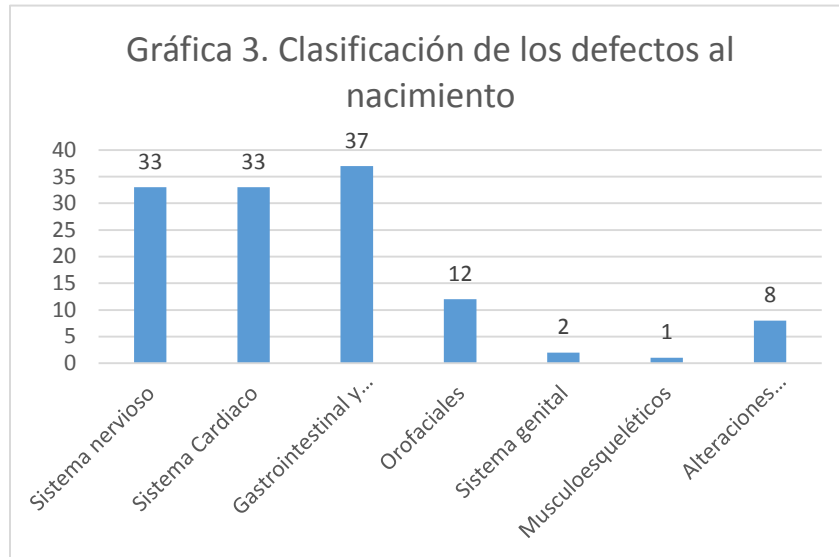
Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal. En total se incluyeron 98 expedientes de madres y recién nacidos que cumplieran con los criterios de inclusión de los 5462 nacimientos atendidos en el Hospital de la Mujer Puebla en el año 2019.



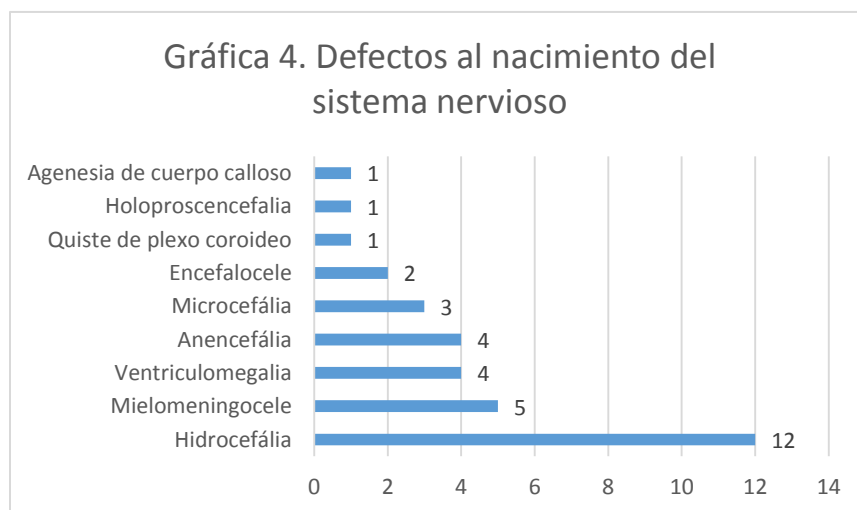
De los 98 recién nacidos que cumplieron criterios para ser incluidos en este estudio, se encontró que 46 (46.9%) eran del género masculino y 52 (53.06%) del género femenino.



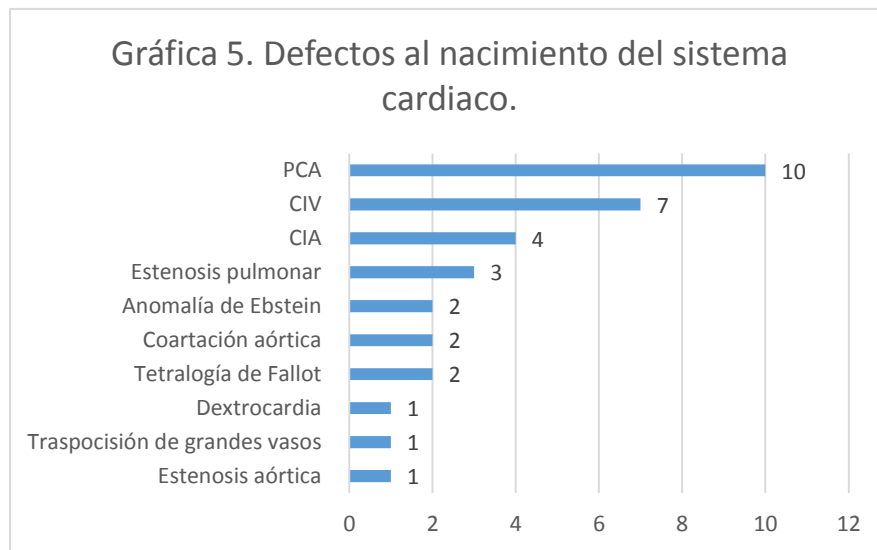
En los 98 pacientes estudiados se encontró un total de 126 defectos al nacimiento, clasificándose estos como defectos del sistema gastrointestinal y pared abdominal (29.3%), defectos al nacimiento del sistema nervioso (26.1%), defectos al nacimiento del sistema cardiaco (26.1%), defectos al nacimiento orofaciales (9.5%), defectos al nacimiento relacionados a alteraciones cromosómicas (6.6%) y defectos al nacimiento musculoesqueléticos (0.7%).



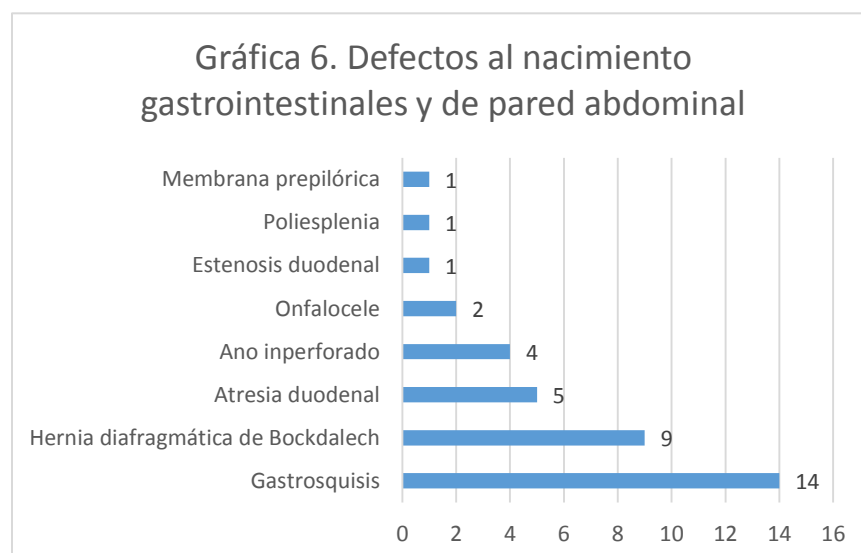
Se encontraron 33 malformaciones congénitas que clasificaron como defectos al nacimiento del sistema nervioso. El defecto que mayormente se presentó fue la hidrocefalia con 12 casos (36.3%), seguido de 5 casos de mielomeningocele (15.1%), 4 casos de ventriculomegalía y 4 casos de anencefalia (12.1% respectivamente, tres casos de microcefalia (9%) y sólo un caso de quistes de plexo coroideo, de holoprosencefalia y de agenesia del cuerpo calloso (3% respectivamente).



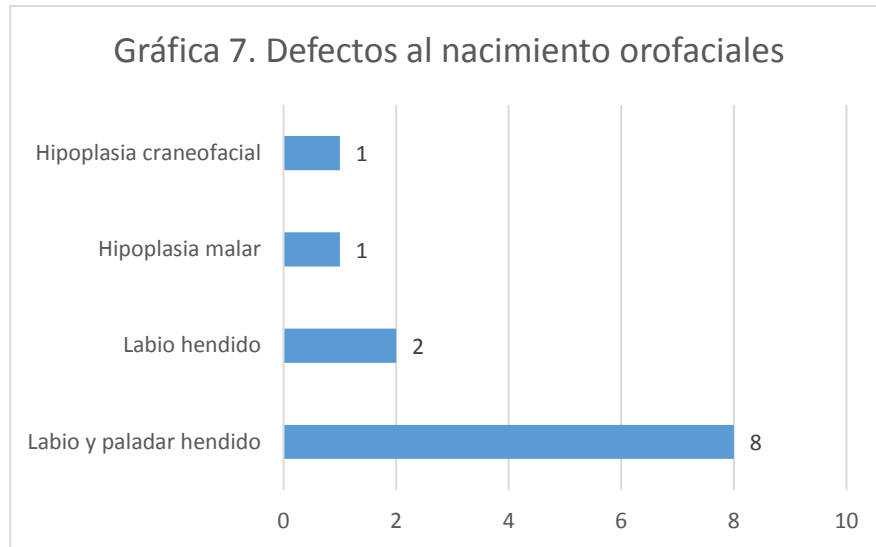
Se clasificaron 33 casos de defectos al nacimiento de tipo cardiaco de la siguiente manera: 10 casos de PCA (30%), 7 casos de CIV (21.2%), 4 casos de CIA (12.1), en cuarto lugar se documentaron tres casos de estenosis de la arteria pulmonar (9%), dos casos de Anomalia de Ebstein, dos casos de coartación de la aorta y dos casos de Tetralogía de Fallot (6% respectivamente) y casos únicos de dextrocardia, trasposición de grandes arterias y de estenosis aórtica (3% respectivamente).



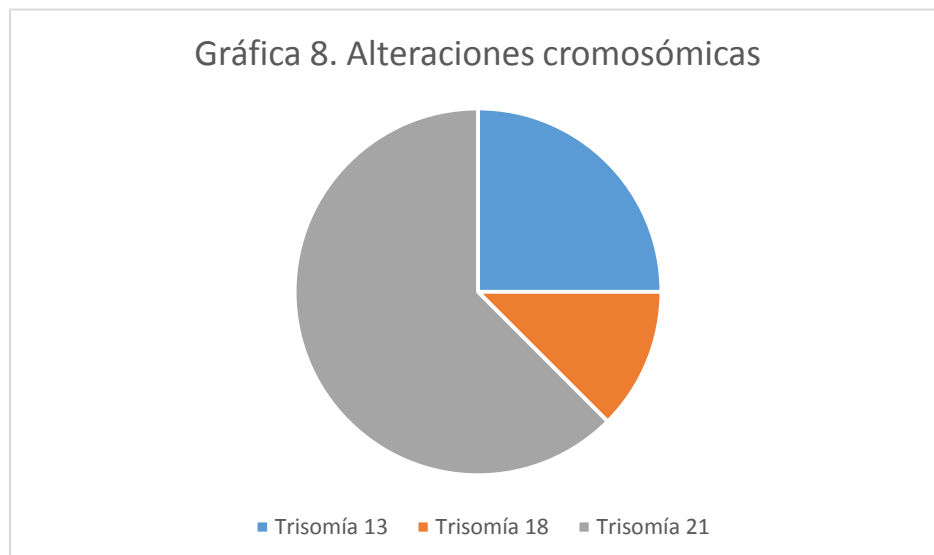
La clasificación de defectos al nacimiento asociados a sistema gastrointestinal y pared abdominal contó con 37 malformaciones. Presentó 14 casos de gastrosquisis (37.8%), 9 casos de hernia diafragmática de Bockdalech (24.3%), 5 casos de atresia duodenal (13.5%), 4 casos de ano inperforado (10.8%), 2 casos de onfalocele (5.4%) y un solo caso de estenosis duodenal, poliesplenia y membrana prepilórica (2.7% respectivamente).



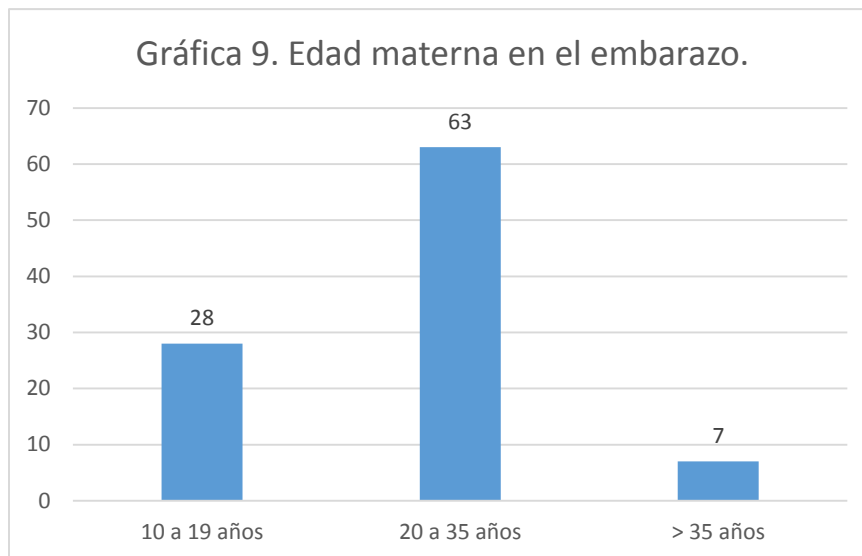
Se encontraron 12 casos de defectos orofaciales, reportándose 8 casos de labio y paladar hendido (66.6%), 2 casos de labio hendido sin paladar hendido (16.6%), y sólo un caso de hipoplasia malar y uno de hipoplasia craneofacial (8.3% respectivamente).



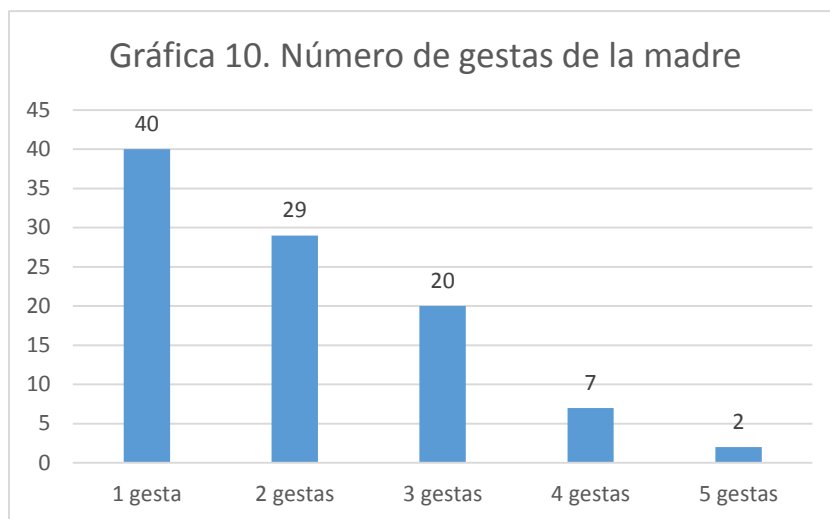
En cuanto alteraciones cromosómicas se reportaron 8 casos, representados por 5 casos de trisomía 21 (62.5%). 2 casos de trisomía 13 (25%) y un único caso de trisomía 18 (12.5). En menor proporción sólo se documentaron dos casos de alteraciones genitales (un caso de hipospadia y un caso de genitales ambiguos) y un caso de alteraciones musculoesqueléticas (amelia).



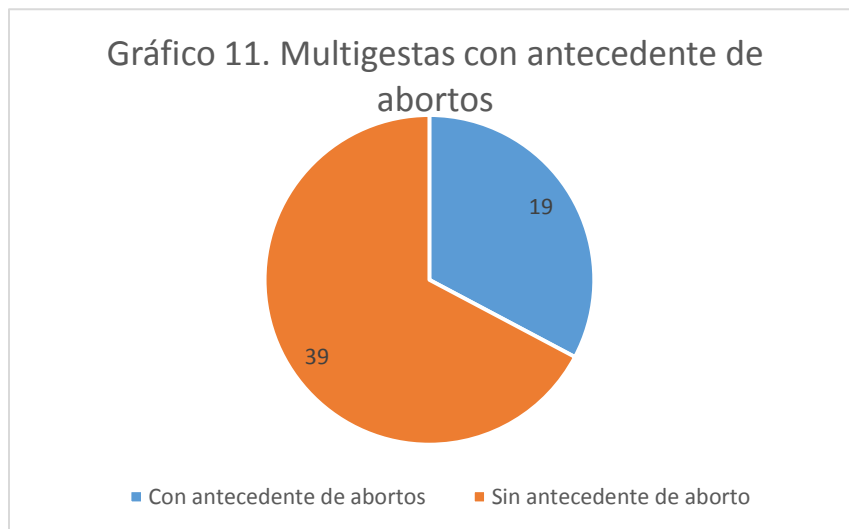
Se clasifico a la edad materna al momento del embarazo en grupos de acuerdo a criterios establecidos por la OMS, que considera mujeres de 10 a 19 años como adolescentes, de 20 a 35 años como en edad reproductiva óptima y mayores de 35 años como mujeres añosas para la reproducción. La edad media para las pacientes en estudio fue de 23 años. El promedio de edades de las 98 pacientes fue de 24.2 años. El 28.5% se encuentra en el rango de 10 a 19 años o adolescentes. El 64.2% se encuentra en el rango de 20 a 35 años o edad reproductiva ideal. El 7.1% se encuentra en el rango de más de 35 años.



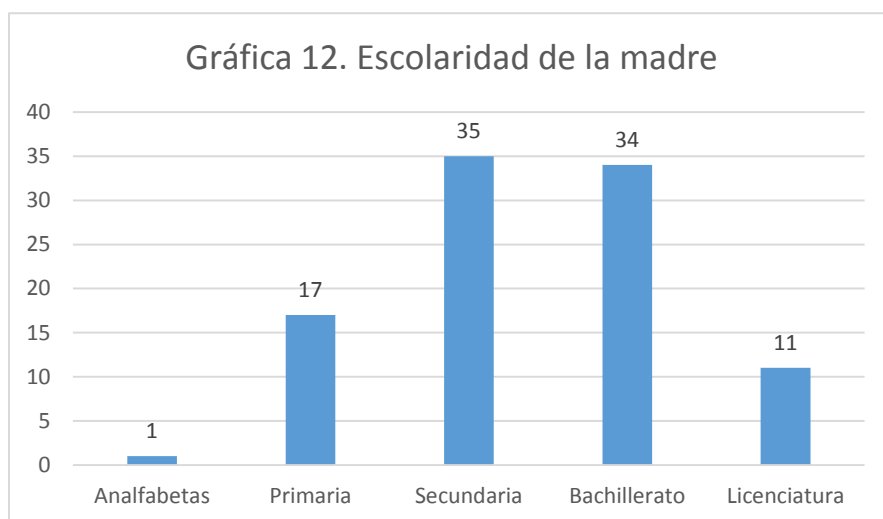
En relación con el número de gestas de cada paciente embarazada se encontró que la mayoría de las pacientes se encontraban cursando su primera gesta (40.8%). 29.5% presentaron un recién nacido con malformaciones congénitas en la segunda gesta, 20.4% en la tercera gesta, 7.1 en la cuarta gesta y 2% en la quinta gesta. La media para el número de gestas fue de 2.



De las 58 pacientes (59.1%) con antecedentes de uno o más embarazos previos, 19 tenían el antecedente de haber presentado por lo menos un aborto previo (32.7%).



El total de pacientes estudiadas se clasificó de acuerdo a la escolaridad de las mismas. Obteniendo que el 1.02% de las pacientes era analfabeta. 17.3% su escolaridad máxima era primaria completa. 35.7% tenía como escolaridad máxima secundaria completa. 34.6% refería contar con el nivel de bachillerato. Y sólo el 11.2% contaba con nivel de licenciatura o superior.



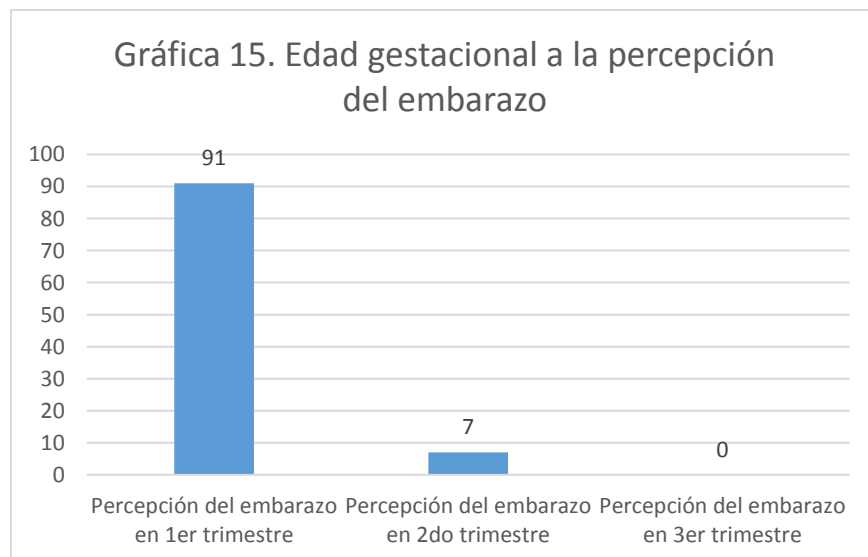
De los 98 mujeres estudiadas, 94 mujeres aseguraban ser sanas durante el embarazo, representando un 95.9% del total de casos, mientras que 4 (4.1%) refirieron ser portadoras de alguna enfermedad crónica. Las enfermedades crónicas de estas cuatro pacientes fueron asma, hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 1 y epilepsia.



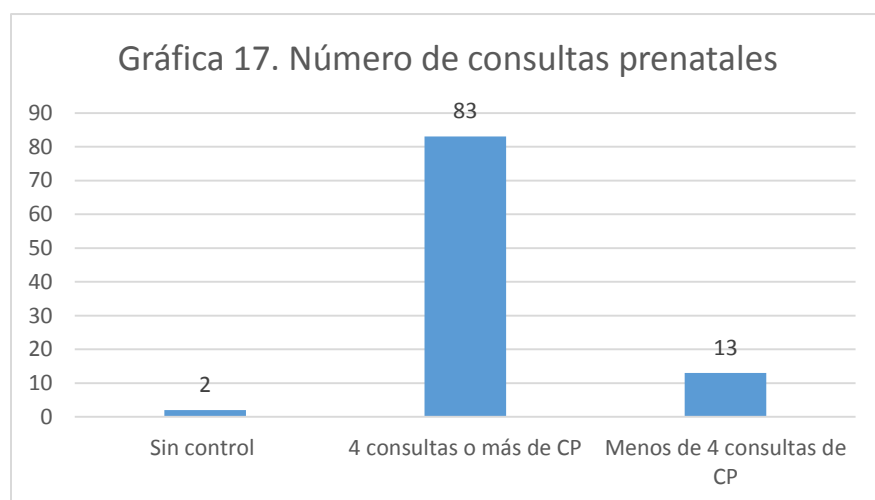
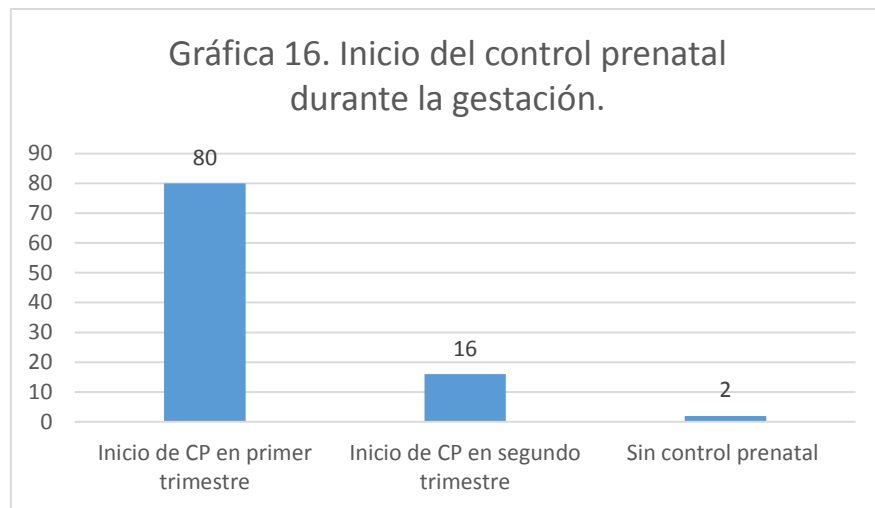
11 pacientes (11.2%) refirieron estar en contacto con algún agente teratogénico durante la gestación, considerándose estos como sustancias ilícitas o medicamentos. 87 pacientes (88.7%) negaron ingesta de alguno de estos agentes.



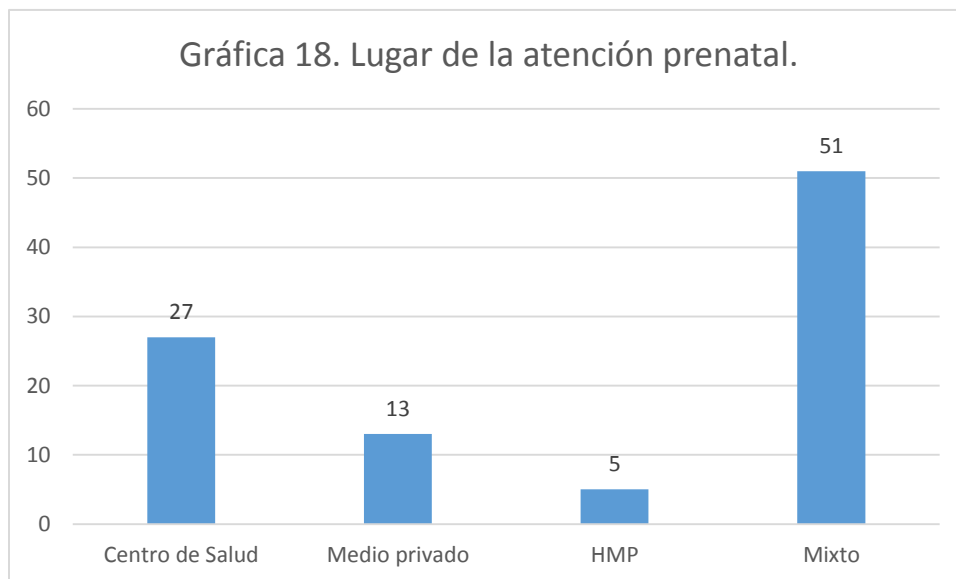
Respecto a la edad gestacional en la cual se realizó la percepción del embarazo, 91 pacientes (92.8%) refieren saberse embarazadas durante el primer trimestre de la gestación. 7 pacientes (7.1%) refieren conocimiento de la gestación durante el segundo trimestre. Ninguna paciente estudiada se percató de la gestación más allá del tercer trimestre. La edad gestacional promedio para la detección del embarazo fue a las 7.8 semanas de gestación con una media de 8 semanas de gestación.



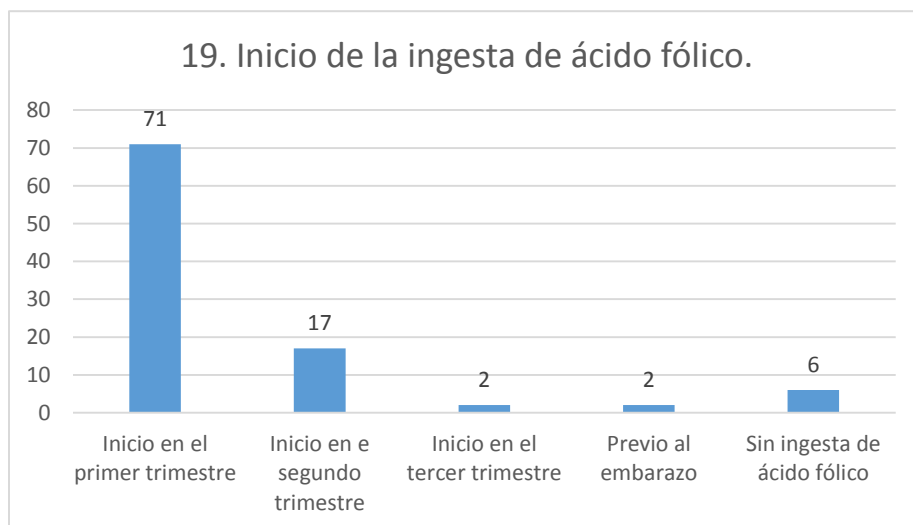
En cuanto al número de pacientes en control prenatal, de las 98 pacientes dentro del estudio, 96 (97.9%) refieren haber tenido al menos una consulta de control prenatal. La edad gestacional promedio de inicio del control prenatal fue a las 9.1 semanas de gestación con una media a las 8 semanas de gestación. 80 pacientes (81.6%) iniciaron el control prenatal durante el primer trimestre y 16 pacientes (16.3%) durante el segundo trimestre. Del total de pacientes, 2 (2%) refieren no haber tenido ningún tipo de control prenatal durante la gestación. De las 96 pacientes quienes recibieron control prenatal, 83 de ellas (84.6%) recibieron 4 o más consultas de control prenatal y 13 (13.2%) recibió un número inferior a cuatro consultas de control prenatal, considerándose inadecuado. El número promedio de consultas de control prenatal fue de 6.9



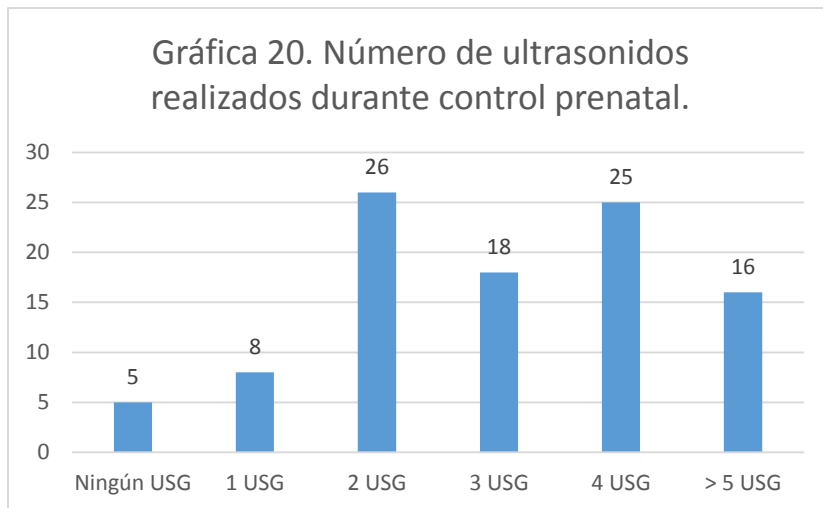
Del control prenatal, 27 pacientes (27.5%) recibieron consulta de control prenatal de manera exclusiva en el centro de salud, 13 pacientes (13.2%) recibió consultas de manera exclusiva en medio particular, 5 pacientes (5.1%) recibieron consulta exclusivamente en el Hospital de la Mujer Puebla y la mayoría, 51 pacientes (52%) recibieron atención prenatal en dos o más de los servicios de salud anteriormente mencionados.



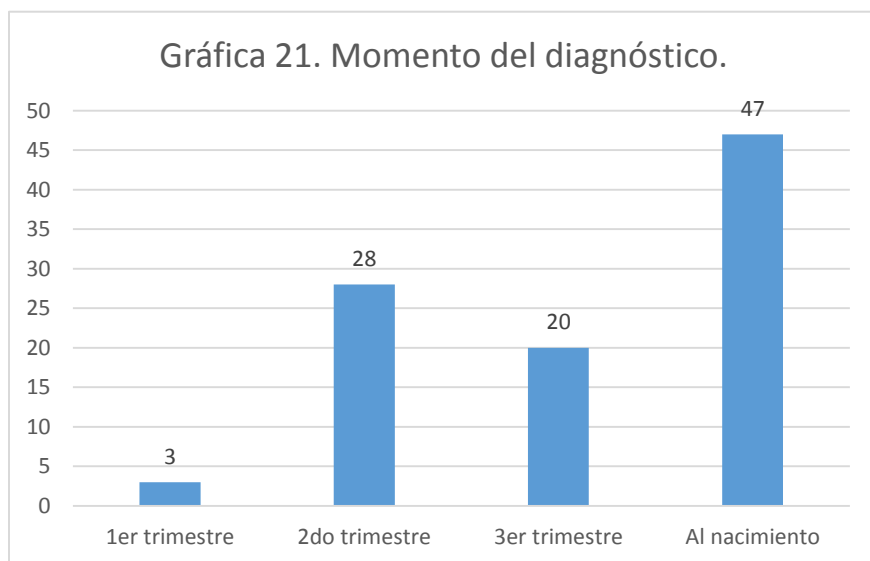
Sobre la ingesta de ácido fólico, 93.8% de las pacientes refieren haberlo consumido en algún momento de la gestación o previa a esta, mientras que 6.1% niega la ingesta de ácido fólico. 2.1% de las pacientes comenzaron la ingesta de ácido fólico previo a la gestación, 72.4% refieren el comienzo de la ingesta durante el primer trimestre, 17.3% durante el segundo trimestre de la gestación y el 2.1% durante el tercer trimestre.



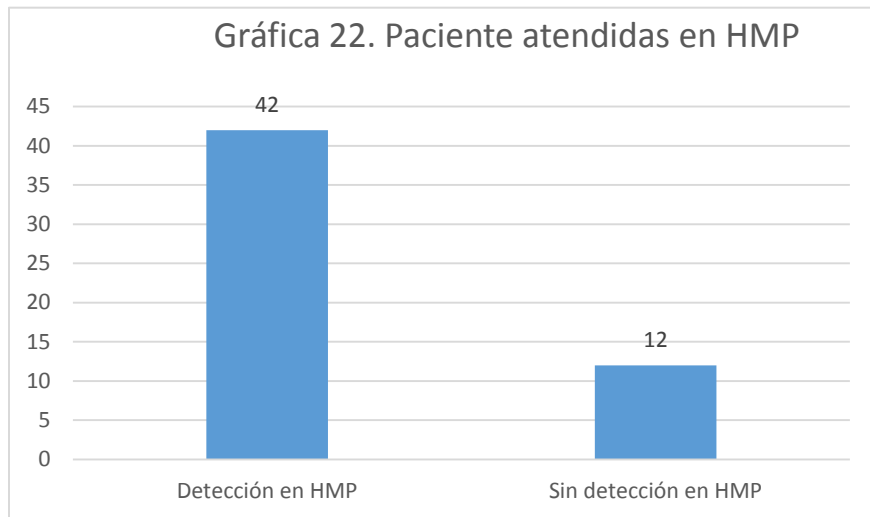
El 94.7% de las pacientes con control prenatal refirió haberse realizado algún ultrasonido durante la gestación. El número promedio de ecografías realizadas fue de 3.4. 8 pacientes (8.1) refirieron la realización de sólo un ultrasonido. 26 (26.5%) refirieron haberse realizado 2 ultrasonidos. El número de pacientes que se realizó 3 ultrasonidos fue de 18 (18.3%). 25 pacientes (25.5%) refirieron la realización de 4 ultrasonidos y por último 16 pacientes (16.3%) refirió contar con reportes de 5 o más ultrasonidos. 5 pacientes (5.1%) refiere no contar con ningún reporte ni haberse realizado ningún USG durante el embarazo.



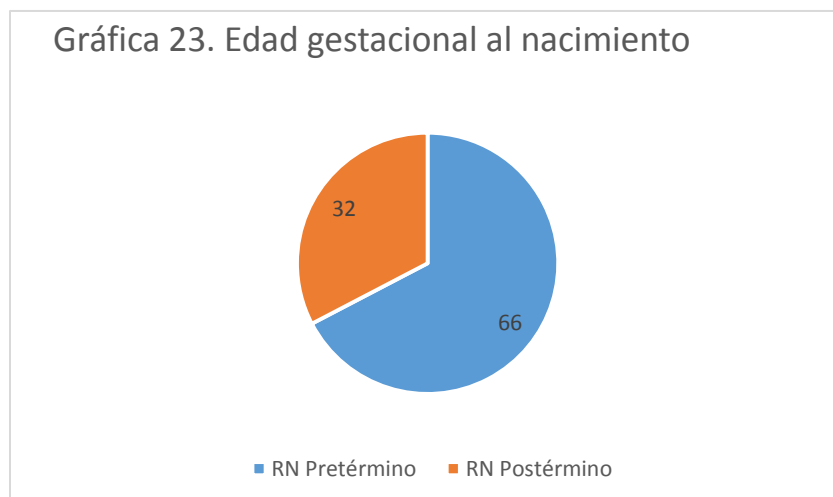
Respecto al momento del diagnóstico de la malformación congénita, 51 casos (52%) fueron detectados de manera prenatal y 47 casos (47.9%) se detectaron al nacimiento del producto. Gracias al estudio de imagen durante el primer trimestre se detectaron 3 casos (3.06%), durante el segundo trimestre se diagnosticaron 28 casos (28,57%) y durante el tercer trimestre se detectaron 20 casos (20.4%).



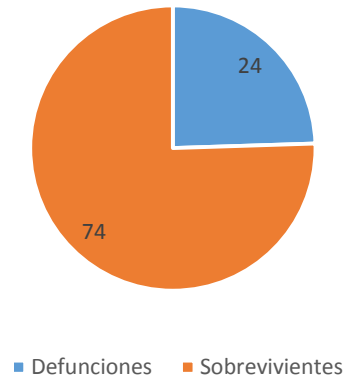
Del total de pacientes, 54 (55.1%) recibieron una o varias consultas de control prenatal en el Hospital de la mujer Puebla. De ese número de pacientes, 42 (77.7%) tuvieron diagnóstico de feto con malformación congénita durante el control prenatal. 12 (12.2) de las pacientes que recibieron consulta prenatal en el hospital de la mujer Puebla no tuvieron detección oportuna previo al nacimiento.



Finalmente, en cuanto a los resultados perinatales, 67.3% de los pacientes fueron recién nacidos pretérmino, mientras que el 32.6% de los pacientes fueron recién nacidos de término. La edad gestacional promedio por capurro fue de 34.8 semanas de gestación, mientras que la media fue de 35 semanas. De los 98 recién nacidos vivos, el 24.4% presentó muerte perinatal secundario a su prematuridad o defecto al nacimiento, mientras que el 75.5% presentó supervivencia del periodo neonatal.



Gráfica 24. Resultados perinatales



8. DISCUSIÓN.

El cálculo de la incidencia de casos de defectos al nacimiento en el Hospital de la Mujer Puebla se realizó sobre la totalidad de los nacimientos con productos sanos (n=5264) en el año 2019 de los cuales 98 (18.6 por 1,000) presentaron cuando menos una malformación. El total de malformaciones encontradas fue de 126 (23.9 por 1000). Estos resultados coinciden con bibliografía publicada a nivel nacional; en un estudio realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en el año 2011 se realizó un estudio que recabó 22,327 recién nacidos en un periodo de cinco años, encontrando en ese mismo periodo de tiempo un total de 416 recién nacidos con defectos al nacimiento (18.6 por 1000) y un total de 664 malformaciones congénitas (29.7 por 1000).² En el año 2017 el Instituto Nacional de Pediatría publicó un estudio en el que incluían 4,097 nacimientos en el año 2015 en los cuales se detectaron 117 defectos al nacimiento en 98 neonatos con una incidencia de 23.9 por 1000.⁹ Más actual, un estudio realizado en el Hospital General de Zona de Irapuato durante 5 años y publicado a inicios del año 2020, se estudiaron 16,658 nacimientos dentro de los cuales hubo una incidencia de 140 recién nacidos con defectos al nacimiento (8.4 por 1000).⁸ Todos los estudios mencionados, así como el nuestro, tienen en común una incidencia menor a la reportada de manera internacional, que va del 2 al 3 por 100 nacidos.³

En un estudio a nivel nacional, publicado en el año 2017, se clasificaron los defectos al nacimiento encontrados a nivel nacional durante los cinco años anteriores, en orden descendente estos fueron: Criptorquidia con 6.97 por 10,000 nacimientos; labio hendido con o sin paladar hendido, 5.22 por 10,000 nacimientos; polidactilia, 4.31 por 10,000 nacimientos; síndrome de Down, 3.55 por 10,000 nacimientos; gastrosquisis, 1.91 por 10,000 nacimientos.¹ En el estudio realizado en 2020 en Irapuato la malformación congénita más común fue el labio y paladar hendido.⁸ En un estudio publicado en 2017 en el estado de Sinaloa el sistema genitourinario fue el más afectado, siendo la criptorquidia la MC más frecuente con una prevalencia de 0.4%.⁹ Por otro lado, Flores Nava y cols. En 2011 reportaron las MC del sistema músculo esquelético las más frecuentes, incluyendo al paladar hendido con o sin labio hendido en este grupo.² En 2018 el centro para la investigación cardiovascular, el departamento de pediatría y el departamento de genética molecular de Columbus, Ohio, publicaron un artículo en el cual mencionan que las

malformaciones congénitas más comunes son las de tipo cardíaco, con una incidencia del 1%, siendo las principales causas de mortalidad infantil de tipo no infeccioso.¹⁷ Otro estudio de diez años en diferentes hospitales de Guadalajara con 178,394 neonatos señala a las malformaciones de tegumentos en primer lugar, las del sistema nervioso central en segundo y las del sistema musculoesquelético en tercero.²

Nuestros resultados contrastan con los descritos en bibliografía nacional e internacional, debido a que los defectos mayormente encontrados en nuestra población son los de la pared abdominal con una incidencia de 7 por 1000 nacimientos. De igual manera, el defecto congénito más comúnmente encontrado de manera aislada fue la gastrosquisis, con una incidencia de 2.6 en mil recién nacidos, seguido por hidrocefalia con una incidencia de 2,2 en 1000, persistencia del conducto arterioso con 1.8 en 1000 y labio y paladar hendido con incidencia de 1.5 en 1000 nacimientos.

En cuanto a alteraciones cromosómicas, la incidencia de síndrome de Down fue similar a otras bibliografías, con 0.9 en 1000 nacimientos. Comparado con un estudio publicado en 2014 en el Hospital Infantil de México, que abarcó 4 años en el que construyó una base de datos con 8,250,375 nacimientos ocurridos durante el periodo 2008-2011 y se diagnosticaron 3,076 casos con síndrome de Down, con una incidencia de 0.3 en mil nacimientos.³⁷

Con respecto a la edad materna, encontramos que la mayor frecuencia se presenta dentro del rango de 20 a 35 años, que la OMS considera como la edad reproductiva ideal. Lo que correspondía al 64.2% de pacientes totales. Sólo el 35.6% se encontró en los extremos de la vida, con 28.5% consideradas como madres adolescentes y un 7.1% como madres añosas. Esto contradice a lo publicado en 2017 por Harris y cols. En *Obstetrical and Gynecological Survey* en donde menciona que la edad materna de riesgo es un principal factor de riesgo para alteraciones cromosómicas, encontrando una al menos en cada 50 embarazos posterior a los 50 años de edad, siendo la principal de estas el Síndrome de Down. También menciona que la edad materna avanzada es factor importante para la presencia de alteraciones no cromosómicas, la tasa de malformaciones en el grupo de edades de 20 a 24

años fue de 3.5%, en mujeres de 35 a 39 años de 4.4% y en mujeres mayores de 40 años fue del 5%.¹² Sin embargo citando nuevamente bibliografía mexicana, en el estudio realizado en el Hospital General de Zona de Irapuato en 2020, el grupo de edad materna que presentó mayor malformaciones coincide con nuestro estudio, siendo en su caso de 25 a 29 años (24.29% de sus pacientes).⁸ A su vez el estudio de 2011 del Hospital Dr. Manuel Gea González la edad materna promedio se encontró en el periodo adecuado para la procreación.² Coincidiendo también con el estudio de 2017 del Hospital Infantil de México en donde la edad promedio de madres con hijos con malformaciones congénitas fue de 25 años y sólo el 26.6% de sus pacientes se encontraban en extremos de la vida, lo cual tiene también en común con nuestro estudio.⁹

En cuanto al número de gestas, el 40.8% (n=40) de nuestras pacientes se encontraban cursando su primera gesta y el resto 59.2% (n=58) eran multigestas. Coincidiendo con un estudio de 2017 en donde el 48% de su población de estudio se encontraba dentro de la primera gesta y el resto repartido en el grupo de dos o más embarazos previos.

Se encontraron la mayor cantidad de casos en el grupo de pacientes con estudios hasta secundaria y bachillerato, representando el 70.3% de los casos, coincidiendo también con dicho estudio realizado en la ciudad de México.⁹

En cuanto a embarazos complicados con enfermedades crónicas sólo se presentó una tasa de 0.7 en 1000, con 4 casos en 98 madres de hijos con malformaciones congénitas. Bibliografía estadounidense reporta que la incidencia de recién nacidos con malformaciones congénitas asociados a enfermedades crónicas maternas es de 4-5%.¹⁷ 11.2 pacientes refirieron estar en contacto con agentes teratogénicos, principalmente alcohol y tabaco, se negó ingesta de medicamentos teratogénicos. Una paciente refirió ingesta de medicamento anti tiroideo secundario a una enfermedad crónica de la tiroides. Se estima que de 5% a 10% de los embarazos a nivel mundial se encuentran en riesgo de presentar defectos asociados a consumo de alcohol, principalmente alteraciones a nivel del sistema nervioso y facial. Y se considera en Estados Unidos que el consumo de tabaco es el factor de riesgo más importante modificable durante la gestación. Según datos obtenidos

encuestas en dicho país en el año 2014, 10.9% de las mujeres refirieron consumo de tabaco en algún punto de los tres meses antes del embarazo, y de ellas, el 75% continuo con la ingesta de cigarro durante el embarazo. El consumo de tabaco en este país se ha asociado con el desarrollo de labio y paladar hendido, gastrosquisis, atresia anal, defectos cardiacos, defectos en manos y extremidades e hipoplasia o agenesia renal.¹²

Sobre la ingesta de ácido fólico, 93.8% de las pacientes refieren haberlo consumido en algun momento de la gestación o previa a esta, mientras que 6.1% niega la ingesta de ácido fólico. 2.1% de las pacientes comenzaron la ingesta de ácido fólico previo a la gestación, 72.4% refieren el comienzo de la ingesta durante el primer trimestre, 17.3% durante el segundo trimestre de la gestación y el 2.1% durante el tercer trimestre. Los datos anteriores en su mayoría cumplen las recomendaciones de la guía de práctica clínica IMSS-028-08 Control prenatal con enfoque de riesgo, ya que la mayoría de nuestras pacientes consumieron ácido fólico durante la gestación, sin embargo, sólo el 2.1% lo realizó de manera profiláctica antes de quedar embarazadas. Se señala en esta guía que los defectos del tubo neural, espina bífida, anencefalia y encefalocele afectan a 1.5/1000 embarazos en el reino unido. Es conveniente la suplementación con ácido fólico en todas las mujeres antes de la concepción y hasta las 12 semanas de gestación, para evitar defectos del tubo neural. Las mujeres embarazadas y las que planean embarazarse deben ser informadas de la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y hasta la semana 12 de gestación. La dosis recomendada es de 400 microgramos día. Se desconoce la dosis utilizada en las pacientes de nuestra muestra.⁶

De la población de este estudio, 92.8% de las pacientes (n=91) se supo embarazada durante el primer trimestre de la gestación y 7.1% (n=7) de las pacientes tuvo conocimiento del embarazo hasta el segundo trimestre. Refiere el expediente clínico que la manera más habitual del diagnóstico fue por prueba de embarazo casera y prueba inmunológica en sangre. Sin embargo, de las 91 pacientes que se supieron embarazadas en el primer trimestre, sólo el 87% de ellas inició control prenatal durante dicho trimestre, el 13% de ese grupo lo hizo hasta el segundo trimestre. 16 (16.3%) pacientes en total iniciaron control prenatal en el segundo trimestre y sólo 2 (2% del total) no acudieron a ninguna consulta de

control prenatal. Del total de pacientes que sí acudieron a consultas de control prenatal 84.6% (n=83) recibieron 4 consultas o más de control prenatal y 13.2% (n=13) recibieron menos de cuatro consultas. El control prenatal se llevó a cabo en su mayoría en dos o más instituciones de salud, con 52% (n=51) de las pacientes atendidas en múltiples lugares, y sólo 27.5% (n=27) recibieron consulta de control prenatal de manera exclusiva en el centro de salud, 13 pacientes (13.2%) recibió consultas de manera exclusiva en medio particular, 5 pacientes (5.1%) recibieron consulta exclusivamente en el Hospital de la Mujer Puebla. Del total de pacientes, 94.7% (n=93) refirieron realizar mínimo un ultrasonido durante la gestación. El número promedio de ultrasonidos realizados fue de 3.4. 5.1% de las pacientes (n=5) no re realizó ningún ultrasonido durante el embarazo. Respecto al momento del diagnóstico de la malformación congénita, 51 casos (52%) fueron detectados de manera prenatal y 47 casos (47.9%) se detectaron al nacimiento del producto. Del total de pacientes, 54 (55.1%) recibieron una o varias consultas de control prenatal en el Hospital de la mujer puebla. De este 55.1%, 77.7% obtuvo un diagnóstico prenatal oportuno y 22.2% fueron subdiagnosticadas a pesar de haber tenido atención en consulta subsecuente de obstetricia y/o en consulta de Medicina materna fetal. En cuanto a generalidades del control prenatal, podemos decir que se cumplen las recomendaciones señaladas en a GPC de control prenatal con enfoque de riesgo, donde se señala que la primera consulta de control prenatal debe ser lo antes posible, y de acuerdo a dicha guía, se deben cumplir mínimo con 4 consultas de control prenatal. Sin embargo, no se cumple lo estipulado por tal guía acerca del número de ultrasonidos recomendados durante la gestación, ya que recomiendan mínimo la realización de uno por trimestre, y la mayoría de las pacientes de nuestro estudio realizaron sólo dos. Se conoce que el tamiz por USG para malformaciones congénitas puede detectar desde un 17% hasta un 76% dependiendo del tipo y localización de la malformación.⁶ Las pacientes atendidas en nuestra institución se encuentran dentro del rango de detección comentado,

Según el INEGI las cifras de mortalidad infantil han ido descendiendo con el paso de los años, no así el número de muertes atribuidas a malformaciones congénitas, llegando a ocupar el segundo lugar como causa de muerte infantil en menores de un año.¹ 67.3% de los pacientes fueron recién nacidos pretérmino, mientras que el 32,6% fueron recién

nacidos de término con un peso adecuado para la edad gestacional. En nuestra población, el 24.4% (n=24) de los recién nacidos con alguna MC falleció por una causa directa o indirectamente relacionada a la MC. Mientras que la supervivencia al periodo neonatal fue para el 75.5%,

9. CONCLUSION

En el Hospital de la Mujer Puebla, la incidencia de recién nacidos con defectos al nacimiento es similar a la encontrada en bibliografía de nuestro país e internacional.

Existen muchos factores de riesgo, los cuales ya han sido estudiados, que predisponen a la mujer a presentar un embarazo con un producto con uno o múltiples defectos al nacimiento, entre ellos la edad materna, escolaridad, ingesta de alcohol, tabaco y drogas, la primera gesta, ingesta deficiente de ácido fólico, control prenatal deficiente, etc. Hasta un 50% de los defectos al nacimiento son prevenibles, las mujeres pueden reducir el riesgo de tener hijos con malformaciones congénitas al realizar una adecuada planeación de sus embarazos, cambiando sus hábitos evitando consumir drogas y alcohol durante el embarazo, evitar exposición a sustancias teratogénicas, ingerir ácido fólico de manera prenatal y durante todo el embarazo como lo marca la norma vigente, etc.

De las pacientes que se estudiaron, la mayoría se encontraba en una edad gestacional considerada como óptima por la Organización Mundial de la Salud, por lo que se considera que los demás factores de riesgo deben ser considerados y tomados en cuenta durante el control prenatal. La primera gesta fue en la que mayormente se presentaron malformaciones. El más común de todos los defectos encontrados fue la gastrosquisis, seguido de defectos del tubo neural.

Es primordial implantar registros locales en nuestro hospital para tener un panorama epidemiológico de las malformaciones, y poder identificar factores de riesgo a fin de implementar un programa invitando a las mujeres a consumir ácido fólico en la etapa reproductiva o en el inicio del embarazo, fomentar la asistencia a consultas de control prenatal y las ecografías de control.

El uso del ultrasonido prenatal se ha generalizado, lo que ayuda en el diagnóstico prenatal de las malformaciones congénitas; sin embargo, algunos médicos todavía carecen de experiencia para detectar algunos marcadores que se presentan en determinadas

malformaciones del producto. Nuestro hospital es sede para la realización de la residencia médica de Ginecología y obstetricia. Dentro del programa operativo de dicha especialidad una de las competencias que se debe obtener es el uso del ultrasonido como apoyo al diagnóstico del embarazo normal y el complicado. Esto lo obtenemos al rotar por el servicio de imagenología, medicina materno fetal, y en la práctica diaria en los servicios en los que contamos con dicho apoyo. Sin embargo, nos parece insuficiente el tiempo de rotación por el servicio de imagenología, que se resume a un solo mes durante el segundo año de la carrera, en una especialidad de cuatro años, por lo que se sugiere incrementar el tiempo de estancia rotatoria en esa especialidad a lo largo de los cuatro años de residencia.

En algunos casos es posible realizar una corrección quirúrgica en la etapa fetal para evitar la muerte y llevar el embarazo lo más cercano al término para evitar complicaciones por prematuridad. En nuestro país el estado de Querétaro es el único en el que se practica cirugía fetal, por lo que una detección en las primeras etapas del embarazo daría la oportunidad a una referencia oportuna en pacientes en las cuales pudiera aplicarse este tipo de tratamiento prenatal. También existen marcadores serológicos maternos que permiten sospechar alguna cromosomopatía principalmente. Esto no se ha difundido ampliamente en el personal de salud y mucho menos en la población abierta o de escasos recursos. Consideramos que es urgente dar a conocer estas opciones, así como sería ideal que existiera recurso para poder realizarse en nuestro hospital.

Finalmente hay que destacar que para la prevención, diagnóstico y tratamiento de cualquier malformación congénita se requiere un equipo interdisciplinario de diferentes especialidades: obstetricia, perinatología, neonatología, pediatría, cirugía pediátrica, cirugía plástica, genética, etc.

10. BIBLIOGRAFIA.

1. Navarrete-hernández E, Canún-serrano S. Malformaciones congénitas al nacimiento : México ., Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74(4).
2. Flores Gerardo PA. Malformaciones congénitas deagnosticadas en un hospital general. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2016;101–6. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2011/apm112d.pdf>
3. Carmichael SL. Birth defects epidemiology. Eur J Med Genet [Internet]. 2014;57(8):355–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.03.002>
4. Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, Correa A, Alverson CJ, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. Birth Defects Res. 2019;111(18):1420–35.
5. Castillo-Cadena J, Mejia-Sanchez F, López-Arriaga JA. Congenital malformations according to etiology in newborns from the floricultural zone of Mexico state. Environ Sci Pollut Res [Internet]. 2017;24(8):7662–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-017-8429-3>
6. Cruz-Cruz P del R, Ramírez-Mota C, Sanchez-Ambríz S, Sánchez-Santana JR, Zavaleta-Vargas NO, Peralta-Pedrero ML. Guía de Práctica Clínica Control Prenatal con Enfoque de Riesgo. Minist Salud México. 2009;1.45.
7. Navarrete Hernández E, Canún Serrano S, Reyes Pablo AE, Sierra Romero M del C, Valdés Hernández J. Prevalencia de malformaciones congénitas registradas en el certificado de nacimiento y de muerte fetal. México, 2009-2010. Bol Med Hosp Infant Mex. 2013;70(6):499–505.
8. López-Tamanaja NL, Reyes-Berlanga M, Ríos-Ibarra LP, Gómez-Díaz GB, Reyes-Hernández MU, Matos-Alviso LJ, et al. Incidencia de malformaciones congénitas en un Hospital General de Zona, de Irapuato Guanajuato, México. Salud Jalisco. 2020;7(1):32–7.
9. Calderón-Alvarado AB, Rojas-Villegas M del S, Dehesa-López E. Prevalencia de malformaciones congénitas detectadas al nacimiento en un hospital de segundo nivel en Sinaloa. Acta Pediátrica México. 2017;38(6):363.

10. Al-Gailani S. Making birth defects “preventable”: Pre-conceptual vitamin supplements and the politics of risk reduction. *Stud Hist Philos Sci Part C Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* [Internet]. 2014;47(PB):278–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.shpsc.2013.10.009>
11. McLean W. Folic acid supplementation and pregnancy – more than just neural tube defect prevention. *Aust J Herb Naturop Med*. 2020;32(3):115–9.
12. Harris BS, Bishop KC, Kemeny HR, Walker JS, Rhee E, Kuller JA. Risk factors for birth defects. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(2):123–35.
13. Damkier P, Brønniche LMS, Korch-Frandsen JFB, Broe A. In utero exposure to antibiotics and risk of congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;221(6):648.e1-648.e15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.050>
14. Andersen SL, Lönn S, Vestergaard P, Törring O. Birth defects after use of antithyroid drugs in early pregnancy: A Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(4):369–78.
15. Caputo C, Wood E, Jabbour L. Impact of fetal alcohol exposure on body systems: A systematic review. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev*. 2016;108(2):174–80.
16. Parnell AS, Correa A, Reece EA. Pre-pregnancy Obesity as a Modifier of Gestational Diabetes and Birth Defects Associations: A Systematic Review. *Matern Child Health J*. 2017;21(5):1105–20.
17. Basu M, Garg V. Maternal hyperglycemia and fetal cardiac development: Clinical impact and underlying mechanisms. *Birth Defects Res*. 2018;110(20):1504–16.
18. Nazer H J. Prevención primaria de los defectos congénitos. *Rev Med Chil*. 2004;132(4):501–8.
19. Saldarriaga-Gil W, Ruiz-Murcia FA, Fandiño-Losada A, Cruz-Perea ME, Isaza-de-Lourido C. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital defects by screening ultrasound, in Cali, Colombia. *Colomb Med*. 2014;45:32–8.
20. Lancaster PAL. Causes of birth defects: Lessons from history. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2011;51(1):2–5.

21. Liu S, Evans J, MacFarlane AJ, Ananth C V., Little J, Kramer MS, et al. Association of maternal risk factors with the recent rise of neural tube defects in Canada. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019;33(2):145–53.
22. Molloy AM, Pangilinan F, Brody LC. Genetic Risk Factors for Folate-Responsive Neural Tube Defects. *Annu Rev Nutr.* 2017;37(June):269–91.
23. Copp AJ, Greene ND. Genetics and development of neural tube defects. *J Pathol.* 2010; 220:217-230.
24. Kondo A, Matsuo T, Morota N, Kondo AS, Okai I, Fukuda H. Neural tube defects: Risk factors and preventive measures. *Congenit Anom (Kyoto).* 2017;57(5):150–6.
25. Frolov P, Alali J, Klein MD. Clinical risk factors for gastroschisis and omphalocele in humans: A review of the literature. *Pediatr Surg Int.* 2010;26(12):1135–48.
26. Skarsgard ED, Meaney C, Bassil K, Brindle M, Arbour L, Moineddin R. Maternal risk factors for gastroschisis in Canada. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2015;103(2):111–8.
27. Kapapa M, Rieg T, Henne-Bruns D, Serra A. Risk factors for abdominal wall defects. *Congenit Anom (Kyoto).* 2020;60(2):54–61.
28. D'Antonio F, Virgone C, Rizzo G, Khalil A, Baud D, Cohen-Overbeek TE, et al. Prenatal risk factors and outcomes in gastroschisis: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;136(1):e159–69.
29. Padula AM, Yang W, Schultz K, Tom L, Lin B, Carmichael SL, et al. Gene variants as risk factors for gastroschisis. *Am J Med Genet Part A.* 2016;170(11):2788–802.
30. Lamoshi A, Rothstein DH. Risk Factors for Inpatient Mortality in Patients Born with Gastroschisis in the United States. *Am J Perinatol.* 2019;
31. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: A scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2014;129(21):2183–242.
32. Corona-Rivera JR, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A, Peña-Padilla C, Olvera-Molina S, Orozco-Martín MA, et al. Prevalence of orofacial clefts and risks for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in newborns at a university hospital from West Mexico. *Congenit Anom (Kyoto).* 2018;58(4):117–23.
33. Jamilian A, Sarkarat F, Jafari M, Neshandar M, Amini E, Khosravi S, et al. Family

- history and risk factors for cleft lip and palate patients and their associated anomalies. *Stomatologija*. 2017;19(3):78–83.
34. Bennasae M, Borobio V. Screening ecográfico fetal. *Hosp Univ Barcelona*. 2016;1–26.
35. Ignacio H, Benítez P, Amaralis IF, Martínez T, Arrieta IIR, Natacha III, et al. ARTÍCULOS ORIGINALES Marcadores ecográficos de cromosopatías y resultados del diagnóstico prenatal citogenético en Camagüey: 2007-2013 . Chromosomopathies echographic markers and results of prenatal cytogenetic diagnosis in Camagüey : 2007-2013 . 2014;8(1):2007–13.
36. Gerulewicz-vannini D, Hernández-andrade É. Artemisa. Pruebas bioquímicas en sangre materna para la identificación de fetos con riesgos de defectos cromosómicos y complicaciones asociadas al embarazo. 2005;19(2):106–17.
37. Sierra Romero M del C, Hernández EN, Serrano SC, Pablo AER, Hernández JV. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2014;71(5):292–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhix.2014.09.002>