



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Nosotras, Mejía Hidalgo Erika Estefanía y Soria Rosero María Fernanda
C.I. 171699280-3 y 180290350-8, autoras del trabajo de graduación intitulado:
“Principales factores de riesgo materno que prevalecen en las
malformaciones congénitas en el Servicio de Neonatología, del Hospital
General de las Fuerzas Armadas N.1, período enero 2010 a junio 2011”,
previa a la obtención del título profesional de Médico/a Cirujano/a en la
Facultad de Medicina:

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 26 de junio de 2012

Erika Estefanía Mejía Hidalgo

C.I. 171699280-3

María Fernanda Soria Rosero

C.I. 180290350-8

“La utopía está en el horizonte. Camino dos pasos, ella se aleja dos pasos y el horizonte se corre diez pasos más allá. ¿Entonces para qué sirve la utopía? Para eso, sirve para caminar.”

Eduardo Galeano

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**

**PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO MATERNO QUE
PREVALECE EN LAS MALFORMACIONES
CONGÉNITAS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA,
DEL HOSPITAL GENERAL DE LAS FUERZAS ARMADAS
N.1, PERIODO ENERO 2010 A JUNIO 2011**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES:

**ERIKA ESTEFANIA MEJÍA HIDALGO
MARÍA FERNANDA SORIA ROSERO**

**DIRECTOR
DR. PATRICIO LEORO**

**TUTORA METODOLÓGICA
DRA. MARÍA LUCILA CARRASCO**

QUITO, 2012

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser la luz que ilumina nuestro camino.

Al Doctor Patricio Leoro por creer en nosotras, demostrarnos un gran cariño y guiarnos a lo largo de nuestra carrera.

A la Doctora Lucila Carrasco por toda la ayuda y paciencia que nos ha brindado.

Al Doctor Roberto Navarrete por brindarnos su confianza y seriedad para realizar esta investigación

A nuestras familias por darnos el impulso, amor y comprensión para alcanzar nuestra meta.

Erika Mejía Hidalgo y María Fernanda Soria Rosero

*A Dios, por siempre acompañarme en el camino, darme sabiduría y guiarme en cada
paso que doy,
A mis Padres y Hermano que son un pilar fundamental en mi vida, por creer
ciegamente en mí, brindarme todo su amor, apoyo incondicional en cada meta que
me propongo y ayudarme a ser una persona de bien,
A mi Familia en general, por saber que puedo contar con ellos y por estar cada
momento pendientes de mí,
Y a mis mejores amigos, por siempre tener una palabra de aliento, darme su cariño,
y permitirme compartir y aprender de cada experiencia de la vida.*

Erika Mejía Hidalgo

*A Dios quien me ha dado la fortaleza, la sabiduría y la paciencia para continuar.
A mis padres por estar siempre a mi lado apoyándome y dándome amor en la trayectoria
de mi vida.
A mi hermana Verónica que ha sido mi apoyo, mi luz, mi consejera, una persona que
admiro por la gran mujer que es.
A mi hermana Lorena que me acompañó a la distancia y que estuvo siempre pendiente de
mí.
A mi perro Locky quien es mi amigo fiel y quien siempre supo alegrarme mis días.
A mis abuelos que con su sapiencia me ayudaron a creer en la vida y a crecer como
persona.
A mis grandes amigas Patys que por más de seis años de carrera nos mantuvimos juntas,
tuvimos risas, lloros, momentos de estrés, pero las grandes palabras para animarnos y
mejorar, nunca faltaron.
Y a todas las personas que por una u otra razón han hecho de mi una mejor mujer y una
gran profesional.*

Ma. Fernanda Soria Rosero

ÍNDICE

RESUMEN	1
CAPITULO I	
1. INTRODUCCIÓN	5
CAPITULO II	
2. MARCO TEÓRICO	8
2.1. MALFORMACIONES CONGÉNITAS	8
2.1.1. DEFINICIONES GENERALES	8
2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA	8
2.1.3. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS, DEFORMIDADES Y ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS CIE 10	10
2.2. FACTORES DE RIESGO	11
2.2.1. DEFINICIONES GENERALES	11
2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA	11
2.2.3. EDAD MATERNA	17
2.2.4. OCUPACIÓN	20
2.2.5. ENFERMEDADES AGUDAS DE LA MADRE	26
2.2.5.1. SÍFILIS	26
2.2.5.2. TOXOPLASMOSIS	30
2.2.5.3. RUBEOLA	34
2.2.6. ENFERMEDADES CRÓNICAS DE LA MADRE	37
2.2.6.1. DIABETES PREGESTACIONAL	37

2.2.6.2. DIABETES GESTACIONAL	40
2.2.6.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	42
2.2.6.4. HIPERTENSIÓN GESTACIONAL	46
2.2.6.5. PREECLAMPSIA	46
2.2.6.5.1. PREECLAMPSIA LEVE	47
2.2.6.5.2. PREECLAMPSIA SEVERA	47
2.2.6.6. EPILEPSIA	48
2.2.6.7. VIH	50
2.2.6.8. ASMA	53
2.2.7. ANTECEDENTES FAMILIARES DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS	55
2.2.8. TABACO	57
2.2.9. ALCOHOL	61
2.2.10. DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO	68
2.2.11. MEDICAMENTOS	71
2.2.12. CONTROLES PRENATALES DEFICIENTES	77
2.2.13. OTROS	
2.2.13.1. RADIACIÓN	81
2.2.13.2. ALTITUD Y ETNIA	82
2.2.13.3. HIPERTERMIA	84
2.3. PREVENCIÓN	85
2.3.1. OCUPACIÓN	86
2.3.2. ENFERMEDADES AGUDAS MATERNAS	87
2.3.2.1. SÍFILIS Y TORCH	87

2.3.3. ENFERMEDADES CRÓNICAS MATERNAS	90
2.3.3.1. DIABETES	90
2.3.3.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	91
2.3.3.3. VIH	93
2.3.3.4. EPILEPSIA	94
2.3.3.5. ASMA	95
2.3.4. ANTECEDENTES FAMILIARES DE MALFORMACIONES	95
2.3.5. TABACO	96
2.3.6. ALCOHOL	97
2.3.7. DEFICIT DE ÁCIDO FÓLICO	98
2.3.8. MEDICAMENTOS	98
2.3.9. CONTROLES PRENATALES DEFICIENTES	101
2.3.10. OTROS	
2.3.10.1. RADIACIÓN	102
2.3.10.2. HIPERTERMIA	103
CAPÍTULO III	
3. MÉTODOS	104
3.1. PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS	104
3.1.1. PROBLEMA	104
3.1.2. OBJETIVO GENERAL	104
3.1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	105
3.2. HIPÓTESIS	105
3.3. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	106
3.3.1. TIPO DE ESTUDIO	106

3.3.2. TAMAÑO MUESTRAL	106
3.3.3. RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA	108
3.3.4. ANÁLISIS DE DATOS	108
3.3.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	108
3.3.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	109
3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	110
3.5. ASPECTOS BIOÉTICOS	112
CAPÍTULO IV	
4. RESULTADOS	113
4.1. ANÁLISIS BIVARIADO	113
CAPÍTULO V	
5. DISCUSIÓN	128
CAPÍTULO VI	
6. CONCLUSIONES	141
CAPÍTULO VII	
7. RECOMENDACIONES	144
ANEXOS	146
BIBLIOGRAFÍA	154

INDICE DE TABLAS

1. TABLA 1: TASAS DE RESULTADOS ADVERSOS DE LA SIFILIS MATERNA NO TRATADA	28
2. TABLA 2: RIESGO DE INFECCION FETAL SEGÚN LA EDAD GESTACIONALEN INMUNOCOMPETENTES	31
3. TABLA 3: CONSECUENCIAS DE INFECCIÓN FETAL POR TOXOPLASMA GONDI EN GESTANTES INMUNOCOMPETENTES	33
4. TABLA 4: RUBEOLA DURANTE EL EMBARAZO RIESGO FETAL	37
5. TABLA 5: PRINCIPALES ALTERACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA EMBRIONOPATÍA DEL ALCOHOL	64
6. TABLA 6: PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DISMÓRFICAS CRANEOFACIALES Y DEL CRECIMIENTO DE LA EMBRIOPATÍA DEL ALCOHOL	65
7. TABLA 7: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	110
8. TABLA 8: FRECUENCIA DE GÉNERO DEL RECIEN NACIDO Y TASA DE INCIDENCIA	115
9. TABLA 9: FRECUENCIA Y ODDS RATIO SEGÚN LOS ANTECEDENTES PATOLOGICOS PERSONALES DE LAS MADRES	118
10. TABLA 10: FRECUENCIA Y ODDS RADIO RELACIONADAS CON LAS ENFERMEDADES AGUDAS DE LA MADRE	120

11. TABLA 11: FRECUENCIA Y ODDS RADIO RELACIONADAS	
CON LAS ENFERMEDADES CRONICAS MATERNAS	122
12. TABLA 12: FRECUENCIA Y OR SEGÚN LOS ANTECEDENTES	
FAMILIARES DE MALFORMACIONES CONGENITAS	123
13. TABLA 13: FRECUENCIA Y VALOR P RELACIONADO AL	
CONSUMO DE ALCOHOL Y TABACO.	124
14. TABLA 14: FRECUENCIA Y ODDS RATIO RELACIONADO	
AL CONSUMO DE ACIDO FOLICO DURANTE EL EMBARAZO.	125
15. TABLA 15: FRECUENCIA Y OR SOBRE EL USO DE	
MEDICACION EN EL EMBARAZO	126
16. TABLA 16: FRECUENCIA Y OR SEGÚN LOS CONTROLES	
PRENATALES Y ECOS OBSTETRICOS	127

ÍNDICE DE GRÁFICOS

1. GRÁFICO 1: ESQUEMA DE MOOR MODIFICADO	72
2. GRÁFICO 2: TAMAÑO MUESTRAL	107
3. GRÁFICO 3: PORCENTAJE SEGÚN LA EDAD MATERNA	114
4. GRÁFICO 4: PORCENTAJES Y FRECUENCIAS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL CIE 10	116
5. GRÁFICO 5: PORCENTAJE SEGÚN LA OCUPACIÓN DE LA MADRE	117
6. GRÁFICO 6: PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO	127

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar los factores de riesgo materno, que tienen mayor prevalencia en las malformaciones congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1.

MATERIALES Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal. En los neonatos nacidos en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1, comprendidos en el periodo de Enero 2010 a Junio 2011, se revisó las historias clínicas de 250 pacientes, los cuales fueron escogidos aleatoriamente, encontrándose 18 niños malformados y 36 malformaciones congénitas, donde se procedió a comparar los principales factores de riesgo con los 232 niños sin patología.

RESULTADOS: Se encontró que el género masculino fue más frecuente dentro de los recién nacidos malformados con un 61.1%. Las malformaciones congénitas más prevalentes fueron: sistema circulatorio (30.6%), sistema músculo-esquelético (22.2%), sistema genitourinario y de ojos, orejas, cara y cuello en igual porcentaje (11.1%). La edad promedio de las madres del grupo de neonatos con malformaciones congénitas estuvo comprendida entre 20 a 35 años (61%). Dentro de los principales factores de riesgo analizados, se demostró que el consumo de ácido fólico es significativamente estadístico ($p=0.003$), como factor protector para presentar malformaciones congénitas.

Y la presencia de trastornos hipertensivos en el embarazo, demostró aumentar 4.57 veces el riesgo de malformaciones congénitas.

CONCLUSIÓN: Los factores de riesgo materno estudiados de manera aislada no son estadísticamente significativos para producir malformaciones congénitas. Por lo que se considera que presentan una asociación multifactorial, relacionada con la susceptibilidad de la madre, el feto y el entorno.

Palabras Clave: Malformaciones congénitas, factores de riesgo, prevalencia.

ABSTRACT

BACKGROUND: To analyze the maternal risk factors, which have higher prevalence of congenital malformations in the Neonatology Department of the Armed Forces General Hospital N.1.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, descriptive, longitudinal study. It took into account all infants born in the Armed Forces General Hospital N.1, during the period January 2010 to June 2011, we collected data from 250 patients, who were chosen at random. We found 18 malformed children and 36 congenital malformations, and we compared the major risk factors with the 232 children without pathology

RESULTS: We found that male gender was more frequent in newborns with congenital malformations (61.1%). The most prevalent congenital malformation were: circulatory system (30.6%), followed by musculoskeletal system (22.2%) and malformations of the genitourinary tract and eyes, ears, face and neck had the same proportion (11.1%). The average age of the mothers in the group of infants with congenital malformations ranged from 20 to 35 years (61%). Among the main risk factors analyzed, it was shown that folic acid consumption is significantly statistically ($p = 0.003$), as a protective factor for congenital malformations. And the presence of hypertensive disorders in pregnancy, was shown to increase 4.57 times the risk of congenital malformations.

CONCLUSION: The maternal risk factors studied in isolation are not significant to cause birth defects. That's why we considered that the congenital malformations have a multifactorial association, related to the susceptibility of the mother, fetus and the environment.

Keywords: Congenital malformations, risk factors, prevalence.

CAPITULO I

1. INTRODUCCIÓN

Se conoce que muchas malformaciones congénitas son multifactoriales, y que se adquieren en los primeros meses de gestación. Se correlacionan con varios factores de riesgo dentro de los que se puede dividir en genéticos, ambientales, nutritivos, tóxicos y consanguíneos.¹

Según los datos obtenidos del ECLAMC² (Estudio Colaborativo Latino-Americano de Malformaciones Congénitas), programa de investigación clínica y epidemiológico de los factores de riesgo de la producción de anomalías congénitas registradas en hospitales de América Latina; en Ecuador se encuentran registrados doce hospitales donde se valoran 60 malformaciones congénitas.

En un estudio con datos recolectados desde 2001-2005 se registraron 66843 nacimientos, de los cuales 891 nacieron muertos y dentro de los 60 diagnósticos, existieron 1114 malformaciones. En este programa se analiza las malformaciones de cada recién nacido, por tanto cada neonato puede entrar a la tabla por varias ocasiones.²

¹ Vázquez Martínez V.; Torres González C.; González Jiménez G.; Hernández del Sol Y.; López Rodríguez del Rey A.; Barberis Pérez G.; Malformaciones congénitas mayores. Factores de riesgo relevantes; Cienfuegos 2000- 2005; Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba; MediSur, vol. 6, núm. 1, 2008, pp. 4-9

² Montalvo G., Camacho A., Toscano M. Frecuencia de malformaciones congénitas en Hospitales Ecuatorianos de la red ECLAMC período Junio 2001- 2005. Organó Oficial de Difusión Científica H.C.A.M. Volumen v N°9; Enero- Junio 2006: pp:39-49

La OMS estima que el 15% de todos los embarazos clínicamente reconocidos terminan en un aborto espontáneo, 50%-60% son por anomalías cromosómicas³, pero se desconoce el verdadero porcentaje por que en varias ocasiones ocurre muerte fetal temprana y reabsorción, por lo cual los valores estimados se encontrarían subestimados.⁴

El INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censo) del Ecuador, reporta la mortalidad de recién nacidos según las causas, donde se observa que la neumonía congénita, las malformaciones congénitas cardiovasculares, y otras malformaciones no clasificadas en otra parte, ocupan una frecuencia de 5.1%, 3.8% y 2.6% respectivamente⁵. Por lo que es importante detectar las malformaciones tempranamente y tener estudios que soporten a futuras investigaciones.

En el caso específico de los defectos congénitos se ha estimado que 47% ocurre por causas desconocidas, 25% son genéticos, 25% son multifactoriales y 3% son causados por agentes físicos, químicos o biológicos.⁶

El CLAP (Centro Latino-Americano de Perinatología) guía la búsqueda de los principales factores que influyen en los resultados perinatales, para luego evaluar las intervenciones con mayor probabilidad de solucionar problemas identificados. Con este fin, se debe evaluar los instrumentos y mecanismos de recolección de información

³ Benítez-Leite S., Macchi M.L., Acosta M.; Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos, Arch Pediatr Urug 2009; 80-3.

⁴ Vélez J. E., Herrera L.E., Arango F., López G.; Malformaciones congénitas: correlación, diagnóstico ecográfico y clínico., Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 55 No.3, 2004, (201-208)

⁵ INEC Ecuador, Principales causas de mortalidad infantil, Ecuador 2010.

⁶ Caviaras M. F.; Exposición a pesticidas y toxicidad reproductiva y del desarrollo en humanos: análisis de la evidencia epidemiológica y experimental. Rev Méd Chile 2004; 132: 873-79.

existentes en la región.⁷ E implementarlos en el nuestro para lograr precisión en la información que se obtiene localmente. Se utilizó este sistema de recolección de datos, y se añadió una base de datos propia del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1, para obtener resultados más fidedignos. (*ver Anexo #1*)

⁷ Boletín del Clap, OMS y OPS, Salud Perinatal, Montevideo-Uruguay, 199; Vol. 6 - Nº 16.

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. MALFORMACIONES CONGÉNITAS

2.1.1. DEFINICIONES GENERALES

Las malformaciones congénitas son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como: toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente en un niño recién nacido (aunque pueda manifestarse más tarde), sea externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple, que resulta de una embriogénesis defectuosa.⁸

2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial la OMS para el año 2004 calculó que existieron 260.000 recién nacidos fallecidos de lo cual el 7% corresponde a malformaciones congénitas detectadas hasta el primer año de vida, entre las más comunes: defectos cardíacos congénitos, defectos del tubo neural y síndrome de Down.³

⁸ Penchaszadeh V.; Nuevas tecnologías en reproducción y en ingeniería genética. En: Organización Panamericana de la Salud. Salud reproductiva de las Américas, Washington: OPS/OMS, 1992: 458-75.

Dentro de los 60 diagnósticos más frecuentes de malformaciones mayores registradas en el Ecuador en el 2001- 2005 se encuentran: el labio leporino que presenta una tasa de 18.8, polidactilia postaxial una tasa de 13.5, talipes equinovaros una tasa 10.9, microtia 10.8, síndrome de Down una tasa de 13.6 y malformaciones múltiples con una tasa de 16.0; con respecto al resto de los países de ECLAMC, la única malformación que presenta una diferencia significativa fue la microtia, esta malformación se encuentra presente en 10.68/10.000 de los datos registrados en el Ecuador y en 5.08/10.000 en el resto del ECLAMC ⁴.

En un estudio realizado con los datos del INEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos) y MSP (Ministerio de Salud Pública) Ecuador 2001-2007, se encontró que 18/10.000 recién nacidos hospitalizados presentaron algún defecto congénito. Siendo las más frecuentes las malformaciones cardíacas y el labio leporino, y encontrándose una mortalidad del 1% de todos los nacidos con defectos congénitos.⁹

Como nos indican los datos del ECLAMC-Chile en relación con los demás países del ECLAMC, el mayor número de malformaciones congénitas relacionadas con los defectos del tubo neural son a expensas del sexo femenino (23,89 y 18,53 /10.000).¹⁰ Estos resultados obtenidos se han asociado al hecho que el feto femenino necesita más

⁹ Gonzáles Andrade F, Lopez Pulles R, Congenital malformations in Ecuadorean children: urgent need to create a national registry of birth defects, Dovepress, Ecuador, 2010.

¹⁰ Nazer H. J., López-Camelo J., Castilla E. E.; ECLAMC: Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latinoamérica; Rev. méd. Chile, Santiago, mayo 2001 v. 129, n. 5.

gonadotropina coriónica humana que el feto masculino para cerrar el tubo neural,¹¹ en consecuencia, cualquier defecto en la función de la hormona podría causar un aumento de varios defectos del sistema nervioso central (SNC). En otro estudio realizado en México, se describió haber encontrado mayor predominancia en la prevalencia de todas las malformaciones congénitas en el sexo masculino¹²

Las malformaciones más frecuentes a nivel mundial fueron vinculadas al aparato genitourinario, cardiopatías congénitas, esqueléticas, aparato digestivo y sistema nervioso central¹³, por lo que varía los datos reportados por el ECLAMC.

2.1.3 CLASIFICACION INTERNACIONAL DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS, DEFORMIDADES Y ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS.

La clasificación Internacional de las Enfermedades CIE 10, que tiene como objetivo tener un registro sistemático de enfermedades, con diagnósticos y transformarlos en códigos alfanuméricos para un mejor almacenamiento y tabulación de la información, por ser una de las más utilizadas internacionalmente. (*Ver Anexo #2*)

¹¹Janerich DT. Female excess in anencephaly and spina bífida: possible gestations influences. American Journal of Epidemiology. 1975; 101: 70-6

¹² Ortiz A.M.R., Flores F.G., Cardiel M.L.E., Luna RC., Frecuencia de malformaciones congénitas en el área de neonatología del Hospital General de México;2010; 128-131

¹³ Bonino A., Gómez P., Cetraro L., Etcheverry G., Pérez W., Malformaciones congénitas: incidencia y presentación clínica; Arch Pediatr Urug 2006; 77(3): 225-228

2.2. FACTORES DE RIESGO

2.2.1. DEFINICIONES GENERALES

Se define factor de riesgo como todas aquellas características o circunstancias detectables en un individuo, asociadas con una probabilidad incrementada de experimentar un daño a la salud.¹⁴

2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

Existen varios factores de riesgo asociados a malformaciones congénitas como son: antecedentes familiares patológicos de malformaciones congénitas, edad materna, historia clínica obstétrica; en la que se encuentre relación con infecciones, abortos espontáneos, número de gestas, muertes fetales, embarazos múltiples, amenaza de aborto, alteración del peso corporal de la madre, anemia, polihidramnios, factores ambientales, ingesta de alcohol, medicamentos, cigarrillo, radiación, en el primer trimestre, traumatismos en el abdomen que hayan causado algún síntoma o signo alarmador durante el embarazo.¹⁵

¹⁴ Vidal-Aguilera M., Struck A., Fernández F., Chavez Y., Simosa V., Sobre los factores de riesgo materno-neonatal ¿una nueva definición o clasificación?, Revista Venezolana de Análisis de Coyuntura, 2009, Vol. XV, No. 2 (jul-dic), pp. 265-282

¹⁵ Almaguer Sabina P., Fonseca Hernández M., Romeo EscobaR M., Corona Martínez L.A.. Comportamiento de algunos Factores de riesgo para malformaciones congénitas en la Barriada de "San Lázaro", Rev Cubana Pediatr 2002;74(1):44-9

El ECLAMC ha identificado en los países en desarrollo 10 factores de riesgo a considerar: Embarazo no planificado, edad materna avanzada, controles prenatales deficientes, rubéola, automedicación, alcohol, tabaco, deficiencias de la dieta, exposición laboral, falta de consulta especializada.¹⁶

Las malformaciones congénitas se producen por alteraciones genéticas, biológicas y ambientales. Entre las genéticas tenemos tres mecanismos: alteraciones cromosómicas, monogénicas o poligénicas. Un significativo porcentaje de defectos es atribuido a errores en el proceso del desarrollo similar al concepto de mutación espontánea.²

Es así como la edad de los padres es un factor biológico asociado a ciertas malformaciones, en un estudio poblacional danés con casi un millón y medio de nacimientos vivos, concluyó que la edad paterna está asociada con labio leporino y paladar hendido, independientemente de la edad materna.¹⁷

Mientras que otros estudios describen un mayor riesgo para defectos del tubo neural, cataratas congénitas, acortamiento de extremidad superior y síndrome de Down,¹⁸ y además se confirma que la edad materna ideal para tener hijos con menor riesgo de malformaciones, y con mejor peso de nacimiento, es entre 20 y 35 años.¹⁹ El factor de

¹⁶ Cortes Fanny, Prevención primaria de las malformaciones congénitas, Revista médica Clínica Los Condes, Chile, 2007, 343/340.

¹⁷ Bille C, Skytthe A, Vach W. Parent's age and the risk of oral clefts. *Epidemiology* 2005; 16: 311-16.

¹⁸ McIntosh G. C., Olshan A. F., Baird P.A.. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 1995; 6: 282-88.

¹⁹ Nazer H. J., Cifuentes O. L., Millán Z. F., Vacarizas P., Köbrich Sch S., Aguila R. A.. La edad paterna como factor de riesgo para malformaciones congénitas; *Rev Méd Chile* 2008; 136: 201-208

riesgo más comúnmente identificado, previo al embarazo, para anomalías cromosómicas ha sido la edad materna mayor de 35 años.²⁰

Las deficiencias de constituyentes en la dieta materna y el déficit de oxígeno son responsables de nacimientos de descendientes defectuosos. Los traumatismos abdominales que interfieren en la integridad de las membranas amnióticas, pueden producir anomalías fetales por mecanismos de disrupción o compresión.¹⁰

Entre otros factores de riesgo que se asocian son: enfermedades crónicas de la madre y que tienen relación con malformaciones congénitas por su teratogenicidad como la diabetes mellitus (DM) 1 y 2, hipertensión arterial (HTA), obesidad, fenilcetonuria, siendo más común en los defectos del tubo neural y en malformaciones cardíacas.²¹

También varias infecciones como la rubéola, pueden desarrollar síndrome de rubeola congénita (SRC), y la infección por citomegalovirus, que produce una infección congénita en la cual se produce defectos al nacimiento y en su desarrollo, por su alta teratogenicidad durante el embarazo.²²

Se encontró una asociación significativa en relación con la ingesta de medicamentos, el antecedente de hipertensión arterial previo al embarazo, consumo de alcohol y el

²⁰ Evans MI, Hume RF Jr, Johnson MP, Treadwell MC, Krivchenia EL, Zader UE, et al. Integration of genetics and ultrasonography in prenatal diagnosis: just looking is not enough. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1925-31.

²¹ Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85:523–530.

²² Morice A., Ulloa – Gutierrez R., Avila. Agüero M.L.; Congenital Rubella Syndrome: Progress and Futur;. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8:323–331

antecedente de cardiopatía congénita en los familiares de primera línea para presentar malformaciones cardiovasculares.¹⁶

Se ha observado que la descendencia de los agricultores tiene un mayor riesgo de anomalías congénitas, por encontrarse expuestos a organofosforados tanto de parte del padre como de la madre, pero si la madre es expuesta en el período periconcepcional constituye el factor de riesgo más importante así es que las mujeres que trabajan en tareas agrícolas durante tres meses antes y un mes después de la última menstruación tienen cuatro veces más riesgo de tener un hijo anencefálico que las mujeres no expuestas a tareas agrícolas.⁵

Entre otros factores de riesgo ambientales encontramos a los medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA) durante el primer trimestre del embarazo los cuales son utilizados para hipertensión arterial, y uno de los medicamentos más vendidos a nivel mundial, por lo cual se ha realizado varios estudios en los cuales se encontró que al consumir IECA el feto tenía un mayor riesgo para malformaciones cardíacas y del sistema nervioso central en comparación con otros antihipertensivos, y se demostró que la exposición a un IECA en el primer trimestre, aumentó la probabilidad del 2,63% al 7,12% de que el feto presente una malformación congénita mayor.²³

²³ Bernztein R. G., Drake I. Prescripción de enalapril a la mujer fértil como factor de riesgo de malformaciones congénitas en el primer nivel de atención pública de la Argentina, Rev Argent Cardiol 2011;79:111-116.

Se realizó un estudio en el cual 38,5% de las mujeres estudiadas confirmaron ingesta de medicamentos diferentes a hierro, ácido fólico o suplementos vitamínicos y al analizar los medicamentos utilizados, solo cinco de ellas habían consumido teratógenos³ de los cuales el único comprobado era la warfarina. Se ha descrito la embriopatía por warfarina, consistente en talla baja, nariz hipoplásica y condrodiasplasia puntata.¹⁸

Los medicamentos que han demostrado tener un alto índice de teratogenicidad son la isotretinoína usado en su mayoría para el área de dermatología y el ácido valproico cuando existe el antecedente de epilepsia en la madre.²⁴

De acuerdo con la literatura, la consanguinidad incrementa la frecuencia de desórdenes autosómicos recesivos y malformaciones congénitas multifactoriales. En caso de historia familiar negativa para estos trastornos, la pareja tendrá un riesgo de malformación congénita mayor del 4%, en comparación con el 2% que se registra en la población general.²⁵

Es compleja la asociación entre agentes potencialmente teratógenos y malformaciones; diversos estudios reportan como factor etiológico de las malformaciones observadas en

²⁴ Ornoy A. Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2006;22:214–226

²⁵ Connor JM. Genetic assessment and counseling. In: Whittle MJ, Connor M (eds). *Prenatal Diagnosis in Obstetrics Practice*. Second edition. Oxford: Blackwell Science; 1995. p. 1-11.

el primer año de vida en menos del 1% de los casos la exposición a químicos, drogas, radiación ionizante e hipertermia.²⁶

En los factores ambientales tenemos la exposición prenatal a radiaciones ionizantes lo que ocasiona en el feto efectos teratógenos, mutágenos y carcinogénicos.⁸

El consumo de tabaco produce; disminución de la perfusión placentaria por la acción vasoconstrictora de la nicotina, la reducción del aprovechamiento calórico y del volumen plasmático en el feto, así como la inactivación funcional de la hemoglobina fetal y materna por el monóxido de carbono, favorecen la hipoxia intraútero aumentando el riesgo de anomalías cardíacas.²⁷

Durante el embarazo la mujer alcohólica tiene un riesgo elevado de presentar importantes complicaciones obstétricas. En un estudio realizado en México, el cual comparando con otras investigaciones coincide con los reportes de historia familiar positiva de abuso de alcohol en mujeres con problemas de alcoholismo. La prevalencia mundial del síndrome alcohólico fetal se ha estimado en 9-10 por cada 1000 nacidos vivos (1%).²⁸

²⁶ Whittle MJ. Exposure to teratogens. In: Whittle MJ, Connor JM. Prenatal Diagnosis in Obstetric practice. Oxford: Blackwell Science; 1995. p. 114-20.

²⁷ González Trujillo M.L., Torres Clúa M., Rodríguez Zorrilla L., Larrondo Castañeda B.E., González Rodríguez R., Díaz Martínez M. Factores de Riesgo asociados a las cardiopatías congénitas, Policlínico Docente Universitario Capitán Roberto Fleites. Santa Clara Villa Clara; 2011;15(3).

²⁸ Edvard S. G., Criterios de diagnóstico del síndrome alcohólico fetal y trastornos del espectro de alcoholismo fetal, Arch Argent Pediatr 2010;108(1):61-67/64

En relación entre el consumo de alcohol durante el embarazo y los efectos sobre el producto, se encontró que el 12% presentó aborto espontáneo, 13.7% parto antes de tiempo; 5.5% muerte fetal; 6.8% anomalías congénitas y 13.7% tuvo recién nacidos con bajo peso al nacer. Al comparar a este grupo con las mujeres que dejaron de beber durante el embarazo, se observaron diferencias significativas en los porcentajes de hijos nacidos antes de término y los que presentaron defectos congénitos.²⁹

2.2.3. EDAD MATERNA

La edad materna es un factor de riesgo influyente para la aparición de malformaciones congénitas, ambos extremos de las edades, tanto mayores de 35 años como menores de 20, pueden asociarse a defectos embriológicos y morbimortalidad fetal.³⁰

En edades maternas más avanzadas, se ha visto relación principalmente con malformaciones de origen cromosómico, producidas por: no disyunción, encontrándose las trisomías, como la 13, 18 y 21.³⁰ Madres de 40 años o mayores tienen mayor riesgo para trisomías, mientras que la espina bífida no se reporta frecuentemente en síndrome de Down, pero está presente en menos de 50% de los casos de trisomías 13 y en menos de 10% de los casos de trisomía 18.³¹

²⁹ Berenzon Gorn S., Romero Mendoza M., Tiburcio Sainz M., Medina-Mora Icaza M. E., Rojas Guiot E., Riesgos asociados al consumo de alcohol durante el embarazo en mujeres alcohólicas de la ciudad de México, Salud Mental, Vol. 30, No. 1, 2007.

³⁰ ECLAMC: 34 años de vigilancia epidemiológica del Síndrome de Down en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. 1972-2005. Rev Méd Chile 2006; 134: 1436-44.

³¹ Jones Kl. Smith's recognizable patterns of human malformation. 5th rev. ed. Philadelphia: W.B.Saunders. 861p. 1997.

En cambio, las edades maternas más jóvenes se han relacionado con defectos congénitos no cromosómicos, de origen disruptivo como: gastrosquisis, estenosis pilórica, hidrocefalia, polidactilia, persistencia del ductus arterioso y displasia septo-óptica.³²

Esta asociación implica que los hábitos de las mujeres jóvenes, como alimentación, consumo de tabaco y drogas, pudieran corresponder a factores de riesgo para estos defectos.³²

Dentro de las malformaciones congénitas por sistemas, se encontró que las del sistema gastrointestinal, malformaciones múltiples y síndrome de Down, eran más frecuentes entre las madres de edades mayores, en tanto que madres adolescentes son más frecuentes las malformaciones craneofaciales y gastrosquisis.³³

Según un estudio realizado en Chile, el riesgo de tener un hijo con trisomía 21 va aumentado de 1 en 600 nacimientos en el grupo de 20 a 29 años a 1/164 nacimientos en el grupo de 35 a 39 años y 1/33,1 nacimientos en el grupo de mujeres mayores de 39 años.¹⁹

En investigaciones realizadas con mujeres de 40 a 44 años, se reportó un incremento significativo para el riesgo de diabetes gestacional 7%, y hasta en un 17% preeclampsia,

³² Reefhuis J, Honein M. Maternal age and non chromosomal birth defects. Atlanta 1968-2000: Teenager or thirty-something. Who is the risk? Birth Defects Research, 2004)

³³ Nazer HJ, Cifuentes L, Águila A, Ureta P, Bello MP, Correa F, et al, Edad materna y malformaciones congénitas. Un registro de 35 años. 1970-2005, Rev Méd Chile 2007; 135: 1463-1469

independientemente de la paridad,³⁴ además se observó que presentan una incidencia de malformaciones congénitas de 2.94%.³⁵

Las complicaciones obstétricas por la edad materna avanzada se presentan en 63.6 %, siendo la más frecuente la hipertensión inducida por el embarazo con 14.8 %, siguiendo la muerte fetal in-útero 8.0 %, ruptura prematura de membranas 8.0 % y cesárea anterior 5.6%.³⁶

La mayor incidencia de muerte fetal anteparto se registró en las mujeres mayores de 40 años y transparto en el grupo de 35-39 años.³⁷

Teniendo como edad avanzada de 35 en adelante, las anomalías congénitas son producidas por consecuencia del ciclo biológico de la mujer, el cual refiere una población fija de ovocitos en los nacimientos femeninos que a medida que transcurre el tiempo, van disminuyendo y envejeciendo. Este hecho aumenta la probabilidad de fallas en la separación de los cromosomas durante la meiosis, lo que se traduce como un elemento adicional que aumenta el riesgo de tener descendencia con algún defecto.

³⁴ Usta IM, Nassar AH. Advanced maternal age. Part I: obstetric complications. *Am J Perinatol* 2008;25:521-534

³⁵ Nolasco Blé A, Hernández Herrera R, Ramos González R, Hallazgos perinatales de embarazos en edad materna avanzada, *Ginecol Obstet Mex* 2011;2012;80(4):270-275

³⁶ Reyes Durón F, Ramírez Medina L, Perfil Epidemiológico: Embarazadas Mayores De 35 Años, *Rev Med PostUNAH* Vol. 3 No. 3 Sept.-Dic, 1998.

³⁷ Salihu H, Wilson RE, Alio AP, Kriby RS. Advanced maternal age and risk of antepartum and intrapartum stillbirth. *J Obstet Gynaecol* 2008;34:843-850

Según los reportes existentes para las anomalías congénitas este riesgo se acrecienta, haciéndose estadísticamente significativo, después de los 35 años³⁸

2.2.4. OCUPACIÓN

La ocupación que presenta la madre tiene una gran influencia en la etapa gestacional del embrión, lo cual establece una alianza entre los factores genotóxicos y el desarrollo fetal.³⁹

Todo esto depende del tipo de exposición y la intensidad que existió entre dicho factor y la mujer, puesto que se conoce que la mujer mantiene sus células germinales desde el inicio de su vida, y en el cual se exponen a distintos ambientes laborales lo cual puede contribuir a desencadenar una malformación congénita en su descendiente.⁴⁰

Se ha encontrado que las mujeres que tienen un ámbito laboral fuera de casa, como industrias químicas, hospitales, escuelas son las que tienen un mayor riesgo de presentar hijos con malformaciones congénitas y abortos.⁴¹

³⁸ Vidal Aguilera, Mony de Lourdes A, Fernández F, Chávez Y, Simosa V, Sobre Los Factores De Riesgo En La Relación Materno-Fetal: ¿Una Nueva Definición O Clasificación?, Revista Venezolana de Análisis de Coyuntura, Vol. XV, Núm. 2, Venezuela, julio-diciembre, 2009, pp. 265-282

³⁹ Engel L.S., O'Meara ES, Schwartz EM. Maternal occupation in agriculture and risk of adverse birth outcomes in Washington, 1980-1991. Am J Epidemiol 1995;141(Suppl):S-73.

⁴⁰ Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD. Maternal pesticides exposures as risk factor for orofacial cleft and neural tube defects. Am J Epidemiol 1995;141(Suppl):S-3

⁴¹ Blatter B. M., Vanderstar M, Roeleveld N. Review of neural tube defects: risk factors in parental occupation and environment. Environ Health Perspect 1994; 102: 140-5.

Varios estudios han tomado como factores de riesgo para malformaciones congénitas a solventes, plomo, mercurio, radiaciones, plaguicidas, calor, que son los que dentro de la literatura presentan mayor relación significativa con malformaciones congénitas, de lo cual en el estudio de Galíndez⁴² en Venezuela el único que tuvo relación estadísticamente significativa con malformaciones congénitas fueron los solventes dependiendo de la ocupación.

En el estudio de Cortés⁴³, la única correlación que se encontró entre exposición laboral y malformación, fue la exposición al plomo que producía retraso mental en los hijos de madres que tenían contacto con dicho metal.⁴⁴ Rodríguez et al.⁴⁵ realizaron un estudio en Cuba en el año de 1993 donde se observó que los padres que trabajaban como albañiles y fumigadores fueron los únicos que dentro del estudio presentaron una estadística significativa para presentar malformaciones congénitas en sus descendientes.

En el estudio de Vélez en el 2004⁴⁶, realizado en Colombia, región similar a nuestro país, se encontró que las madres que presentaban hijos con malformaciones congénitas el 70% eran amas de casa.

⁴² Galíndez L., Rodríguez E., Suárez H.,; Malformaciones congénitas y ocupación de los padres; Hospital Central de Maracay, Edo. Aragua, Venezuela; Salud de los Trabajadores / Volumen 2 N° 1 / Enero 1994.

⁴³ Cortés M., Fanny. Prevención primaria de los defectos de cierre del tubo neural. Rev. chil. pediatr. 2003, vol.74, n.2, pp. 208-212.

⁴⁴ Baltaxe, Erik Y Zarante, Ignacio. Prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas en 44,985 nacimientos en Colombia. Arch. Cardiol. Méx. 2006, vol.76, n.3, pp. 263-268.

⁴⁵ Rodríguez Merconchini M.; Granda Ibarra A.; Carabaloso Hernández M; Carrasco Amaro C.; Garriga Sarría E.; La ocupación de los padres y la presencia de malformaciones congénitas; Rev. cuba. hig. epidemiol;31(2):57-64, jul.-dic. 1993

⁴⁶ Vélez J.E., Herrera L. E., Arango F., López g., Malformaciones congénitas: correlación, diagnóstico ecográfico y clínico; Septiembre 22/2004 Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 55 No.3 • 2004 • (201-208)

En un estudio Cubano de casos y controles con 602 pacientes se encontró que la única relación existente entre el tipo de ocupación y la madre, fue cuando la mujer trabajaba en agricultura, y las malformaciones congénitas estadísticamente significativas dentro de éste campo laboral fueron; labio leporino con o sin paladar hendido y cardiopatías congénitas.⁴⁷ Es así que una de las ocupaciones con mayor riesgo de presentar malformaciones congénitas son los agricultores, floristas, o personas que tengan contacto con plaguicidas.³

Según datos reportados de la OMS se estima que existen un millón de intoxicaciones con plaguicidas cada año y que presentan una letalidad entre el 0,4% y el 1,9%. La exposición a éstos químicos trae consecuencias a largo, mediano y corto plazo como; cáncer, alteraciones en el sistema nervioso central y en la reproducción.⁴⁸ Dentro de estos se encuentran herbicidas, molusquicidas, rodenticidas, herbicidas, y no solo se utilizan a nivel industrial sino también a nivel doméstico.⁴⁹

Benítez-Leite³, encontró que la exposición a pesticidas durante los primeros meses de gestación tuvo relación con muerte fetal por malformaciones congénitas.

Se analizó en varios estudios que cuando las mujeres se encontraban cerca de campos fumigados (menos de 1km), almacenaban plaguicidas en la casa, o lavaban ropa

⁴⁷ Arrechaderra Álvarez M., Infante Pozo E., Alonso Lotti y Prieto González E; Relación entre ocupación materna y cuatro tipos de malformaciones congénitas, Rev Cubana Invest Biomed 1999;18(1):32-3

⁴⁸ García AM, Ramírez A, Lacasaña M. Pesticide application practices in agricultural workers. Gac Sanit 2002; 16(3): 236-40.

⁴⁹ Caviaras MF. Exposición a pesticidas y toxicidad reproductiva y del desarrollo en humanos: análisis de la evidencia epidemiológica y experimental. Rev Méd Chile 2004; 132: 873-79.

contaminada, se evidenció una diferencia significativa para presentar hijos con malformaciones congénitas, y se encontró un riesgo siete veces mayor que en madres no expuestas.³

En el estudio de Lacasaña⁵⁰ se observó que las madres que tenían contacto con plaguicidas durante el periodo de riesgo agudo (tres meses antes y un mes después de la última menstruación) tienen cuatro veces más riesgo de tener un hijo anencefálico que las mujeres no expuestas a tareas agrícolas.⁵¹ Hubo varias ocupaciones paternas que repetidamente se relacionaron con defectos al nacer; estos fueron: porteros, pintores, tipógrafos, bomberos, ocupaciones relacionadas a la agricultura y las que exponen a solventes.⁵⁰

Según el estudio de Cammarata- Saclisi et al.⁵² en Venezuela se encontró que los hijos de padres cuya ocupación estuviera relacionada con plaguicidas presentaron el 42.9% de malformaciones relacionadas con síndrome de Down y ano imperforado, con relación a los no expuestos.

⁵⁰ Lacasaña M, Vázquez-Grameix H, Borja-Aburto VH, Blanco- Muñoz J, Romieu I, Aguilar-Garduño C, et al. Maternal and paternal occupational exposure to agricultural work and the risk of anencephaly. *Occup Environ Med* 2006; 63: 649-56.

⁵¹ Bustamante Montes L.P, Waliszewski S, Hernandez-Valero, Sanin-Aguirre L, Infanzon-Ruiz R.M, Garcia Jañas A., Exposición prenatal a los plaguicidas, organoclorados y criptosporidiosis, México, 2008

⁵² Cammarata-Scalisi F., Paoli-Valeri M., Cammarata-Scalisi G., Díaz J.J., Nasre R., Cammarata-Scalisi M.E.; Frecuencia del ano imperforado y factores de riesgo asociados en pacientes con síndrome de Down, Mérida, Venezuela. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012;42:40-45

La epidemiología de las malformaciones congénitas con relación a los plaguicidas indican que la prevalencia de estas aumenta tres veces más si las madres se encuentran en contacto con plaguicidas, pero el riesgo aumenta si el padre también posee contacto.⁵³

García realizó un estudio en el cual asoció las criptorquidias con algunos plaguicidas y observó que la prevalencia aumentaba, en zonas donde la agricultura era mayor.⁵⁴

Delgado en el 2006 expuso que las malformaciones congénitas más prevalentes en padres que trabajan con plaguicidas son: hendidura palatina, labio leporino alteraciones en el cierre del tubo neural, transposición de grandes vasos y anomalías de extremidades.⁵⁵

En un metaanálisis del 2009 realizado por Rocheleau et al.⁵⁶ indicaron que existía un riesgo elevado de presentar hipospadias en el recién nacido, si este se encontró en contacto con plaguicidas durante el periodo de gestación. Al igual que se encontró un mayor riesgo de malformaciones congénitas en varones, según el estudio de Fernández.⁵⁷

⁵³ Requena Mullor M. M.; Estudio Andaluz de prevalencia de diversas patologías en áreas con distinto nivel de utilización de plaguicidas. Granada 2009.

⁵⁴ García A. et al. Exposición a pesticidas y criptorquidismo. Evidencia geográfica de posible asociación. Dpto de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina. Universidad de Granada. 1996.

⁵⁵ Delgado Rodríguez M. Efectos crónicos de los fitosanitarios. Respuesta ante las intoxicaciones agudas por plaguicidas. Manual para el sanitario vigilancia epidemiológica. Consejería de Salud, 2006; 6: 95-205.

⁵⁶ Rocheleau C.M., Romitti P.A., Dennis L.K.; Pesticides and Hypospadias: a metaanalysis. J Pediatr Urol. 2009; 5: 17-24

⁵⁷ Fernández M.F., Olmos B., Olea N. Exposure to endocrine disruptors and male urogenital tract malformations cryptorchidism and hypospadias. Gac Sanit 2007 ; 21 (6); 500-514.

Se ha encontrado ciertas sustancias que se presentan en el ambiente laboral tanto de la mujer como la de su pareja a los que se los denomina disruptores endócrinos como plaguicidas, productos residuales del papel blanco o de incineración, alquifenoles. Es así que éstos afectan varias células del organismo y presentan una actividad mutagénica a nivel del material genético.⁵⁸

Con respecto a la relación que existe entre la exposición del padre y de la madre a cierto productos teratogénicos se ha propuesto varias hipótesis de ¿Cómo el trabajo del padre podría llegar a afectar antes o durante la concepción, al feto? Se cree que los tóxicos se pueden encontrar en el líquido seminal y pasar a la sangre materna a través de la mucosa vaginal durante el acto sexual,⁵⁹ mientras que otra vía de contaminación puede ocurrirse cuando el padre llega al hogar con la ropa o el material contaminado, lo cual indicaría una contaminación de manera indirecta hacia el feto.⁶⁰

Se ha encontrado ocupaciones de mujeres como: trabajar con cuero, dentro de laboratorios, el uso de citostáticos, relacionados con malformaciones congénitas.⁵⁸

⁵⁸ García, A. M.; Condiciones de trabajo y reproducción: un recorrido por las evidencias; Arch Prev Riesgos Labor 1999;2(1):19-25

⁵⁹ Joffe JM. Influence of drug exposure of the father on perinatal outcome. Clin Perinatol 1979;6:21-35.

⁶⁰ Knishkowsky B, Baker E.L. Transmission of occupational disease to family contacts. Am J Ind Med 1986;9:543-50

2.2.5. ENFERMEDADES AGUDAS DE LA MADRE

2.2.5.1 SIFILIS

La sífilis es una enfermedad infecciosa producida por el *Treponema pallidum*. En la mayoría de casos es transmitida por contacto sexual, pero en otros menos frecuentes puede adquirirse por transfusiones sanguíneas y muy rara vez por contacto con lesiones ricas de espiroquetas.⁶¹

La sífilis congénita se define como todo niño, aborto o mortinato cuya madre tiene evidencia clínica (úlceras genitales o lesiones compatibles con sífilis secundaria) o con prueba o no treponémica reactiva durante la gestación, parto o puerperio, que no haya sido tratada o haya sido tratada inapropiadamente.⁶²

La sífilis sigue siendo un grave problema de salud pública, se calcula que cada año hay más de 12 millones de nuevas infecciones, de las cuales más de 2 millones se producen en mujeres embarazadas.⁶³ La transmisión de madre a hijo puede ocurrir en cualquier momento del embarazo. Pero varía según el estadio de la sífilis y si ha recibido o no tratamiento oportuno.

⁶¹ Montealegre Pomar A, Guía de Práctica Clínica de Sífilis Congénita, Hospital Universitario San Ignacio, Colombia, 2010

⁶² Organización Panamericana de la Salud, Eliminación De La Sífilis Congénita En América Latina Y El Caribe, Washington, D.C., OPS, 2005.

⁶³ OPS, UNICEF, CLAP, Guía clínica para la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe, Washington, D.C.: OPS, 2010

Aproximadamente el 29% de hijos de mujeres embarazadas con sífilis primarias no tratada adquieren la enfermedad, el 59% de sífilis secundaria, el 50% en fase latente temprana y un 13% en fase latente tardía.¹ Además otro factor que hay que considerar es la transmisión vertical que se puede dar hasta en un 80% de los casos en mujeres embarazadas sin tratamiento.⁶²

Los cambios patológicos que se dan en la sífilis congénita, son los mismos que se presentan cuando la infección es adquirida, exceptuando porque no existe la lesión primaria. Debido a que la infección involucra la placenta y la diseminación al feto es hematógena, el compromiso va a ser extenso. Independientemente de cuál sea el órgano afectado la apariencia esencial de la lesión es la infiltración perivascular de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, con endarteritis y fibrositis extensa.⁶⁴

El periodo de incubación es de 10 días a 3 meses, por lo común 3 semanas. Pero las manifestaciones clínicas en el recién nacido pueden mostrarse hasta semanas más tarde, teniendo como límite los dos primeros años de vida, donde se considera como secuelas de una infección tardía no tratada.⁶¹

Aproximadamente un 50% de las madres con infección en fase primaria o secundaria y el 30% en fase latente y terciaria darán a luz a un niño prematuro.⁶¹ Además, la sífilis durante el embarazo puede dar lugar a nacidos muertos, abortos espontáneos, restricción

⁶⁴ Remington JS, Klein JO, eds. Infectious Diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia:Saunders, 1995:529

de crecimiento intrauterino (RCIU), o parto prematuro en un 50% de los casos, y se puede dar hasta en un 40% muerte perinatal.⁶² En algunos estudios se ha visto que aún si la sífilis se adquirió durante los cuatro años previos al embarazo, es posible que produzca infección al feto en más del 70% de los casos. (Ver tabla No1).⁶⁴

**TABLA NO 1: TASAS DE RESULTADOS ADVERSOS DE LA SÍFILIS
MATERNA NO TRATADA**

Resultado del embarazo	ESTUDIOS					
	Harman	Ingraham	Schultz et al	Hira et al	Warson Jones et al	Carga mundial de la ITS
Muerte Fetal o aborto	17%	22%	30-40%	22%	25%	20%
Muerte Perinatal	23%	12%	10-20%	Sin datos	Sin datos	15%
Infección del lactante	21%	33%	10-20%	2%	Sin datos	20%
Prematuro o bajo peso al nacer	Sin datos	Sin datos	No estudiado	33%	25%	20%
Sin resultado adverso	61%	67%	50-80%	57%	49%	75%

Tabla No1: Tasas de resultados adversos de la sífilis materna no tratada (OMS, Eliminación Mundial de la Sífilis Congénita: Fundamentos y estrategia para la Acción, 2008).

Las manifestaciones clínicas se asocian principalmente a abortos, mortinato, prematuridad, hidrops fetal y muerte perinatal, pero hay que diferenciar las manifestaciones según el estadio de la sífilis, teniendo en cuenta que se habla de sífilis congénita tardía desde los 2 años de vida.^{65,66,61}

La sífilis congénita temprana presenta: hepatoesplenomegalia (50%), ictericia (33%), linfadenopatías generalizada (30-50%), hematológicas (30%), mucocutáneas (15-60%) (pénfigo sifilítico), lesiones óseas (80-90%) (pseudoparálisis de parrot), síndrome nefrótico, compromiso del SNC (60%) (hidrocefalia), alteraciones oculares (coriorretinitis en sal y pimienta).⁶¹

La sífilis congénita tardía presenta: dientes de Hutchinson, molares en mora, sordera por daño en el VII par craneal, queratitis intersticial, glaucoma, periostitis y manifestaciones del SNC (retraso mental, hidrocefalia y convulsiones).⁶¹

Aproximadamente el 52% de las muertes por sífilis congénita tienen lugar antes de las 30 semanas de la gestación, si el tratamiento se inicia 30 días antes del parto se considera inadecuado para prevenir la sífilis congénita.⁶⁷

⁶⁵ Rivera M, Sífilis Congénita, Artículo de Revisión, Honduras Pediátrica - Vol XXIII - No. 2 - Mayo - Agosto - 2003

⁶⁶ Grupo de vigilancia y control de enfermedades transmisibles, Protocolo De Vigilancia De Sífilis Congénita Y Gestacional, Instituto Nacional de la Salud, 2009

⁶⁷ World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva. WHO; 2003

2.2.5.2 TOXOPLASMOSIS

La infección por *Toxoplasma Gondii*, es una parasitosis común. Se estima que aproximadamente 2-8 de cada 1.000 mujeres embarazadas poseen la infección aguda, de las cuales un tercio pueden producir transmisión de la infección al feto, debido a que la forma invasiva del taquizoito tiene la capacidad de traspasar o infectar la placenta.⁶⁸

Existe un 65% de probabilidad de que la infección transplacentaria sea más alta durante el tercer trimestre, aunque es menos grave y el recién nacido puede nacer asintomático, hay una incidencia más alta de trastornos de aprendizaje y secuelas neurológicas crónicas.⁶⁹

En cambio en el primer trimestre, se estima una frecuencia del 15% de riesgo de infección fetal, pero las manifestaciones clínicas más graves son: aborto, muerte fetal intrauterina, calcificaciones intracerebrales entre otras. La primoinfección materna durante el embarazo, aumenta el riesgo de aborto espontáneo, prematuridad, muerte perinatal y alteraciones orgánicas o del desarrollo psicomotor.⁷⁰

⁶⁸ Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47:554–66.

⁶⁹ Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counselling. *Lancet.* 1999;353:1829–33

⁷⁰ Remesar Navarro G, Danes Carreras I. Tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo, *Med Clin Barc*, 2009; España, 133(19):763–765

Las adolescentes, son consideradas como el grupo de mujeres embarazadas de mayor riesgo para primoinfección de *T. gondii*, y el riesgo aumenta si habitan en ambientes contaminados por animales huéspedes y vehículos de transmisión de ooquistes.⁷¹

La infección subclínica en neonatos puede tener una frecuencia de hasta el 85%. Casi siempre el diagnóstico pasa desapercibido por la escasa sintomatología, pero si no se trata durante algún tiempo pueden llegar a desarrollar coriorretinitis en la segunda o tercera década de la vida.⁷²

El riesgo más alto de desarrollar signos clínicos en el feto se presenta en las infecciones que ocurren entre el segundo y tercer trimestre. (*Ver tabla No2*)

TABLA No 2: RIESGO DE INFECCIÓN FETAL SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL EN INMUNOCOMPETENTES

TRIMESTRE	SEMANA	RIESGO DE INFECCION FETAL
PRIMERO	0 – 10	2%
	11 – 15	15 – 20%
SEGUNDO	16 – 28	30 – 55%
TERCERO	29 – 42	60 – 65%

Tabla No2: Riesgo De Infección Fetal Según La Edad Gestacional En Inmunocompetentes (Olaya Urueña C, Flórez García D, Guía De Práctica Clínica Para Diagnóstico Y Manejo De La Toxoplasmosis Gestacional, Revista Colombiana De Obstetricia Y Ginecología, Vol. 54 No3, Colombia, 2003)

⁷¹ Martins M, Campos D, Barbosa JC, Castro AM. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2003;108:19-24

⁷² Rosso F, Agudelo A, Isaza A, Montoya Jg, Toxoplasmosis Congénita: Aspectos Clínicos Y Epidemiológicos De La Infección Durante El Embarazo, Vol. 38 N° 3, 2007

El *Toxoplasma Gondii*, es un parásito intracelular que tiene la capacidad de infectar tanto humanos como animales, siendo el huésped definitivo el gato. Presenta tres formas: ooquiste, tanquzoito y bradizoito. La transmisión es por vía oral, mediante la ingestión de los ooquistes y quistes tisulares o por vía transplacentaria. Luego de la inoculación, los parásitos realizan fagocitosis o invaden las células, creando rotura de las mismas y produciendo diseminación por el torrente sanguíneo logrando así invadir a varios órganos; SNC, ojo, músculo-esquelético, miocardio y placenta; donde continúan multiplicándose, dando muerte celular y produciendo invasión de células contiguas.⁷³

La infección materna está dada por la ingestión de carne cruda o mal cocida, o por contacto con los oocistos de las heces de gatos infectados en suelo o agua contaminada.

En un estudio publicado en Estados Unidos donde estudiaron los factores de riesgo en 131 mujeres que tenían hijos con toxoplasmosis congénita, se llegó a la conclusión de que los riesgos epidemiológicos más frecuentes son: contacto con gatos, manipulación de jardines, exposición a cacerolas para cocinar y/o consumo de carnes crudas o poco cocidas, consumo de huevos crudos y lácteos no pasteurizados.⁷⁴

Las manifestaciones clínicas que se producen en embarazadas, niños y adultos con primoinfección son asintomáticas, se estima que alrededor del 10% de los casos se

⁷³ Azofeifa Soto R, Toxoplasmosis Y Embarazo, Revista Médica De Costa Rica Y Centroamérica Lxvii (592) 163-167, 2010

⁷⁴ Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher Ch, Mack D, Remington J, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:564-571.

manifiesta como una enfermedad autolimitada, con sintomatología parecida a la mononucleosis. La mayoría de síntomas característicos de la toxoplasmosis en el embarazo son las linfadenopatías occipitales y/o cervicales, poco dolorosas, no abscedadas y que desaparecen en 4-6 semanas.⁷⁵

Es posible que una mujer con una infección latente o crónica por *T. gondii* pueda mostrar una reactivación en forma de coriorretinitis durante su embarazo. Pero se ha demostrado que esta reactivación no significa riesgo para el feto.⁷²

La toxoplasmosis en el embarazo se asocia con partos pretérmino, pero no así con bajo peso al nacer y pequeño para edad gestacional. Cuando la primoinfección ocurre en el primer trimestre se pueden producir abortos espontáneos,⁷⁵ en los demás trimestres se produce principalmente afectaciones a nivel ocular. (Ver tabla No3)

TABLA No 3: CONSECUENCIAS DE INFECCIÓN FETAL POR TOXOPLASMA GONDII EN GESTANTES INMUNOCOMPETENTES

PRIMER TRIMESTRE	SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE
Aborto Espontáneo (90%)	Retinocoroiditis (85-90%)
Signos de Infección severa (10%): Triada clásica de Sabin: hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales y retinocoroiditis	La triada clásica es muy escasa en este periodo. Calcificaciones intracerebrales. Mastoiditis e infección del oído interno
Otros: retardo mental severo, ceguera, miocarditis, microoftalmia, mortinatos, etc.	Retardo mental leve o moderado. Infección de septos alveolares, septum ventricular, RCIU, glomerulonefritis focal.

Tabla No3: Consecuencias de infección fetal por *Toxoplasma Gondii* en gestantes inmunocompetentes (Olaya Uruña C, Flórez García D, Guía De Práctica Clínica Para Diagnóstico Y Manejo De La Toxoplasmosis Gestacional, Revista Colombiana De Obstetricia Y Ginecología, Vol. 54 No3, Colombia, 2003)

⁷⁵ Díaz L, Zambrano B, Chacón G, Rocha A, Díaz S, Toxplasmosis y Embarazo, Rev Obstet Ginecol Venez 2010;70(3):190-205

En estudios de seguimiento a largo plazo, se ha demostrado que sin terapia adecuada 75% de ellos desarrollarán coriorretinitis y 50% sufrirán daños neurológicos que se verán a lo largo de la vida del recién nacido. Se estima que el 15% nacen con manifestaciones clínicas, que varían de acuerdo a la edad gestacional en la cual se produjo la infección y a la severidad de la infección.⁷²

2.2.5.3 RUBEOLA

La rubeola es una enfermedad infectocontagiosa producida por el virus Togaviridae. Tiene un periodo de incubación de 15 a 21 días y el periodo de contagio comienza desde el periodo de incubación hasta 5 días después del periodo exantemático.

El síndrome de rubeola congénita (SRC), se presenta cuando el feto adquiere la infección por el virus de la rubeola poco antes de la concepción o principalmente durante las semanas 8-10 de la gestación.⁷⁶ La infección durante el embarazo, se produce por viremia materna la cual causa infección placentaria produciendo diseminación del virus a nivel fetal y causando afección en plena organogénesis. El mecanismo por el cual se produce daño esta dado por la detención de la mitosis y por la rotura cromosómica, lo que lleva a un daño celular difuso y a una detección del desarrollo por

⁷⁶ CENETEC, Diagnostico y manejo del Síndrome de Rubeola Congénita, Guía de práctica clínica, México, 2010

lo que se produce una hipoplasia de los órganos afectados, retardo de crecimiento y muerte fetal.⁷⁷

A nivel mundial existen aproximadamente 100.000 casos por año de SRC. En Latinoamérica la susceptibilidad en poblaciones no vacunadas o que no han sido expuestas al virus se estima que es del 25% al 30%, es decir que permanecen susceptibles, entonces la rubéola congénita depende del número de mujeres en edad fértil susceptibles. La epidemiología del SRC es realmente conocida en pocos países del mundo. Se estableció la incidencia de la enfermedad en varios países que no están usando la vacuna estimándola en 110 casos anuales. La revisión de la información en los países en desarrollo varía entre 0.6 y 2.2 por 1000 nacidos vivos, tasas similares se observaron en países antes de la vacunación universal.⁷⁸ Según datos del INEC 2008, en el Ecuador no se han reportado casos de rubeola congénita durante 5 años.

Las malformaciones más prevalentes que se dan en el SRC antes de las doce primeras semanas de gestación, son las que se producen en: corazón, ojo y SNC. Los defectos de audición se dan cuando la infección es más tardía.⁷⁹ Se estima que el riesgo fetal durante los dos primeros meses es del 40 al 60%, además pudiéndose producir múltiples defectos congénitos y/o aborto espontáneo. Durante el tercer mes de gestación hay un 30-35% de posibilidades de desarrollar un defecto único como sordera o cardiopatía,

⁷⁷ Ilabaca Pavéz G, Síndrome de TORCH, Servicio Neonatología Hospital Clínico Universidad De Chile, Cap 21, 2011

⁷⁸ Rubella Watch, Suplemento especial del Boletín Informativo de Inmunizaciones. Noticias actualizadas de la Unidad de Inmunizaciones de la OPS. Eliminación de la rubéola y el SRC, Washington D.C, Febrero de 2007

⁷⁹ Solórzano-Santos F, López-Kirwan A, Alvarez y Muñoz MT, Miranda-Novales MG, Gadea-Alvarez T, Vázquez-Rosales G, Síndrome de rubéola congénita en lactantes atendidos en un Hospital pediátrico, Gac Méd Méx Vol. 137 No. 2, 2001

mientras que en el cuarto mes hay un 10% de riesgo de producir un solo defecto. A partir de la semana 20 muy rara vez se produce daño fetal, en la mayoría solo sordera.⁸⁰
(Ver Tabla No4)

Entre las malformaciones congénitas por acción teratógena del virus tenemos defectos cardíacos: persistencia del ductus arterioso(PCA), comunicación interventricular (CIV), comunicación interauricular (CIA), estenosis pulmonar y miocarditis; oculares: opacificaciones de la córnea, catarata, licuefacción cortical, necrosis del cuerpo ciliar, iridociclitis y pigmentación posterior de la retina, en el oído: hemorragia coclear con necrosis epitelial, degeneración saculococlear, inflamación de la estría vascular, sordera, adherencias en las membranas de Reissner y la tectorial y atrofia del órgano de Corti; neurológicas: meningoencefalitis crónica con degeneración vascular encefálica, lesiones isquémicas y retardo de la mielinización del SNC, microcefalia con retraso mental; pulmonares neumonía intersticial crónica; en la piel se produce púrpura con áreas focales de eritropoyesis o un rash reticulado crónico, hematológicas: trombocitopenia, disminución de megacariocitos, fibrosis ganglionar y esplénica y otros órganos comprometidos son el hígado con hialinización y ectasia biliar; óseas: disminución de osteoblastos y osteoclastos y los músculos, retraso del crecimiento, criptorquidia e hipospadias.⁸⁰

⁸⁰ Sirvent E, Rodríguez Jc, Royo G, Rubéola En La Embarazada, Hospital General Universitario De Elche, España, 2002

TABLA NO 4: RUBEOLA DURANTE EL EMBARAZO RIESGO FETAL

EDAD GESTACIONAL	SRC	DEFECTOS GRAVES
Menos de 8 semanas	54%	85%
8 a 12 semanas	34%	52%
13 a 20 semanas	<10%	16%
Más de 20 semanas	---	---

Tabla No4: Rubéola durante el embarazo, riesgo fetal (Fabiana García F, Vásquez L, Sarubbi M.A, Guía de Prevención y Tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales, Unicef y ministerio de la Nación, 2010)

2.2.6. ENFERMEDADES CRÓNICAS DE LA MADRE

2.2.6.1. DIABETES PREGESTACIONAL

Es la diabetes que se conoce antes del embarazo, puede ser diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 o intolerancia a los carbohidratos, se recuerda que durante el embarazo se producen cambios metabólicos en los cuales existe resistencia a la insulina, lo cual se cree que puede ser causado por el lactógeno placentario, produciendo una hiperinsulinemia compensatoria la cual se mantiene durante el embarazo.⁸¹ Mientras continúa el embarazo en el tercer trimestre la glucemia en ayunas desciende por que el feto y la placenta aumentan su consumo, es aquí donde las madres con diabetes pregestacional pueden presentar cetoacidosis, si la dosis de insulina no se encuentra ajustada a los requerimientos de ésta.⁸²

⁸¹ Buchanan TA, Xiang A, Kios SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? Diabetes Care 2007;30:S105-11

⁸² Carpenter M. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. Diabetes Care 2007;30:S246-50

Los efectos que tiene la hiperglucemia materna sobre el feto es que provocan hiperglucemia e hiperinsulinismo lo que provoca que el feto tenga un crecimiento excesivo, retraso en la maduración pulmonar, muerte fetal intrauterina o hipoglucemia neonatal.⁸³ Además la incidencia de presentar malformaciones congénitas en niños de madres diabéticas es 4 veces mayor que en madres sanas, porque su metabolismo se encuentra alterado durante el ciclo de organogénesis del embrión.⁸⁴

Según Ordoñez⁸⁵ la prevalencia de tener una malformación a nivel del SNC (anencefalias, microcefalias y espina bífida)⁸⁶ es diez veces mayor que el resto de la población, mientras que para tener una malformación cardíaca el riesgo es de cinco veces. También existen otras malformaciones como las urinarias, digestivas, renales y esqueléticas que tienen una alta frecuencia.⁸⁷

Todas éstas malformaciones fetales aparecen en el 8-12% de madres diabéticas pregestacionales en las primeras diez semanas de gestación, entre las hipótesis de porque se altera el desarrollo del embrión está el aumento del estrés oxidativo lo que afecta de manera directa a la unidad fetoplacentaria.⁸⁸

⁸³ Volpe L, Di Cianni G, Lencioni C, Cucuru I, Benzi L, Del Prato S. Gestational diabetes, inflammation, and late vascular disease. *J Endocrinol Invest* 2007;30:873-9

⁸⁴ Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. *Curr Med Chem* 2007;14:569-83

⁸⁵ Ordoñez M. P., Nazer J, Aguilá A, Cifuentes L. Malformaciones congénitas y patología crónica de la madre. Estudio ECLAMC. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 404-11.

⁸⁶ Phelan SA, Ito M, Loeken MR. Neural tube defects in embryos of diabetic mice. *Diabetes* 1997;46:1189-97.

⁸⁷ Buchanan TA. Birth defects in diabetic pregnancies: where do we go from here? *Eur J Endocr* 1996; 134: 395-7

⁸⁸ Cruz Hernández J., Vol. 58, Núm. 1, pp 4-15 • Enero - Marzo, 2011

En el estudio de Mills et al. se encontró que gestantes que tenían un buen control metabólico, no tenían asociación con malformaciones congénitas, pero se demostró que si las mujeres presentaban una hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor a 8% tenían mayor riesgo de malformaciones congénitas.⁸⁹

La diabetes también trae otras consecuencias sobre el feto como macrosomía (25-42%)⁹⁰ que se produce porque la hiperglucemia materna estimula las células pancreáticas fetales las cuales conducen a un hiperinsulinismo y esto induce una mayor síntesis lipídica.⁹¹ La hipoglucemia neonatal (50%) por que el hiperinsulinismo produce hiperplasia a nivel de las células beta del páncreas y se produce una transferencia pasiva de grandes cantidades de glucosa a través de la placenta.⁹² Tienen mayor riesgo de muerte intraútero, parto distócico, trombosis vascular.⁹³ Dentro de los recién nacidos de madres diabéticas también se encuentran en 8-10% neonatos con bajo peso para la edad gestacional o RCIU.⁹⁴ Otros factores que se asocian a RCIU es la hipertensión arterial, nefropatía diabética que indican que existe un mal control metabólico durante las primeras semanas de organogénesis.⁹⁵

⁸⁹Hollander M, Paarlberg KM, Huisies AJ. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:125-36

⁹⁰ Cutchie WA, Cheung NW, Simmons D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes. *Diabet Med* 2006;23:460-8

⁹¹ Steel JM, Johnstone FD. Guidelines for the management of insulindependent diabetes mellitus in pregnancy. *Drugs* 1996;52:60-70

⁹² Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005;294:2751-7.

⁹³ Sempowski IP, Houlden RL. Managing diabetes during pregnancy. *Guide for family physicians. Can Fam Phys* 2003;49:761-7

⁹⁴ Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:1314-9

⁹⁵ Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Diabetes mellitus y embarazo. Guía asistencial; 2000.

Según el estudio de Delgado et al.⁹⁶ encontraron que las malformaciones mayores eran producidas por madres con diabetes pregestacional mal controladas o no diagnosticadas antes del embarazo, mientras que las malformaciones menores se producían en madres con diagnóstico de diabetes gestacional ya que ésta se instauraba terminada la organogénesis.

También existen estudios como el multicéntrico francés⁹⁷ en el que se valoró si existía alguna diferencia en la prevalencia de malformaciones congénitas entre diabetes tipo 1 y tipo 2, donde no se encontró una diferencia significativa. En cuanto a la mortalidad perinatal se observó que existe mayor mortalidad si la madre presenta diabetes tipo 2.⁹⁸

2.2.6.2. DIABETES GESTACIONAL

Se define a la diabetes gestacional como la intolerancia a los carbohidratos por primera vez durante el embarazo⁹⁹ y que acarrea consecuencias en la mujer y en el feto.¹⁰⁰ La incidencia de diabetes gestacional se observa en un 3-5% de las mujeres embarazadas a nivel mundial¹⁰¹ en países como México la incidencia es de 11% mientras que en Estados Unidos varía del 1-8%, también se ha encontrado que la morbilidad en los recién nacidos

⁹⁶ Delgado-Becerra A., Casillas-García D.M., Fernández-Carrocer L. A.; Morbilidad del hijo de madre con diabetes gestacional, en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes; Julio-Septiembre, 2011 Volumen 25, Número 3 pp 139-145

⁹⁷ Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2990-3.

⁹⁸ Sastre J., López J., Peña V., Maqueda E., Vicente A., Marco A., Pantoja A., et al.; ¿Son diferentes los resultados materno-fetales en las gestantes con diabetes tipo 2?; Sección de Endocrinología y Nutrición. *Servicio de Pediatría-Neonatología. Servicio de Obstetricia y Ginecología.; Hospital «Virgen de la Salud». Complejo Hospitalario de Toledo; Av Diabetol.* 2009;25:480-5

⁹⁹ Jones WC. Gestational diabetes and its impact on the neonate. *Neonatal Network* 2001; 20: 17-23

¹⁰⁰ American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus, position statement. *Diabetes Care* 1999; 22: 574-6

¹⁰¹ Ramírez FR, Nazer J. Recién nacido hijo de madre diabética. *Servicio de Neonatología. Universidad Católica de Chile* 2001; 26: 192-98

se encuentra en el 23%, mientras que la mortalidad de la diabetes ha disminuido en los últimos años de un 6.7% a 0.5%.¹⁰² Hay varias hipótesis sobre como la diabetes gestacional afecta a los fetos, según estudios un 80% aproximadamente se debe a una deficiente respuesta pancreática que es incapaz de compensar la resistencia a la insulina que es fisiológica en el embarazo, mientras que el 20% restante presenta¹⁰³ una aumentada resistencia a la insulina, con un páncreas normal, disminuyendo la glucosa periférica lo que causa como respuesta un aumento del consumo del glucógeno hepático y un aumento en la concentración de glucosa plasmática.¹⁰⁴ Es así que se observa una mayor resistencia en el tejido muscular, lo cual disminuye la actividad de las enzimas cinasa pirúvica y la fosfofructocinasa, lo que indica una disminución en la glicólisis en el músculo y aumento de la producción de ácidos grasos libres, por una actividad aumentada de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.⁹⁶

La hiperinsulinemia fetal se encuentra asociada con distintas patologías perinatales del recién nacido como macrosomía (30- 35%), peso bajo al nacimiento (11%), en el momento de la vía del parto presentan distocia 2-4 veces más, síndrome de dificultad respiratoria, asfixia 2-7 veces más, cardiomiopatía, alteraciones metabólicas en el nacimiento, malformaciones congénitas y riesgo de entrar a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) hasta 4 veces más que neonatos que son hijos de madres sanas. Y el riesgo de muerte perinatal aumenta de 2-5 veces más que otros neonatos.¹⁰¹

¹⁰² Cowett M et al. The infant of the diabetic mother. Neo Review 2002; 3: 173-89.

¹⁰³ U.S Task Force Guide to Clinical Preventive Services. Screening for Diabetes Mellitus; 2003 U.S Task Force Guide to Clinical Preventive Services. Screening for Diabetes Mellitus; 2003 U.S Task Force Guide to Clinical Preventive Services. Screening for Diabetes Mellitus; 2003

¹⁰⁴ Mancillas AJ, Gómez UF. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus, conceptos actuales. Revista de Endocrinología y Nutrición 2002; 1: 63-8.

Se han realizado estudios en los que se ha observado que las malformaciones congénitas en hijos de mujeres diabéticas que presentan una HbA1c entre 7 y 8.5% presentan un riesgo aumentado de 5% y cuando la HbA1c se incrementa a 10% el riesgo de tener un hijo malformado es del 22%.¹⁰¹

2.2.6.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se define a la hipertensión arterial (HTA) como una enfermedad crónica en la cual la presión arterial sistólica (PAS) es igual o mayor a 140 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) es igual o mayor de 90 mmHg o si existen ambas cifras.¹⁰⁵

La HTA se encuentra distribuida en todas las regiones del mundo y se estima que existen 691 millones de personas que la padecen. Se cree que en cada país existen entre un 15 a 30% de personas con ésta enfermedad, la cual aumenta con la edad.¹⁰⁵

Los hijos de madres hipertensas tienen varios factores de riesgo que se deben valorar durante los controles prenatales (CPN) es el caso del tipo de antihipertensivo que la madre consume y si además depende de otros factores como; la etnia, si presenta diabetes o sobrepeso, edad de la madre entre otros.¹⁰⁶

¹⁰⁵ Dotres Martínez C., Pérez González R., Córdoba Vargas L., Santín Peña V.; Programa nacional de prevención, diagnóstico, evaluación y control de la hipertensión arterial; república de cuba ministerio de salud pública; Rev Cubana Med Gen Integr 1999;15(1):46-87

¹⁰⁶ De-Kun, Chunmei Yang, Andrade S., Tavares V., Ferber J. R.; Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study; BMJ 2011;343:d5931 doi: 10.1136/bmj.d5931.

Es así que según varios estudios¹⁰⁷ se ha identificado como un mayor factor de riesgo en mujeres hipertensas a aquellas mujeres que consumían antihipertensivos como el enalapril que es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), puesto que se ha relacionado con malformaciones congénitas como: anomalías cardiovasculares, alteraciones del desarrollo del cráneo e hipoplasia pulmonar.^{108,109}

En Tennessee¹¹⁰ se realizó un estudio con 29507 niños de los cuales las madres habían consumido IECA y se encontró que las madres expuestas el primer trimestre de embarazo a los IECA presentaron mayor prevalencia de hijos con malformaciones cardíacas.^{111,112}

De-Kun¹⁰⁶ encontró que los IECA incrementan un 20% las malformaciones congénitas cuando la madre los consumía durante el embarazo. Pero al analizar otros antihipertensivos encontró que también existía la misma asociación con malformaciones congénitas en un 22%, pero que a diferencia de las mujeres que tenían únicamente hipertensión y no consumieron ningún medicamento durante el embarazo se encontró un 7.2% de riesgo mayor de malformaciones con respecto a la población normal, y con

¹⁰⁷ Marugan I, Ochoa S. Manejo perinatal de los defectos congénitos. Bol Pediatr. 2006;46(supl 1):151-59.

¹⁰⁸ Taboada N, Lardoeyt R, Lopez M. Uso de medicamentos durante el embarazo y su posible efecto teratogénico.; Rev Cubana Med Gen Integr. 2004; 20(4).

¹⁰⁹ Fonseca R, Mir R, Irala S, Navarro E, Ortigosa M, Céspedes E, Caballero Bareiro C. Pediatr.; Conocimientos de la etiología y los factores de riesgo de los defectos congénitos en pediatría. (Asunción), Vol. 35; N° 2; 2008

¹¹⁰ Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med. 2006;354: 2443–2451.

¹¹¹ Jenkins K. J., Correa A., Feinstein J. A., Botto L., Britt E. A., Stephen R. Daniels, Marsha Elixson, Carole A. Warnes and Catherine L. Webb; Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Circulation 2007, 115:2995-3014: originally published online May 22, 2007

¹¹² Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. For the Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. Diabetes Care. 2005;28:579-84.

respecto al tipo de malformación que tiene mayor relación la HTA fueron los defectos del tubo neural.

Dentro de la medicación para las mujeres hipertensas se conoce que mientras se encuentran embarazadas no deben recibir medicamentos IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), ni los inhibidores de renina y según la guía NICE tampoco las tiazidas.¹¹³

En el estudio de Ordóñez encontramos que los hijos de madres asmáticas, diabéticas (tanto gestacional como pregestacional), hipertensas e hipotiroideas tienen mayor riesgo de presentar alguna malformación congénita en comparación con hijos de madres sanas.⁸⁵

Según Finch¹¹⁴ el antecedente de que la madre sufra una enfermedad crónica como hipertensión arterial se encuentra como una indicación para que se realicen estudios ecocardiográficos en el feto para detectar malformaciones cardíacas.

González relacionó los antecedentes patológicos de primera línea de la madre, y encontró una asociación estadísticamente significativa con la HTA y las malformaciones

¹¹³ Roberts JM, Catov JM. Preeclampsia more than 1 disease. Or is it? Hypertension 2008;51:998-1050.

¹¹⁴ Finch D.A.; La importancia de la ecocardiografía fetal en la detección y el manejo de las malformaciones cardíacas congénitas; Hospital Episcopal San Lucas. Ponce. Puerto Rico. Rev Esp Cardiol. 2006;59(Supl 3):23-8

cardíacas y se estimó que el riesgo de tener un hijo con cardiopatía congénita era 2,39 veces mayor en madres con antecedentes de HTA.¹¹⁵

La HTA materna y trastornos hipertensivos del embarazo tienen una mayor relación con desprendimiento placentario, hematoma retroplacentario, fibrina intervellositaria, proliferación del trofoblasto, y se producen hallazgos fetales, como asfixia aguda y crónica, RCIU y shock.¹¹⁶

Cuando una mujer es hipertensa leve o moderada puede suspender la medicación, únicamente si la presión arterial llega a descender coincidiendo con el descenso fisiológico de los dos primeros trimestres. Si no existe este descenso fisiológico se puede considerar un embarazo con alto riesgo.¹¹⁷

Todavía existe controversia sobre la prescripción de fármacos en hipertensas crónicas, en ciertos estudios se ha encontrado una reducción de tasa de abortos en el segundo trimestre, partos prematuros y de cesáreas. Por lo que en Estados Unidos se controla con agentes antihipertensivos cuando presentan cifras de PAS de 150mmHg y PAD de 90-100mmHg, o más bajas si existe daño de órgano blanco previamente.¹¹⁸

¹¹⁵ González Trujillo L., Torres Clúa A. M., Rodríguez Zorrilla L., Larrondo B. E. Castañeda, González Rodríguez R. y Díaz Martínez M.; Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas; Policlínico Docente Universitario, “Capitán Roberto Fleites”, Santa Clara, Villa Clara; Medicentro 2011;15(3)

¹¹⁶Ovalle S., Kakarieka W. E., Correa P. A., Vial P. M. T., Aspillaga M.C.; Estudio anatómo-clínico de las causas de Muerte fetal; Universidad de Chile; 306 Rev Chil Obstet Ginecol 2005; 70(5).

¹¹⁷ Marín Iranzo R., Gorostidi Pérez M., Álvarez-Navascués R.; Hipertensión arterial y embarazo; Sociedad Española de Nefrología; Nefroplus 2011- Volumen – Número 2

¹¹⁸ Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1-S22.

El fármaco de elección en mujeres con HTA es el alfametildopa, y por ser un medicamento antiguo, se han realizado estudios en los que no se encuentra teratogenicidad.¹¹⁹ Los antihipertensivos como el metoprolol y el atenolol deben ser evitados antes de la semana 27 de gestación, porque su uso se relaciona con RCIU, placentas de bajo peso, y las dihidropirimidinas pueden ser usadas sin riesgo en el último trimestre.¹¹⁷

2.2.6.4. HIPERTENSIÓN GESTACIONAL

Es la PAS igual o mayor de 140 mmHg o la PAD igual o mayor a 90 mmHg en el embarazo y que se presenta luego de las 20 semanas en mujeres sin antecedentes de hipertensión arterial y que presente una proteinuria en 24 h menor a 300 mg o presente una tirilla reactiva negativa.¹²⁰

2.2.6.5. PREECLAMPSIA

Es cuando la PAS es igual o mayor a 140 mmHg o la PAD es igual o mayor a 90 mmHg durante el embarazo y que se presenta luego de las 20 semanas en una mujer previamente normotensa, además se acompaña de una proteinuria igual o mayor a 300 mg en orina de 24 horas, proteinuria en tirilla reactiva con 2++.¹²⁰

¹¹⁹ Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. Am J Med 2009;122:890-5.

¹²⁰ MSP; Componente normativo materno neonatal; Ecuador 2010.

2.2.6.5.1. PREECLAMPSIA LEVE

Es cuando la PAS es igual o mayor a 140 y menor de 160 mmHg, y con una PAD menor o igual a 90 y menor de 110mmHg en el embarazo que se presenta luego de la semana 20, y que además presente una tirilla reactiva positiva y con una proteinuria positiva en 24 horas, y ausencia de síntomas, signos y exámenes de laboratorio que indican severidad.¹²⁰

2.2.6.5.2. PREECLAMPSIA SEVERA

Se caracteriza por presentar una PAS igual o mayor de 160 mmHg y una PAD mayor o igual a 110 mmHg y que presente un embarazo mayor a 20 semanas, una proteinuria mayor a 3 gramos en 24 horas o una proteinuria en tirilla reactiva ++ / +++ y que presente uno de los siguientes síntomas y exámenes de laboratorio: síntomas vasomotores como; cefalea, tinitus, acúfenos, dolor en epigastrio e hipocondrio derecho. Exámenes de laboratorio como: hemólisis, plaquetas menor de 100000 mm³, disfunción hepática con aumento de transaminasas, oliguria menor 500 ml en 24 horas y edema agudo de pulmón.¹²⁰

La preeclampsia afecta del 2-8% de las mujeres embarazadas, y conlleva a un gran factor de riesgo para morbilidad perinatal. Es así que se un estudio en que

existieron 1.537.860 niños durante 27 años y donde se observó que la preeclampsia tuvo asociación con la presencia de epilepsia en los niños nacidos pasadas las 37 semanas.¹²¹

2.2.6.6. EPILEPSIA

Se define epilepsia como un trastorno crónico del SNC, caracterizado por la repetición de dos o más crisis convulsivas no provocadas por una causa inmediatamente identificable. Pero no todas las epilepsias se caracterizan por presentar convulsiones ni todas las convulsiones son epilépticas.¹²²

La epilepsia durante la gestación, es considerada como el segundo trastorno neurológico más frecuente después de la migraña, estimándose 1 por cada 200 gestantes, es decir el 0.5%, tomando en cuenta de estas, que en un 60% la frecuencia de convulsiones permanece sin cambios, un 20% aumenta y 20% disminuye.¹²²

Las causas por las que se produce un incremento en la frecuencia de las crisis convulsivas se atribuye a: efectos hormonales, especialmente el aumento de estrógenos y gonadotropina coriónica, metabólicas, por incremento de agua, retención de sodio, aumento de peso e hipomagnesemia, psicológicas, al incrementar el estrés y la ansiedad,

¹²¹ Chun Sen Wu, Yuelian Sun, Mogens Vestergaard, Jakob Christensen, Roberta B. Ness, Catherine L. Haggerty, Jørn Olsen.; Preeclampsia and Risk for Epilepsy in Offspring; Pediatrics 2008; 122; 1072

¹²² Servicio de Medicina Maternofetal, Guía Clínica: Epilepsia Y Gestación, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON), Hospital Clínic de Barcelona

y fisiológicas, por privación del sueño producida principalmente por náusea, vómito y lumbago.¹²³

En las mujeres embarazadas sin tratamiento, tienen una frecuencia de presentar malformaciones congénitas de 2-4% y en las que son tratadas aproximadamente el 6%.¹²⁰ Además se encontró un incremento en la aparición de malformaciones congénitas del 12.3% en neonatos de madres que padecieron crisis durante el primer trimestre vs 4% en quienes las tuvieron en otros periodos del embarazo.¹²³

La epilepsia se ha asociado a malformaciones congénitas como defectos del tubo neural (espinas bífidas y anencefalia), fisura palatina, labio leporino, anomalías cardiovasculares, defectos genitourinarios, retraso del desarrollo psicomotor, autismo y trastornos endocrinológicos. Las alteraciones congénitas producidas por fármacos antiepilépticos, se deben principalmente al ácido valproico, manifestadas con hipotonía, convulsiones, irritabilidad e ictericia, es decir principalmente daños del SNC, y en menor frecuencia la carbamazepina con: mielomeningocele y anencefalia.^{124,120}

El resultado de las crisis convulsivas durante el embarazo es exponer al feto al riesgo de traumatismo contuso, hipoxia y acidosis con secuelas posteriores de daño neurológico y hasta muerte intrauterina.¹²⁵

¹²³ Nariño D, Epilepsia y Embarazo, Cap11, 151-162

¹²⁴ Battino D, Mamoli D, Messina S, Perucca E, Tomson T, Malformaciones en los hijos de embarazadas con epilepsia., REV NEUROL 2002; 34 (5): 476-480

¹²⁵ Sandoval Diaz Gonzalez R, Epilepsia En La Paciente Embarazada, 2005

2.2.6.7. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es un agente infeccioso que ataca al sistema inmunológico, principalmente a los glóbulos blancos (linfocitos T) y es el causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.¹²⁶

Aproximadamente en el año 2007 indicaban que en la región vivían 55.000 niños menores de 15 años con VIH, de los cuales 6.000 fallecieron ese año por el VIH. La mayoría de estos niños contrajeron la infección durante el embarazo, el parto o la lactancia materna. Se estima que sin lactancia materna, el riesgo de transmisión es de un 15 al 30%, pero puede ascender hasta el 20 a 45%, si el niño es amamantado por una mujer con VIH.¹²⁷

En América Latina la prevalencia de infección por VIH de la población en general es 0,5%, teniendo en cuenta que durante el 2008 se produjeron más de 11 millones de nacimientos, en donde sólo se sometieron a la prueba de VIH el 54% de gestantes, entre los diferentes países de la región.¹²⁸

La transmisión del VIH al feto se puede producir por tres mecanismos:¹²⁹

¹²⁶ OPS, UNICEF, CLAP, Guía clínica para la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe, Washington, D.C.: OPS, 2010

¹²⁷ ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2006: anexo 2: estimaciones y datos sobre el VIH y el SIDA, 2005 y 2003

¹²⁸ PAHO, WHO, UNAIDS. HIV and AIDS in the Americas 2007: Report the evolving epidemic, response and challenges ahead. Washington: PAHO; Sept 2007

¹²⁹ Fowler MG, Simonds RJ, Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission, *Pediatr Clin North Am* 2000;47:21-38.

1. Transmisión intra-parto (40 y 80%), es causada por el contacto fetal con la sangre y el líquido amniótico.
2. Transmisión in útero (10% al 25%): en ocasiones se ha identificado VIH en el tejido fetal a la octava semana de gestación.
3. Transmisión a través de la leche materna (14% a 30%).

Son considerados factores asociados a la transmisión madre-hijo del VIH:¹³⁰

1. Disminución del recuento absoluto de linfocitos CD4 en la primera medición (<200mm³).
2. Carga viral: hay una asociación entre la carga viral y la probabilidad de transmisión sin tratamiento, de 0% con <1.000 copias/mm a 40,6% con >100.000 copias. La carga viral predice el riesgo pero no el momento de la infección perinatal.
3. Uso de drogas intravenosas durante el embarazo.
4. SIDA avanzado.
5. Parto pretérmino.
6. Corioamnionítis.
7. Presencia de antígeno p24 en el primer control o antes del parto.
8. Lactancia materna.
9. No suministro de Zidovudina (ZDV) mediante el protocolo PACTG 076.

¹³⁰ Fonseca C, Prieto Fe, Manejo De La Infección Materna Con VIH Y Del Recién Nacido Expuesto, Revista Colombiana De Obstetricia Y Ginecología Vol. 56 No.1, 2005, (68-81)

Así como también tenemos que tener en cuenta que los procedimientos diagnósticos prenatales invasivos están totalmente contraindicados, como son la amniocentesis, cordocentesis y biopsia de vellosidad corial.¹³⁰

En relación a la transmisión vertical basándose en un metaanálisis se concluyó:¹³¹

- El momento del contagio al producto: durante el embarazo (35%), durante el parto (65%), durante la lactancia (14%).

- Factores obstétricos que la favorecen: rotura prematura de membranas mayor de 4horas, parto prematuro, bajo peso al nacer, infección ovular, contacto fetal con secreciones cervicovaginales y/o sangre vía del parto, operación cesárea electiva reduce en un 50,5% la transmisión en comparación con parto vaginal.

En el Ecuador, las trabajadoras sexuales tenían una prevalencia de VIH del 11%, contra 0.3% entre la población en general.¹³²

Una investigación realizada por Leroy,¹³² mostró que la infección por VIH materna incrementa el riesgo de prematurez en un 62% y el riesgo de bajo peso al nacer en un 58%, y que indujo un peso placentario más bajo e incrementó sustancialmente el riesgo de hemorragia materna postparto.

¹³¹ Mother to Infant Transmission of HIV. Inf Dis J 1999; 12: 21-26

¹³² ODM 6: Combate al VIH/SIDA, malaria y otras enfermedades, 2009, 337-382

En un estudio realizado en Barcelona, España, se encontró que el VIH puede estar vinculado a malformaciones congénitas, ya que se registraron en 53 niños y presentaron una tasa global del 8,4%, y se clasificaron por órganos y aparatos; teniendo como los más frecuentes genitourinario, presentes en 13 casos (25,0%), cardíacos en 11 casos (21,1%), músculo-esquelético en 10 casos (19,2%), hepatodigestivas en 6 casos (11,5%), del sistema nervioso en 3 casos (5,8%), oculares en 2 casos (3,8%), las anomalías cromosómicas en 2 casos (3,8%), síndrome de Down en 2 casos (3,8%), las de cara en 2 casos (3,8%) y de otro tipo en 3 casos (5,8%).¹³³

Es controvertido todavía si se produce malformaciones congénitas o no por transmisión del virus del VIH o si se produce solo por medicamentos utilizados para la infección.

2.2.6.8 ASMA

El asma bronquial se define como la inflamación crónica de la vía aérea caracterizada por hiperreactividad bronquial ante varios estímulos, es considerada una de las enfermedades más comunes que se presenta como complicación del embarazo.¹³⁴

¹³³ Fernández Ibieta M, Ramos Amador J.T, Bellón Cano J.M, González Tome M.I, Guillen Martin S, Navarro Gómez M, et al, Malformaciones congénitas en una cohorte de niños no infectados, hijos de madres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, Anales de Pediatría (Barc). 2009; 70(3):253–264

¹³⁴ Contreras Zuniga E, Sanabria F, Zuluaga Martinez X, Casas Quiroga I, Asma bronquial y Embarazo, Rev Colomb ObstetGinecol vol.58 no.3, Bogotá, 2007

Aproximadamente de 1 a 4% de mujeres embarazadas son afectadas. A pesar de que la cifra no es mayor, los episodios de asma durante el embarazo pueden aumentar los riesgos de padecer preeclampsia, parto pretérmino, mortalidad perinatal y bajo peso al nacer.¹³⁴

El compromiso fetal está relacionado a un asma que no está controlado, ya que se ha visto que niños que nacen de pacientes con asma controlado, no presentan ningún riesgo. El RCIU, la prematuridad, y el bajo peso al nacer pueden ser la consecuencia de la hiperventilación materna sumado a la hipoxemia e hipercapnia de reiterados episodios agudos de asma.¹³⁵

Asimismo, otras situaciones que acompañan al asma mal controlada, como la HTA, la alcalosis, la hipocapnia o la deshidratación, podrían afectar a la oxigenación fetal por reducción del flujo placentario.¹³⁶

La frecuencia de parto prematuro es más común en las mujeres embarazadas asmáticas, especialmente en aquellas que son corticoide-dependientes.

¹³⁵ Elizalde Cremonte A., Asma Bronquial Durante El Embarazo, Facultad de Medicina, UNNE

¹³⁶ Duque S, M. Reche, López-Serrano M, Asma y Embarazo, Alergol Inmunol Clin 2002; 17: 285-290

2.2.7. ANTECEDENTES FAMILIARES DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Se ha registrado que uno de los factores de riesgo para malformaciones congénitas son los antecedentes familiares, según el estudio de Vélez del 2004⁴⁶ se encontró que el 14.8% de malformaciones congénitas tenían como antecedente a algún familiar con ¹ malformación que era diferente de la madre o el padre o con alguna enfermedad genética y dentro de éste porcentaje el 8.6% se debía a consanguinidad, puesto que según la literatura la consanguinidad aumenta la frecuencia de desórdenes autosómicos recesivos. Es así que si la pareja no presenta ningún trastorno cromosómico, el hecho de tener relación de consanguinidad incrementa el riesgo de malformación congénita a un 4%, siendo el de la población normal menor al 2%. Para anomalías cromosómicas el mayor factor de riesgo en el embarazo es la edad materna que supera los 35 años.¹³⁷

Para que una malformación se produzca es necesario factores genéticos y ambientales como se ha descrito anteriormente, para lo cual es necesario la presencia de: una enfermedad monogénica, una herencia multifactorial, o una aberración cromosómica numérica o estructural, y así el embrión puede presentar una penetrancia incompleta, una mutación fresca o una expresividad variable, dependiendo de la herencia que se adopte.¹³⁸

¹³⁷ Lumley J, Watson L, Watson M. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. The Cochrane Library, Issue 2, 2002.

¹³⁸ Borbolla Vacher L, García Martínez D. Genética médica. En: Pediatría 4. La Habana: Editorial Pueblo y Educación 1999:146-9.

Es así como en el estudio de Dyce, se observó que casos de neonatos con polidactilia, el cual es un síndrome genético ligado a la herencia autosómica dominante presentó antecedentes familiares de polidactilia.^{139,140} Al igual que otras malformaciones congénitas en el estudio de Sánchez¹⁴¹ donde de los neonatos con cardiopatías congénitas, el 12.1% presentó antecedentes de malformaciones cardíacas en primer grado de consanguinidad, mientras que el resto fue multifactorial. El 14.2% de las cardiopatías en estudio de Blanco Pereira presentó un antecedente genético.¹⁴²

Siempre hay que tener en cuenta que si un hijo previo presenta una cardiopatía congénita, el riesgo para siguiente hijo aumenta de 11-12 veces más que la población normal.¹⁴³ Éste riesgo puede aumentar si es una patología frecuente en la población general y el grado de parentesco que posean.¹⁴⁴

Refiriéndonos a la parte genética que abarca los defectos del tubo neural se ha relacionado que existe un mayor número de fetos femeninos afectados, al igual que una mayor recurrencia en descendencias maternas.¹⁴⁵ Como también se encuentra mayor riesgo si una pareja ya presenta un hijo con algún defecto del tubo neural, puede haber

¹³⁹ Dyce Gordon E, Chikuy Ferrá M, Ortiz Magariño C, Dyce Gordon L. Registro y análisis de algunas variables relacionadas con las malformaciones congénitas mayores. Rev Cubana Med Gen Integr 1999; 15(4):430-5.

¹⁴⁰ Ballesteros De Valderrama B. P.; Calidad de vida en familias con niños menores de dos años afectados por malformaciones congénitas perspectiva del cuidador principal. Univ. Psychol. 2006, vol.5, n.3, pp. 457-474.

¹⁴¹ Sánchez Ramírez E., Álvarez Estrabao O. A., Valdés Silva Y., Ramírez Ramos A., Robles García L., Arguelles González I.; Factores de riesgo para cardiopatías congénitas en pacientes del municipio Holguín; Universidad Ciencias Médicas. Holguín; 2011; 15(4)

¹⁴² Acon F, Romero C. Estudio retrospectivo del diagnóstico de cardiopatías congénitas en el período prenatal en el Hospital Nacional de Niños Junio 2001 - Mayo 2002. Rev Costarric Cardiol.2003 vol.5, no.3 [citado 9 Jul 2009]; 5(3): 4p.

¹⁴³ Llanusa C. Qué debe saber sobre el consumo de alcohol en el embarazo; feb. 2010. Disponible en: <http://dxprenatal.sld.cu/hojas-informativas/>.

¹⁴⁴ Montanari G, Obregón M. ¿Cuál es la importancia de las cardiopatías en el conjunto de los defectos congénitos? Arch Argent Pediatr Buenos Aires. 2005; 20(3): 10-20.

¹⁴⁵ Larmarcovai G, Bonassi S, Botta A, Baan RA, Orsière T.; Genetic polymorphisms and micronucleus formation: a review of the literature. Mutat Res 2008;58:215-33.

una recurrencia 3-4 veces mayor a los padres que tienen hijos sin esta patología.¹⁴⁶ El riesgo se incrementa para el segundo hijo a un 3 - 4%, y hasta el 10% para un tercero, el 95% no presentan antecedentes familiares de disrafismo espinal (2-3).¹⁴⁷

En este estudio de Pérez Molina¹⁴⁸ se encontró que 16% de los pacientes tuvieron por lo menos un familiar con antecedente de apéndice preauricular, y esto incrementó 19 veces el riesgo de presentarlo. Hay que tomar en cuenta que las malformaciones que presentaron los familiares no fueron de apéndices preauriculares en todos los casos, lo que sugiere que en distintas ocasiones no se trasmite la malformación en carácter autosómico dominante, como se refirió Gao et al. en su estudio¹⁴⁹.

2.2.8. TABACO

El hábito de fumar en el período periconcepcional se ha visto asociado a numerosas causas de enfermedad y muerte perinatal, entre ellas trastornos del crecimiento fetal, bajo peso al nacer y el síndrome de muerte súbita del lactante.¹⁵⁰

¹⁴⁶ Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, Sherry S, Mullikin JC. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409:928-33.

¹⁴⁷ Marino Ruiz de la Paz, Lourdes Montero Álvarez, Iselis Martínez Morales Mielomeningocele con malformación de Arnold Chiari tipo II. Presentación de un caso. Hospital General Docente “Capitán Roberto Rodríguez Fernández”; Morón Mediciego 2009; 15

¹⁴⁸ Pérez Molina J., Robledo Aceves M., Román Corona Rivera J., Alfaro Alfaro N., Castro Hernández J. F.; Apéndice preauricular: prevalencia, características clínicas y factores de riesgo materno; *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:142-7

¹⁴⁹ Gao JZ, Chen YM, Gao YP. A survey of accessory auricle anomaly. Pedigree analysis of seven cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:194-6.

¹⁵⁰ Poletta FA, López Camelo S, Gili J, Montalvo G, Castilla E, Red del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas en Ecuador, Consumo y exposición al tabaco en mujeres embarazadas de Ecuador, *Rev Panam Salud Publica* 27(1), 2010

En un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud, donde se incluyó a 4 países Latino-Americanos, mostró que el 18% de embarazadas fumaban cigarrillo, hasta un 1/3 usaban tabaco sin humo, y aproximadamente la mitad respiraban el humo de forma pasiva.

Así como también reveló que la exposición de las embarazadas al humo de segunda mano, constituían amenazas para la salud en países de bajos y medianos ingresos.¹⁵¹

Se estima que el tabaquismo es el responsable de cerca del 18% de los casos de bajo peso al nacer, y de un riesgo aumentado de muerte súbita del lactante y mortalidad perinatal.¹⁵²

Varios estudios en EEUU y el Reino Unido han demostrado una asociación entre tabaquismo durante el embarazo y aumento en la incidencia de labio leporino en 1.4 veces y paladar hendido fetal en 2.3 veces más. Así mismo, se reportó asociación con malformaciones congénitas del corazón, especialmente comunicación interauricular, comunicación interventricular y transposición de grandes vasos.¹⁵³

Se han publicado asociaciones con defectos de cierre del tubo neural, malformaciones urogenitales y cardiovasculares, con el tabaquismo pasivo materno, aunque con la

¹⁵¹ Epidemiología del tabaquismo en Latinoamérica, Cap 2, 2010

¹⁵² CNATTINGIUS S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*2004; 6: S125-40

¹⁵³ Murguía Peniche M, Peña Alonso Y, García Delgado C, Lactante menor con malformaciones múltiples: hija de madre fumadora, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., 2007, Vol. 64

sospecha fundada de una relación directa con el espermatozoide concepcional y su daño cromosómico, como consecuencia del consumo paterno de tabaco. La asociación más sólida es con malformaciones del sistema nervioso central, especialmente los defectos de cierre del tubo neural.¹⁵⁴

El tabaquismo materno activo es un factor de riesgo que puede dar una elevada mortalidad perinatal, principalmente comprendida entre la semana 20 de gestación y los 28 días de edad postnatal. Los factores que influyen en este incremento del riesgo son el desprendimiento prematuro de la placenta y el bajo peso al nacimiento de neonatos inmaduros. Alrededor del 10% de la mortalidad perinatal está relacionada con el tabaquismo materno.¹⁵⁵ El bajo peso al nacimiento, relacionado con el tabaquismo, puede producir que los neonatos expuestos in útero a tabaco y sus toxinas nacieran con aproximadamente 140-200g menos que aquéllos no expuestos a tabaco. Esto se relaciona con el efecto vasoconstrictor de la nicotina o a otros metabolitos tóxicos como la carboxihemoglobina, ya que los niveles fetales de esta sustancia son mayores a los del adulto, y generan una mayor afinidad de la hemoglobina fetal por monóxido de carbono.¹⁵⁶ Otras medidas del crecimiento como la longitud corporal y el perímetro

¹⁵⁴ Tortajada J, López JA, Andreu, García Castell J, Pérez Tarazona S, Cortell Aznar I, Enfermedades pediátricas asociadas al tabaquismo pasivo, An Esp Pediatr 1998;49:339-347

¹⁵⁵ National Research Council (NRC). Environmental Tobacco Smoke: Measuring Exposure and Assessing Health Effects. Committee on Passive Smoking, Board on Environmental Studies and Toxicology. Washington, DC. NRC, National Academy Press, 1986.

¹⁵⁶ Murguía Peniche M, Peña Alonso Y, García Delgado C, Lactante menor con malformaciones múltiples: hija de madre fumadora, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., 2007, Vol. 64

cefálico están también reducidas. La talla fetal disminuye entre 0,25 y 1,1cm proporcionalmente al número de cigarrillos fumados.¹⁵⁷

En el caso de los hijos de madres fumadoras, que tienen RCIU, se ha visto que pueden estar relacionado con disminución de las concentraciones séricas de hormonas de crecimiento fetal tales como insulina y el factor de crecimiento parecido a la insulina también asociado a una disminución en la longitud femoral, sugiriendo que el fumar durante el embarazo afecta primariamente tejidos periféricos.¹⁵⁸

Además, el tabaquismo materno puede producir alteraciones estructurales placentarias como adelgazamiento de la membrana basal trofoblástica y disminución del número y grosor de los capilares fetales, siendo los componentes relacionados con estos efectos; el monóxido de carbono y la nicotina. La frecuencia de abortos espontáneos en el grupo de madres fumadoras es 27% mayor que la de madres no fumadoras, independientemente de las restantes variables de riesgo reconocidas.¹⁵⁹

Se considera la exposición al cigarrillo in útero como una exposición pasiva para el feto, ya que este no se encuentra directamente expuesto. Se realizó un estudio donde se encontró que las concentraciones de nicotina y cotinina en mujeres gestantes fumadoras, eran igual que la de los hijos al momento de nacer, es por esto que también posee sobre

¹⁵⁷ Environmental Protection Agency (EPA). Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and other Disorders. Washington, DC. EPA / 600 / 6-90 / 006 F, 1992.

¹⁵⁸ Moran Barroso V, Efectos del tabaquismo materno en el desarrollo prenatal, Área de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., Vol. 64, 2007

¹⁵⁹ Kleinman JC, Pierre MB, Madaus JH, Land GH, Schramm WF. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. Am J Epidemiol 1988; 127:274-282)

el feto un exposición sistémica a las toxinas del tabaco desde el momento de la concepción.¹⁶⁰

Dentro de la fisiopatología del tabaco en una mujer embarazada, tenemos que provoca transitoriamente descensos en el flujo sanguíneo uterino, disminuyendo así el aporte de oxígeno a la placenta. Además los niveles elevados de carboxihemoglobina que se encuentran tanto en la sangre materna como fetal, pueden llevar a un estado de hipoxia fetal crónica, teniendo así un aumento del hematocrito en el recién nacido. Se ha atribuido a diversos factores que influyen sobre el RCIU, como las propiedades vasoconstrictoras de la nicotina, la elevación de los niveles de carboxihemoglobina y de catecolaminas, la hipoxia tisular fetal y la elevación de la frecuencia cardíaca y presión arterial. Además se cree que existe un desarrollo disminuido de los alvéolos in útero, ya que poseen una mayor distancia entre los puntos de unión alveolar de la vía aérea, produciendo una reducción en la retracción elástica pulmonar resultando un mayor riesgo de muerte súbita del lactante, también se ha visto mecanismos involucrados en la vía aérea pequeña y la función inmune, teniendo efectos de asma durante la niñez.¹⁵⁸

2.2.9. ALCOHOL

El alcohol es uno de los tóxicos más frecuentemente consumido durante el embarazo. Y aunque muchas mujeres son conscientes de que beber durante el embarazo puede causar

¹⁶⁰ Maggiolo J, Tabaquismo durante el embarazo, Hospital Exequiel González Cortés, Chile, 2007, 12-15

defectos al nacimiento, muchas no saben que el consumo leve también puede dañar al feto, ya que el alcohol pasa a través de la placenta y en el cuerpo inmaduro del feto, se descompone mucho más lento, por lo que el nivel de alcohol en la sangre de este puede ser más elevado y permanecer así más tiempo que en la sangre de la madre.¹⁶¹

Además el riesgo no es solo para el feto, sino también para la madre, presentando complicaciones obstétricas como insuficiencia placentaria, desprendimiento prematuro de placenta, abortos espontáneos, muerte intrauterina y parto prematuro.²⁹

Un trabajo realizado en Canadá, con 561 embarazadas, se observó que 83% de las mujeres consumía bebidas alcohólicas durante la segunda mitad del embarazo, 22.7% consumió dos copas por semana, 13% más de siete copas y 3% más de 14 copas por ocasión.¹⁶¹

En otro estudio realizado en Puerto Rico, se encontró un consumo parecido, 27.3% de las mujeres embarazadas habían consumido bebidas alcohólicas durante los 12 meses previos a la encuesta y el 1.5% cubrían los criterios de dependencia,²⁹ y así varios estudios muestran cifras parecidas de consumo.^{162,163}

¹⁶¹ Green JH. Fetal Alcohol Spectrum Disorders, understanding the effects of prenatal alcohol exposure and supporting students, J Sch Health, 2007, 77(3): 103-8

¹⁶² Stewart De, Streiner D: Alcohol drinking in pregnancy. Gen Hosp Psychiatry, 16(6):406-12, 1994.

¹⁶³ Administracion De Servicios De Salud Mental Y Contra La Adiccion: Estudio de viviendas 2002. Programa de Educación de Necesidad de Servicios para el Abuso de Substancias, Puerto Rico, 2002

Las bases fisiopatológicas de la embriopatía por alcohol parecen estar relacionadas con polimorfismos genéticos en la enzima alcohol deshidrogenasa, la cual convierte el alcohol en acetaldehído y en la enzima acetaldehído deshidrogenasa, la que a su vez convierte acetaldehído en acetato.¹⁶⁴

Se sabe que el efecto del alcohol sobre el feto depende en qué momento del desarrollo embrionario fue consumido, la dosis de la madre, la duración en el consumo y la susceptibilidad entre la madre y el niño.¹⁶⁵

Los mecanismos teratogénicos ya identificados incluyen muerte celular, reducción de la proliferación, alteraciones de la migración, pérdida de adhesión, alteraciones en la diferenciación y función celular y desregulación de los genes. La ingesta de alcohol materna además genera radicales libres produciendo mayor daño celular, mitocondrial por el aumento de calcio intracelular, déficit de zinc, el cual produce muerte de algunas células de la cresta neural, constricción arteriolar a nivel umbilical con mecanismo de isquemia/reperfusión. También el alcohol afecta a receptores de membrana de los neurotransmisores y disminuye el crecimiento de las dendritas.¹⁶⁵

El SNC puede afectarse con cualquier forma de consumo materno, pero se ha visto que se deteriora más con cantidades abundantes de alcohol ocasional, y como las células nerviosas no tienen capacidad de recuperación, las alteraciones tanto estructurales como

¹⁶⁴ Gorlin RJ, Cohen MMJr, Hennekam RCM. Alcohol embryopathy. In: Gorlin RJ, Cohen MMJr, Hennekam RCM, editors. Syndromes of the head and neck. Ed.4ta. Oxford: Oxford University Press 2001: 14-6.

funcionales van a variar de acuerdo al momento de la exposición. En otros sistemas, como el cardíaco, urogenital y músculo-esquelético también se ha visto defectos permanentes por el consumo de alcohol.¹⁶⁵ (Ver Tabla No5)

TABLA No 5: PRINCIPALES ALTERACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA EMBRIOPATÍA DEL ALCOHOL

Embriopatía	
Área	Alcohol
Sistema nervioso central	• Hidrocefalia, lisencefalia, defecto de tubo neural, heterotopías, polimicrogiria, paquigiria, agenesia de cuerpo calloso, ventriculomegalia, hipoplasia de nervio óptico, hipoacusia neurosensorial
Cardiovascular	• Defectos del <i>septum</i> auriculoventricular, anomalias de grandes vasos, tetralogía de Fallot
Gastrointestinales	• Defectos de la pared abdominal
Genitourinario	• Hipospadias, hipoplasia de labios
Renales	• Hidronefrosis, hipoplasia renal
Esquelético	• Fusión de vértebras cervicales, radiocubital y carpos, falanges distales hipoplásicas, defectos terminales en las extremidades, escoliosis, displasia de uñas

Tabla No5: Salinas Torres V, Serra-Ruiz L, Cadena González P,Angulo Castellanos E, Características craneofaciales dismórficas debido a la exposición prenatal de cocaína y alcohol, Perinatología y Reproducción Humana, Oct 2011

El daño producido por el alcohol sobre las neuronas se produce en todo el embarazo, no sólo durante el primer trimestre, siendo la primera causa de retardo mental 100% prevenible¹⁶⁶.

¹⁶⁵ Aros A, Exposición fetal a Alcohol, Rev Chil Pediatr 2008; 79 Supl (1): 46-50

¹⁶⁶ Suárez H, Menéndez A, Koren G, Bustos R, Magri R, Míguez H, et al, Consumo de alcohol y otras drogas en embarazadas, Arch Pediatr Urug 2007; 78(2): 122-132

Durante el embarazo, aumenta el riesgo de que los niños nazcan con bajo peso, múltiples anomalías congénitas y afecta el desarrollo conductual y del aprendizaje (*ver tabla No6*).

TABLA No 6: PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DISMÓRFICAS CRANEOFACIALES Y DEL CRECIMIENTO DE LA EMBRIOPATÍA DEL ALCOHOL

Área	Embriopatía por alcohol
Crecimiento	Peso Talla Centil 10 Centil 10
Cabeza	<ul style="list-style-type: none"> • Microcefalia • Hipoplasia medio facial • Hipoplasia maxilar
Cara	<ul style="list-style-type: none"> • Larga • Retro-micrognatia
Pabellones auriculares	• Rotación posterior, concha dismórfica
Ojos	• Epicanto, fisuras palpebrales cortas, ptosis, estrabismo, microftalmia, blefarofimosis
Nariz	• Corta hacia arriba con narinas antevertidas, ausencia de pilares y del surco nasolabial, filtrum hipoplásico, puente nasal bajo
Boca	• Labio superior delgado, labio/paladar hendido

Tabla No 6: Salinas Torres V, Serra-Ruiz L, Cadena González P, Angulo Castellanos E, Características craneofaciales dismórficas debido a la exposición prenatal de cocaína y alcohol, *Perinatología y Reproducción Humana*, Oct 2011.

Además, es frecuente que se produzca el Síndrome Alcohólico Fetal (SAF) caracterizado por la presencia de daños irreversibles en el SNC, defectos cardíacos, anomalías faciales, del tronco y de las extremidades y grados variables de retraso mental.²⁹

El síndrome alcohólico fetal (SAF) comprende un amplio espectro de lesiones, neurológicas y somáticas, debidas al efecto del alcoholismo materno sobre el feto. Sin embargo, como sus efectos son difíciles de reconocer en el neonato y la disfunción del SNC puede no ser evidente hasta años después, la incidencia verdadera del SAF puede ser mucho más alta.¹⁶⁷

La prevalencia mundial del SAF se ha estimado en 9-10 por cada 1000 nacidos vivos en la población en general, es decir, alrededor del 1%, y en 4.3% en las consumidoras de cantidades importantes de alcohol, tomándose como referencia más de 2 bebidas al día o 5-6 por ocasión.^{28,168}

Se considera que este síndrome es la causa más frecuente de retardo mental y de otros defectos del nacimiento, más allá del síndrome de Down o la espina bífida. Además se ha visto que a más de la cantidad de alcohol ingerida, existen otros factores que intervienen en la vulnerabilidad al desarrollo de SAF, como diferencias genéticas del metabolismo del alcohol en la madre, asociación de otras drogas y patrón de la ingesta.¹⁶⁷

Dentro de las manifestaciones clínicas que puede ocurrir sobre el feto por el consumo de alcohol están: RCIU, que por lo general suele ser detectado antes de nacer, estos niños suelen tener peso bajo para la edad gestacional, la talla también suele ser baja y tienen

¹⁶⁷ Martínez Martínez, Rábano Gutiérrez, Efectos del alcohol etílico sobre el sistema nervioso, rev esp patol 2002; Vol 35, n1: 63-76

¹⁶⁸ Aguilera C, Izarra A, Abuso de sustancias tóxicas en el embarazo, Med Clin (Bare). 2005; 125(18):714-6

un progreso pondero estatural lento. Además pueden nacer hipotróficos o hipoplásicos globales, es por esto que en algunos textos se los llama como “niños miniatura”; también está el dismorfismo facial, en el cual la cara se ve afectada durante la primera infancia, puede haber microftalmia, frente pequeña, microcefalia, raíz nasal aplanada, ptosis, blefarofimosis, un labio superior fino, delgado y recto, dientes pequeños, hipoplásicos, y con esmalte defectuoso, surco nasolabial aplanado, orejas de implantación baja y/o con pabellones malformados, hirsutismo marcado; y por último, pueden haber anomalías en el desarrollo del SNC como retardo mental, irritabilidad, temblor, convulsiones, hipotonía y síntomas cerebelosos.^{28,169}

Todavía no se conoce si existe algún consumo de alcohol seguro para la gestación, y esto puede ser debido a que reside en que el daño que puede causar el alcohol al feto en desarrollo está influido por otras variables como la edad de la madre, el número de gesta, el estado nutricional y el metabolismo de la madre, el periodo de gestación en el que se dio la exposición, la variación en la vulnerabilidad de las diferentes estructuras cerebrales, el patrón de consumo de alcohol, entre otras.¹⁷⁰

¹⁶⁹ Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome: A review of the world literature. *New Eng JMed* 1978; 298: 1063-7.

¹⁷⁰ Maier, S. E. y J. R. West, Drinking Patterns and AlcoholRelated Birth Defects. *Alcohol Research & Health*, 2001, 25(3): 168-174.

2.2.10. DEFICIT DE ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico o ácido pteroilmonoglutámico es una vitamina del complejo B, que se requiere como cofactor para la síntesis de purinas, pirimidinas, nucleoproteínas y metilación, además que se la encuentra en varios alimentos a manera de folato.¹⁷¹

Es así que se ha observado; que en varios estudios existe una relación directa entre deficiencia de ácido fólico y asociación con malformaciones al nacimiento ante las cuales encontramos defectos del sistema nervioso como: espina bífida, anencefalia y labio hendido con o sin paladar hendido.¹⁷²

En 1999 se realizó en China, estudios de investigación con ácido fólico y se estudió a dos poblaciones, de las cuales, la una no consumió ácido fólico y se presentó una prevalencia de 4.8 defectos del tubo neural por cada 1000 madres, mientras que en la segunda población consumieron ácido fólico desde el examen premarital, hasta el término del primer trimestre de embarazo y se encontró una prevalencia de 1 en 1000.¹⁷³

Dentro de los factores que involucran los defectos del sistema nervioso tenemos las vías metabólicas, como en las que forman parte el ácido fólico y la homocisteína, entre las

¹⁷¹ Gupta H, Gupta P. Neural tube defects and folic acid. *Indian J Pediatr* 2004; 41:577-586.

¹⁷² Olney RS, Mulinare J. Trends in neural tube defect prevalence, folic acid fortification, and vitamin supplement use. *Seminars in Perinatology* 2002;26:227-285.

¹⁷³ Berry J., Zhu Li, Erickson J. D., Song Li, Moore C. A., Hong Wang, et al. Prevention of Neural-Tube Defects with Folic Acid in China; *N Engl J Med* 1999; 341:1485-1490 November 11, 1999

cuales se encuentran afectadas cuando existe un polimorfismo VII genéticos de las enzimas que se encuentran involucradas en ésta vía metabólica.¹⁷⁴

Es así que en ésta vía, el ácido fólico se convierte en tetrahidrofolato el cual es dividido en varias vías, tanto para ayudar a la síntesis del ADN, al metabolismo de la vitamina B12 y también es intermediario en el metabolismo de la homocisteína convirtiéndola a metionina, ya que ésta se convirtió de 5,10-Metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) a 5,10-Metil-tetrahidrofolato, terminando su formación en 5-Metil-tetrahidrofolato, para realizar ésta última conversión.¹⁷⁵

Cuando existe un polimorfismo en la MTHFR el feto tiene mayor predisposición a presentar defectos del tubo neural asociados a enfermedades cardiovasculares y cáncer de colon en su edad adulta.¹⁷⁶

Hay varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNPsVIII), que se encuentran representando varias bases del ADN y que éstos presentan consecuencias en el metabolismo de las proteínas codificadas.¹⁷⁴

Los polimorfismos más comunes en el ser humano son el 6777CT y el 1298^a C que presentan en efecto dosis-dependiente en la cinética enzimática, por lo que al realizar

¹⁷⁴ Suárez-Obando F., Ordóñez-Vásquez A., Phil. M., Zarante I., Defectos del tubo neural y ácido fólico: Patogenia, metabolismo y desarrollo Embriológico. Revisión de la literatura; Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 61 No. 1 • 2010 • (49-60)

¹⁷⁵ Christensen B, Arbour L, Tran P, Leclerc D, Sabbaghian N, Platt R, et al. Genetic polymorphisms in Methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neuraltube defects. Am J Med Genet 1999;84:151-7

¹⁷⁶ Van der Put N.M., Steegers-Theunissen R.P., Frosst P., et al. Mutated Methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. Lancet 1995;346:1070-1

varios estudios para determinar los defectos del tubo neural se ha encontrado que existe una disminución del 70% en la actividad de la enzima MTHFR con el genotipo TTIX y si se presenta en genotipo CT heterocigoto se encuentra una disminución de la actividad enzimática en un 30%.¹⁷⁷

Por todo esto se cree que los eventos que tiene relación con el desarrollo pueden llegar a ser corregidos con el suplemento de ácido fólico, lo que ayudaría a una mejor síntesis del ADN para mejorar la supervivencia de las células neuroepiteliales.¹⁷⁴

Además la metionina sintasa metilcobalamina dependiente, cataliza la reducción del nucleótido pirimidílico desoxiuridinmonofosfato (dUMP) a desoxitimidil monofosfato (dTMP) y la metilación de la homocisteína a metionina. El dTMP es el precursor de la timina y el ADN lo incorpora en vez del uracilo, mientras que el dUMP es el precursor del uracilo, y el ARN lo incorpora con los demás nucleótidos esenciales (adenina, guanina, citosina) para su síntesis. Cuando hay disminución o ausencia de ácido fólico y vitamina B12, la reducción de timina se ve afectada, y se produce únicamente uracilo, así aumentando la concentración de ARN celular y la síntesis de proteínas, formando un mayor volumen y disminuyendo su capacidad de dividirse para completar el ciclo celular, no produciendo así, la síntesis de ADN por falta de timina. Todo esto causado por déficit de ácido fólico donde se observa una reducción de la mitosis durante la gastrulación y neurulación.¹⁷⁴

¹⁷⁷ International clearinghouse for birth defects monitoring systems. Annual report 2001 with data for 1999. Roma: International Centre for Birth Defects;2001.

2.2.11. MEDICAMENTOS

Después del paso de los años y el aumento y uso de medicamentos, se ha confirmado que éstos presentan un efecto teratogénico cuando los consume la mujer embarazada, puesto que se ha observado que alrededor del 60 al 70% de las mujeres embarazadas consumen de 4-10 medicamentos en promedio durante el embarazo, en los cuales la mayoría son automedicados.¹⁷⁸ Los fármacos que se consumen con mayor frecuencia son las vitaminas, analgésicos, antieméticos, cafeína y antibióticos. Existen a nivel mundial un aproximado de 90.000 productos químicos de los cuales únicamente 3.000 han sido evaluados su toxicidad en mujeres con edad reproductiva, teniendo 500- 1.000 fármacos que son teratógenos en animales.¹⁷⁹

El efecto teratogénico que posee cada medicamento depende de la dosis consumida, el periodo en el que se encontraba en el embarazo, si presenta interacciones con otros factores ambientales y la susceptibilidad que presenta la madre y el feto, y así demostrar cuál sería el mecanismo con el cual el feto causó lesión embrio-fetal.¹⁸⁰ Por lo que debemos tomar en cuenta que entre más inmaduro se encuentre el feto tiene mayor riesgo de presentar malformaciones congénitas.¹⁸¹

¹⁷⁸ Alonso RM, Cejas A, Rodríguez A, Serrat I. Posibles efectos teratogénicos de la medicación materna sobre el feto. Rev Cubana Med Gen Integr 1987;3(3): 21-6.

¹⁷⁹ Izbizky, Gustavo Y Otano, Lucas. Uso de medicamentos en mujeres en edad fértil: a propósito de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Arch. argent. Pediatr, 2006, vol.104, n.5 [citado 2012-05-22], pp. 385-386.

¹⁸⁰ Cruz M, Bosch J. Aspectos básicos. En: Atlas de síndromes pediátricos. 1ra. ed. Barcelona: Espaxs; 1998.p.15-30.

¹⁸¹ Taboada Lugo, N.; Lardoeyt Ferrer R.; Quintero Escobar K., Torres Sanchez Y.: Teratogenicidad embrio-fetal inducida por medicamentos. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2004, vol.30, pp. 0-0.

GRÁFICO No1: ESQUEMA DE MOOR MODIFICADO

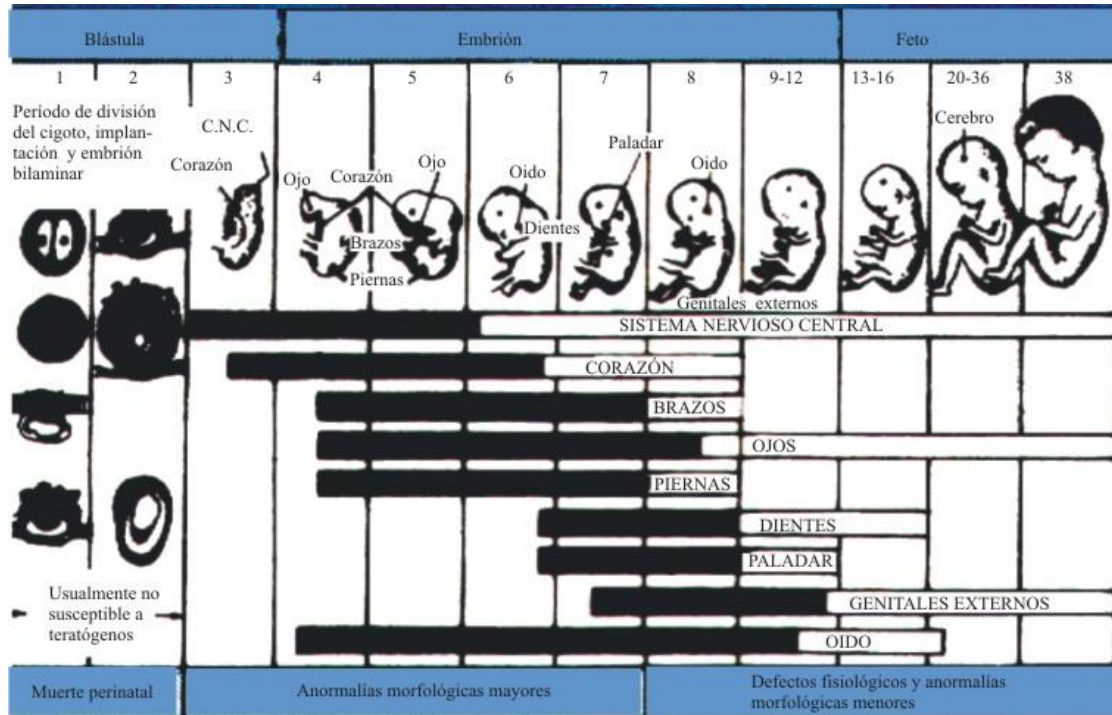


Gráfico No1: Esquema de Moor modificado (tomado de Alonso et al.)¹⁷⁸

Este gráfico nos explica con las barras negras cual es el tiempo de mayor susceptibilidad del embrión mientras se encuentra en períodos de desarrollo y de máxima síntesis de ADN en cada órgano y sistema.¹⁸² (Ver Gráfico No1)

La teratogenicidad embrio-fetal no solo es a causa del consumo del medicamento sino del ambiente y del ámbito genético que presenta cada embrión, es decir el genotipo de cada ser vivo. Esto explica que un mismo medicamento a la misma dosis y en el mismo periodo del embarazo, no cause el mismo efecto de teratogenicidad en el feto, podría

¹⁸² Emery AE, Mueller RF. Principios de genética médica. 6ta. ed. Madrid: Churchill Livingstone; 1992.

explicarse por la existencia de algún efecto génico en una enzima o metabolito, en las vías de degradación de los medicamentos.¹⁸²

Hay fármacos como la talidomida y la warfarina que presentan altos índices de malformaciones congénitas, los cuales en los sistemas de fármaco-vigilancia son fáciles de identificar, mientras que lo difícil es cuando se encuentra fármacos que presentan número reducidos de malformaciones, o malformaciones menores y en los cuales el efecto teratogénico es de difícil detección.¹⁸³ Existen varios medicamentos de los cuales se ha encontrado grandes efectos teratogénicos en los fetos:^{184,185} es el caso de la vitamina A, ácido retinoico, estretinato e isotretinoína muy conocidos por sus efectos teratogénicos durante el embarazo, que se usan como tratamiento para el acné, es así que la Sociedad de Teratología de Norteamérica no recomienda su uso en mujeres de edad fértil, porque encontrarse defectos como: microcefalia, microftalmía, hidrocefalia, defectos del tubo neural, agenesia del vermis cerebeloso, cardiopatía congénita. La trimetadiona produce: anomalías cardíacas, hendiduras faciales y microcefalias, además de malformaciones de la oreja, anomalía del aparato urogenital y del esqueleto, lo cual en su conjunto se denomina síndrome de la trimetadiona, además retraso mental y físico.¹⁸⁶ El uso de aminopterina y metrotexato producen defectos esqueléticos y de extremidades, hipoplasia de huesos craneales, dismorfia facial característica, micrognatia. La hidantoina o fenitoina estuvo 30 años en el mercado antes de que se

¹⁸³ Mueller RF, Young ID. Genética y anomalías congénitas. En: Emery's genética médica. 10ma. ed. Madrid: Marbán Libros; 2001.p. 223-34.

¹⁸⁴ Cruz M, Bosch J. Aspectos básicos. En: Atlas de síndromes pediátricos. 1ra. ed. Barcelona: Espaxs; 1998.p.15-30..

¹⁸⁵ Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects a new opportunity. N Engl J Med 2003; 349(26): 2556-9

¹⁸⁶ Sociedad Cubana de Cardiología; Sociedad Cubana de Cirugía Cardiovascular; Efectos teratogénicos de algunos fármacos que pueden producir cardiopatías congénitas y otras anomalías;; CorSalud 2012;4(2):124-129

describieran sus efectos teratogénicos de los cuales se ha encontrado hipoplasia medio-facial, cardiopatía congénita, anomalías genitales y labio leporino.¹⁸⁷ El dietilestilbestrol; malignización testicular en fetos masculinos, virilización de fetos femeninos, quistes testiculares, hipospadias. La warfarina, uno de los fármacos más conocidos por su alto nivel de teratogenicidad causa: microcefalia, hipoplasia medio-facial, epífisis punteadas, hipoplasia de uñas y falanges.¹⁸⁸ Los aminoglucósidos: sordera de percepción. El litio: Anomalía de Ebstein. Las tetraciclinas producen: hipoplasia de esmalte dental, disminución del índice de crecimiento óseo líneal. Antitiroideos: defectos esqueléticos y de extremidades, hipotiroidismo. Los ansiolíticos: labio leporino y/o paladar hendido. Los antidepresivos tricíclicos: defectos reductivos de miembros. Los barbitúricos: cardiopatía congénita, fisura palatina, defectos reductivos de extremidades. Las anfetaminas: cardiopatía congénita, defecto reductivo de miembros. El clomifeno: defectos del tubo neural.¹⁸⁹ Captopril: microcefalia, hipoplasia de huesos craneales, artrogriposis. La carbamazepina: cardiopatía congénita, alteraciones músculo-esqueléticas.¹⁸¹

Uno de los fármacos que ha presentado mayor controversia a nivel mundial por sus efectos teratógenos es la Talidomida, que es una droga con efectos hipnóticos y sedativos que ocasionó miles de muertes fetales y malformaciones mayores en neonatos. Fue luego de éste medicamento que muchos países comenzaron a poner mayor atención

¹⁸⁷ Sy H. S., Douf S., Dipo A., Sarr M.; Contribution to the study of congenital anomalies at the Albert-Royer paediatric hospital of Dakar; Arch Pediatr 2004; 11(1): 58-9.

¹⁸⁸ Reproductive effects of chemical, physical and biologic agents. REPROTOX.URL; [Updated: 2003].

¹⁸⁹ Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects a new opportunity. N Engl J Med 2003; 349(26): 2556-9.

sobre la teratogenicidad de los fármacos en el embarazo y ha realizado estudios en embriones de animales.¹⁹⁰

Hay medicamentos como los anticonvulsivantes que no se recomiendan su uso durante la gestación.¹⁹⁰ Es así el caso del ácido valproico, provoca anomalía cardíaca, hendiduras faciales y microcefalias, aparte de los defectos del tubo neural, defectos cráneo-faciales y de los miembros.¹⁸⁶ Según el estudio de Zellweger indicó que un 4.2% de los hijos de madres que recibían medicamentos anticonvulsivantes presentó malformaciones congénitas, a comparación con el 2% que tiene la población mundial, sin recibirlos. También se notificó que la hidrocefalia y labio o paladar hendido tuvieron de tres a cinco veces mayor frecuencia que los hijos de madres que no consumieron, mientras que en otro estudio que se realizó acerca de la prevalencia de hipospadia y hernia diafragmática se observó que existía en un 4 a 15% en los hijos de madres con consumo de éste medicamento.¹⁹⁰

En las últimas décadas mundiales las mujeres se embarazan a edades cada vez más tardías y muchas de ella presentan enfermedades crónicas para las cuales deben recibir medicamentos los cuales tienen efectos teratogénicos.¹⁷⁹

El estudio de Cooper et al. se encontró que el 8.6% de las mujeres que habían sido expuestas a un IECA durante el primer trimestre de gestación, presentaron neonatos con

¹⁹⁰ Días A. S., Ruíz A. C.; Estudio teratogénico del gabapentin en ratones U. E. Colegio salesiano "San Luis", Mérida; 2005; 75-80

malformaciones congénitas mayores, dentro de éstas se encontró anomalías cardiovasculares y del SNC, lo que demostró un riesgo 3 veces mayor a la población que no había sido expuesta al fármaco.¹¹⁰ Puesto que cuando la madre tenía exposición a estos fármacos en el segundo trimestre, podía presentar oligohidramnios, y el feto: RCIU, hipoplasia pulmonar, alteración del desarrollo del cráneo e hipotensión, insuficiencia renal neonatal y muerte.¹⁹¹

Castillo realizó un estudio del 2008, en el cual no se observó presencia de malformaciones congénitas al utilizar fármacos como: amoxicilina, clotrimazol y cefalexina que tienen una alta frecuencia de uso durante el periodo gestacional.¹⁹²

Hace varios años los antidepresivos eran consumidos durante el embarazo porque se consideraban seguros durante éste período. No existen muchos estudios en los que indican que la prevalencia de la depresión oscila entre 4-18% y las mujeres se vuelven más vulnerables a ésta durante el primer trimestre. Además se ha encontrado que las mujeres presentan de un 8 -40% de síntomas depresivos durante el embarazo.¹⁹³ Es así que en el año 2005, el laboratorio Glaxo Smith Kline, informó que la paroxetina un inhibidor de la recaptación de serotonina aumentaba de 1.5 a 2 veces el riesgo de

¹⁹¹ Friedman JM. ACE inhibitors and congenital anomalies. *N Engl J Med.* 2006; 354(23):2498-500.

¹⁹² Castillo Martínez, Claudia Guadalupe; Uso de medicamentos en mujeres embarazadas en el servicio de obstetricia del Hospital Escuela Doctor Oscar Danilo Rosales Arguello León del 1 enero del 2005 al 3 diciembre 2007; León; s.n; 2008. 42 p.

¹⁹³ Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S, Lohr KN, et al. Perinatal depression: prevalence, screening, accuracy and screening outcomes. *Evid Rep Technol Assess* 2005;(119):1-97.

presentar malformaciones cardíacas. Por lo que la FDA cambio de la categoría C a la D en el primer trimestre de embarazo.¹⁹⁴

2.2.12. CRONTOLES PRENATALES DEFICIENTES

De acuerdo al componente normativo materno-neonatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador se define al control prenatal (CPN) como: “La actividad y procedimiento que el equipo de salud ofrece a la embarazada con la finalidad de identificar factores de riesgo en la gestante y enfermedades que puedan afectar el curso normal del embarazo y la salud del recién nacido/a. Los componentes que abarca son: Promoción, Prevención, Recuperación y Rehabilitación de la salud materna y neonatal con enfoques de interculturalidad, género y generacional”.¹²⁰

El uso del control prenatal es enfocarse en una atención personalizada, una detección temprana del embarazo y mantener así un control continuo de la mujer embarazada.¹²⁰

Cuando una mujer se encuentra en período de gestación se debe poner atención en varios parámetros como el riesgo nutricional, detección de discapacidades y enfermedades perinatales, maltrato sexual, violencia intrafamiliar y drogodependencia, infecciones de transmisión sexual, VIH/SIDA, detección y referencia, enfermedades buco-dentales.¹²⁰

¹⁹⁴ Paroxetine. Study N° WEUSRTP2280. 2009. Disponible en: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/24089.pdf>.

Es así que dentro del CPN, debemos detectar si es un embarazo de bajo o alto riesgo obstétrico. Si encontramos un embarazo con bajo riesgo obstétrico deberíamos realizar como mínimo 5 controles prenatales, y cumplir todos los requerimientos que se encuentran en la historia clínica prenatal del CLAP/SMR OMS/OPS.¹²⁰

Aquí tenemos el mínimo de controles prenatales en un embarazo de bajo riesgo.¹²⁰

Uno en las primeras 20 semanas.

Uno entre las 22 y 27 semanas.

Uno entre las 28 y 33 semanas.

Uno entre las 34 y 37 semanas.

Uno entre las 38 y 40 semanas

La evaluación ecográfica en el embarazos de bajo riesgo debe ser solicitado entre las 20 y 24 semanas. Si el médico tiene la posibilidad de realizar otro eco debe realizarlo entre las 11 y 14 semanas, entre las 20 y 24 semanas y entre las 32 y 34 semanas. Éste debe ayudar a la toma de decisiones y no realizarse de manera rutinaria.¹²⁰

Además los controles prenatales siempre tienen como motivo principal la detección de factores de riesgo durante todas las visitas, puesto que si se encuentra algún factor existente la mujer embarazada debe ser referida a un nivel superior.¹²⁰

De acuerdo a la prevalencia de anomalías congénitas que se encuentran en la población ecuatoriana, y los costos que provocan en la sociedad, se debe realizar estudios locales y más completos de ecografía durante los CPN, para la rápida detección de malformaciones congénitas. Es así que se toma como factor de riesgo la ausencia de CPN, puesto que si se acude precozmente a la consulta se puede determinar el riesgo genético de la paciente, y donde se puede orientar a la paciente con la conducta a seguir.¹⁹⁵

A su vez hay que tener en consideración a aquellas mujeres que presentan alto riesgo de tener un hijo con defectos del tubo neural, es decir que tengan antecedentes de hijo previo afectado, que consuman anticonvulsivos, mujeres diabéticas insulino-dependientes, que presenten obesidad, tienen distintas recomendaciones y fármacos que consumir, a comparación con las mujeres que presentan un embarazo de bajo riesgo.¹⁹⁶ Por lo que las mujeres con embarazos con alto riesgo obstétrico deben realizarse los controles prenatales con mayor periodicidad y en un establecimiento de salud de segundo o tercer nivel.

Nazer¹⁹⁷ en el 2001, realizó un estudio en el cual el diagnóstico de las malformaciones congénitas dependía del estudio ecográfico, y se notó un gran aumento de varias malformaciones como la agenesia renal, hernia diafragmática, atresia de esófago,

¹⁹⁵ Oliva JA. Temas de Obstetricia y Ginecología. URL disponible en: <http://bvs.sld.cu/libros/obstetricia/>

¹⁹⁶ Ácido fólico en la prevención de defectos del tubo neural. URL disponible en: <http://dyprenatal.sld.cu/article.php?sid=20>

¹⁹⁷ Nazer H. J.; Aravena C. T. y Cifuentes O. L.; Malformaciones congénitas en Chile.: Un problema emergente (período 1995-1999). Rev. méd. Chile, 2001, vol.129, n.8, pp. 895-904.

mientras labio leporino, paladar hendido y anotia-microtia permaneció estable. Muchas de estas malformaciones antes no llegaban a ser diagnosticadas en el período neonatal.¹⁹⁷

Cuando la madre presenta enfermedades crónicas no transmisibles y ésta no presenta controles prenatales adecuados tiene un mayor factor de riesgo de presentar malformaciones congénitas.¹⁹⁸

Se ha estudiado que el riesgo de malformaciones congénitas en las madres diabéticas, que no presentan un control prenatal con el manejo adecuado de su glicemia, aumenta la severidad de la enfermedad.⁸⁵

Otra importancia de los CPN, es realizar estudios seriados, con serología para el toxoplasma, en las mujeres que presenten riesgo, para así poder efectuar tratamiento preventivo si hay seroconversión positiva, y poder evitar malformaciones congénitas.¹⁹⁹

De la misma manera se debe diagnosticar precozmente el citomegalovirus de preferencia en mujeres que se encuentren en contacto con niños, colegios, guarderías y hospitales, realizando serologías desde el primer control prenatal para evitar neonatos con bajo peso al nacimiento, sordera y retardo mental.²⁰⁰ Existen otras enfermedades infecciosas como la varicela, la sífilis que se pueden detectar en el embarazo y que producen enfermedades congénitas pero pueden ser detectadas en los primeros meses y obtener el

¹⁹⁸ Nazer H. J.. Prevención primaria de los defectos congénitos. Rev. méd. Chile. 2004, vol.132, n.4, pp. 501-508.

¹⁹⁹ Daffos F., Mirlesse V., Hohlfeld P, Jacquemard F, Thulliez P, Forestier F. Toxoplasmosis in pregnancy. Lancet 1994; 344: 541.

²⁰⁰ Daffos F., Mirlesse V., Jacquemard F, Thulliez P, Forestier F. Toxoplasmosis and VIH. Lancet 1996; 322: 531.

tratamiento correspondiente para prevenir las malformaciones en los hijos de madres infectadas.¹⁹⁸

2.2.13. OTROS

2.2.13.1. RADIACIÓN

Según el Colegio Americano de Radiología, el Colegio Americano de Obstétricas y Ginecólogos y la Comisión Internacional de Protección Radiológica, han establecido que no existe evidencia de que la radiación menor de 50mGy (5rads) aumente las anomalías fetales, RCIU, el retardo mental o abortos. Se ha visto que el riesgo al feto se produce por tres factores: dosis absorbida, distribución de la radiación durante el tiempo y edad gestacional.²⁰¹

La Comisión Internacional de Protección Radiológica indicó que no existe justificación médica para interrumpir un embarazo si la madre recibió dosis de radiación menores a 10 rads, lo que ha demostrado que no son dañinas para el feto, pero según la evidencia, si éstas pasan los 10 rads aumenta el riesgo de presentar malformaciones congénitas, pero sobre todo aumenta el riesgo de presentar cáncer en la infancia siendo 1 de cada 2000, mientras que la población infantil no expuesta es 1 cada 3000.²⁰²

²⁰¹ International Commission on Radiological Protection (ICRP). N° 84 Ed. SEPR y SAR. Pregnancy and Medical Radiation (2002).

²⁰² Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. ACOG Committee Opinion n° 299. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2004;104:647-51

A pesar de que no existen estudios que verifiquen la seguridad de los contrastes, no se recomienda su uso a menos de que el beneficio sea mayor a que los riesgos.²⁰³

La resonancia magnética y la ecografía son seguras para el feto por presentar un campo magnético de Tesla, lo que se debería preferir antes de exponer a radiación ionizante al feto.²⁰⁴

2.2.13.2. ALTITUD Y ETNIA

Tomando en cuenta los datos del ECLAM, las ciudades que sobrepasan los 2000 metros sobre el nivel del mar, son Quito-Ecuador a 2880msnm, La Paz-Bolivia a 3360msnm y Bogotá-Colombia a 2400msnm. Teniendo así que éste continente es el único en el mundo con grandes masas poblacionales de más de un millón de habitantes a ésta altura.²

Existe una mayor prevalencia de anomalías de arco branquiales y oreja, en zonas de mayor de 2000msnm, y una disminución de prevalencia de en defectos del tubo neural.²⁰⁵ Para realizar estos estudios de altitud y malformaciones congénitas su colocó

²⁰³ Chen M, Coakley F, Kaimal A, Laros R. Guidelines for Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Use During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol* 2008;112:333-40.

²⁰⁴ Newnham JP, Doherty DA, Kendall GE, et al. Effects of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age: follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:2038-44.

²⁰⁵ Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campaña H: The altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86:9-14.

como umbral los 2000msnm, porque se lo utiliza como un umbral biológico para la hipoxia hipobárica.²⁰⁶

El ECLAMC Ecuador en el 2006, declaró que las malformaciones con mayor frecuencia encontradas sobre los 2000msnm fueron hidrocefalia, defectos del conotruncal, microtia, otras cardiopatías, hidronefrosis y luxación de cadera. Es así que se observó que estos defectos tenían una frecuencia tres veces mayor por encima de los 2000msnm que los que vivían bajo éste umbral.²

En Catavi, Bolivia, se realizó un estudio de cardiopatías en la altura, en el cual confirmó su hipótesis de que en las poblaciones que viven en las alturas existe un grado de anoxia que llega a perturbar el normal cierre del conducto arterioso en el nacimiento.²⁰⁷

Con respecto a la relación entre distintas malformaciones congénitas y la etnia, existen estudios en los que indican que: la atresia anorrectal, el labio leporino con o sin paladar hendido, los defectos cardíacos,²⁰⁸ hipospadias, microtia y polidactilia preaxial se presentan con mayor frecuencia en poblaciones amerindias.²⁰⁹ Es así que se cree que la distribución geográfica en áreas andinas tiene una mayor susceptibilidad para producir

²⁰⁶ López-Camelo JS, Orioli IM Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints on causality. *Genetic Epidemiology* 13:469-481, 1996.

²⁰⁷ Gamarra Durana A.; Una historia de malformaciones cardíacas en la altura; Archivos Bolivianos de Historia de la Medicina Vol. 11 N ° 1 -2 Enero - Diciembre, 2005

²⁰⁸ Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-900. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-900.

²⁰⁹ Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 2001;7:282-6.

malformaciones congénitas y más si se relaciona con etnias que tienen alteraciones genéticas como es en éste estudio la indioamericana.²¹⁰

Castilla et al. indican que la microtia, presenta una predisposición genética y que la altitud sería un factor de riesgo predisponente para ésta malformación.²¹¹

2.2.13.3. HIPERTERMIA

Para que la hipertermia desencadene efectos sobre el feto, se dice que tiene que haber una temperatura mantenida mayor a 39°C y que tiene que darse antes de la semana 14.²¹²

La ubicación del feto hace que todos sus intercambios térmicos se realicen a través de la madre por lo que temperatura es 0,5° C superior a la materna.²¹²

Se ha atribuido a la hipertermia materna de origen no infeccioso, al inicio de la gestación productora del síndrome dismórfico fetal, con heterotopías neuronales, microoftalmia, microcefalia, micrognatia, hipoplasia medio-facial, alteraciones auditivas y defectos del cierre del paladar y los labios, retraso psicomotor y convulsiones, sin embargo, hay poco estudios que corroboran esto.²¹²

²¹⁰ Campaña H., Pawluk M., López Camelo J., y Grupo de Estudio del ECLAMC; Prevalencia al nacimiento de 27 anomalías congénitas seleccionadas, en 7 regiones geográficas de la Argentina; Arch Argent Pediatr 2010;108(5):409-417 / 409

²¹¹ Castilla EE, López Camelo JS, Campaña H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. AJMG 1999;86:9-14.

²¹² Santonja Lucas JJ, Influencias ambientales adversas sobre el desarrollo fetal, tema 29, obstetricia, 2007

En la gestación avanzada aumenta la actividad uterina lo que podría llevar al parto pretérmino, y también aumenta la demanda de oxígeno fetal lo que podría producir un desequilibrio entre la capacidad de aporte y el consumo, generando una hipoxia fetal.²¹²

2.3. PREVENCIÓN

Decálogo del ECLAMC para la identificación de factores de riesgo para prevención primaria, aplicable a todos los países en desarrollo:¹²

1. Cualquier mujer fértil puede estar embarazada.
2. Trate de completar su familia cuando sea joven.
3. Haga los controles prenatales en forma rutinaria.
4. Póngase la vacuna de la rubéola antes del embarazo.
5. Evite los medicamentos, excepto aquellos estrictamente necesarios.
6. Evite las bebidas alcohólicas.
7. Evite el tabaco y los lugares para fumadores.
8. Coma bien y variado: frutas y verduras.
9. Consulte sobre los riesgos que pueda tener sobre el embarazo, su trabajo habitual.
10. En caso de duda consulte a su médico o a un servicio especializado.

Prevención de enfermedades genéticas: primaria, secundaria y terciaria. La prevención primaria se centra sobre individuos sanos y previene la enfermedad reduciendo la

susceptibilidad o la exposición a factores de riesgo, lo que significa que es principalmente preconcepcional e impide los defectos congénitos. La prevención secundaria, en cambio, actúa sobre individuos enfermos, impidiendo la evolución y secuelas de la enfermedad a través de la detección precoz y el tratamiento oportuno. Finalmente, la prevención terciaria actúa sobre individuos afectados, impidiendo las complicaciones de la enfermedad a través de la rehabilitación y la corrección adecuadas, por lo tanto impide las complicaciones.¹¹

2.3.1. OCUPACIÓN

Se ha visto que las mujeres que trabajan fuera de casa, presentan mayor riesgo para malformaciones congénitas, y abortos espontáneos, por lo cual cada profesión presenta distintos métodos de prevención, es así que las mujeres en edades fértiles deben ser informadas acerca de la función que van a realizar, los riesgos que tienen, y lugares o personas a quienes pudieran consultar si presentan dudas, o alguna complicación.¹⁹⁷

Las mujeres que trabajan con plaguicidas tienen una alta incidencia de hijos con malformaciones congénitas, por lo que sería necesario realizar estudios para analizar el ambiente y las alteraciones de cada plaguicida en el medio, y así se deben tomar

medidas de precaución dentro de florícolas, ganaderías, para evitar tanto una intoxicación aguda como crónica que afecte tanto a la madre como al feto.²¹³

Se recomienda que mujeres embarazadas no tengan una exposición laboral a químicos conocidos como teratogénicos, es el caso de mujeres que trabajan en florícolas, laboratorios, empresas de cuero, hospitales, etc.²¹⁴

2.3.2. ENFERMEDADES AGUDAS MATERNAS

2.3.2.1. SIFILIS Y TORCH

Lo más importante para la prevención tanto de la sífilis congénita como de otras enfermedades, es el adecuado control prenatal, la identificación y el tratamiento óptimo para las embarazadas y sus parejas sexuales. El personal de la salud, debe estar atento para reconocer los signos y síntomas de la sífilis activa durante toda la gestación y además de esto realizar el control serológico en la primera consulta obstétrica, en el tercer trimestre y si es posible repetirse postparto en poblaciones que tienen una incidencia alta de esta enfermedad.²¹⁵

²¹³ Torres D, Capote T.; Agroquímicos un problema ambiental global: uso del análisis químico como herramienta para el monitoreo ambiental, Asociación Española de Ecología Terrestre; Venezuela, ecosistemas 13 (3): 2-6 Septiembre 2004.

²¹⁴ Protocolos de vigilancia sanitaria específica; Plaguicidas, Comisión de salud pública; Consejo interterritorial del sistema nacional de salud, Madrid 1999.

²¹⁵ Fabiana García F, Vázquez L, Sarubbi M.A, Guía de Prevención y tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales, Unicef y Ministerio de la Nación, 2010

Además de esto, si el diagnóstico de sífilis llegara a confirmarse, se tiene que buscar otro tipo de enfermedades, como Hepatitis B y VIH para brindar un tratamiento. Se ha visto que el tratamiento de la sífilis durante el embarazo y 30 días antes del parto, tiene una efectividad del 98% en cuanto a la prevención de sífilis congénita.^{215, 63}

Toda mujer gestante o en edad fértil, debe ser informada sobre las posibles fuentes de contagio o como prevenirlas. Para evitar una posible infección por toxoplasmosis en el embarazo, se debe tomar en cuenta las siguientes recomendaciones: realizar un buen lavado de alimentos naturales, ya que estos pueden estar contaminados con tierra que contenga ooquistes de la deposición del gato, si es que se posee un gato como mascota, intentar que sea lo más doméstico posible, es decir, impedir que cace ratones o que coma carne cruda así como también se lo debe alimentar solo con comida especial para gato⁷⁷, y además se necesita hacer prevención y seguimiento a la madre cada 3 meses con IgG hasta finalizar el embarazo.

Además hay que tener seguimiento con el recién nacido, para prevenir principalmente un posible daño ocular que se puede presentar a lo largo de la vida. Se tiene que hacer un examen clínico e inmunológico para detectar posibles alteraciones a nivel del SNC, realizar un fondo de ojo, pero también tener un control oftalmológico estricto y examinar el oído para detectar posibles problemas de audición.⁷⁵

La rubeola, es una de las pocas enfermedades infectocontagiosas que se puede prevenir mediante la vacuna. En muchos países se realiza campañas para que mujeres en edad fértil se puedan vacunar antes de que se embarace, ya que está contraindicada durante la gestación, si es que la paciente no se ha vacunado y se encuentra embarazada se recomienda una investigación serológica y la vacunación durante el puerperio, si resultó ser seronegativa. Además de esto, se debe brindar información a las mujeres que reciben la vacuna, para que eviten un embarazo los 30 días siguientes.²¹⁵

Si es que la mujer se encuentra en periodo de gestación y no ha recibido la vacuna, y toma contacto con algún paciente infectado, se debe determinar lo antes posible los niveles de IgG, que si es positiva es porque fue una infección antigua, pero si es negativa indica susceptibilidad frente a la enfermedad. En este caso se debe se debe realizar otra IgG a las 4-8 semanas, si es que siguen los niveles en ascenso quiere decir que está infectada, y que se puede producir un daño a nivel fetal, y si una mujer embarazada presenta exantema, debe medirse la IgM específica y la seroconversión con IgG, si son ambas positivas también se puede dar una infección fetal,²¹⁶ por lo que sería un embarazo de alto riesgo, en el cual se necesita brindar todo el apoyo e información posible para la madre, la pareja y la familia.

²¹⁶ Cofre J, Enfermedades transmisibles. Recomendaciones para el manejo de los contactos epidemiológicos, Rev Chil Infect (2001); 18 (1): 45-56

2.3.3. ENFERMEDADES CRÓNICAS MATERNAS

2.3.3.1. DIABETES

Para prevenir malformaciones congénitas en madres diabéticas se tiene que tener una planificación familiar adecuada, tomando en cuenta que el riesgo que presentan de concebir un hijo con malformaciones congénitas es alto, se debe controlar y mantener sus glicemias antes y durante el embarazo en valores normales, y así poder reducir el riesgo de malformaciones al de la población general.⁸⁵

Si la diabetes no es diagnosticada anteriormente o no se recibe un tratamiento adecuado, se conoce como un embarazo de alto riesgo obstétrico, existiendo complicaciones frecuentes como el sufrimiento fetal, macrosomía, y complicaciones metabólicas en el recién nacido.⁹⁶ Por lo cual se debe tener en cuenta en una mujer que acude a la consulta médica, si existe antecedentes de historia familiar de diabetes, edad avanzada, obesidad, antecedente de muerte fetal sin causa aparente, recién nacido macrosómico.²¹⁷ Si la mujer presenta factores de riesgo para presentar diabetes se debe realizar una glicemia basal en las consultas preconcepcionales, y cuando se encuentre embarazada se debe realizar una prueba de tamizaje el Test de O'Sullivan en la primer visita, en la semana

²¹⁷ Canún-Serrano S., Reyes-Pablo A. E., Sánchez-Sánchez M., Jaime-Gómez L., Centeno-Morones F. J., Falcón-Bernal I., et al; Uso periconcepcional de ácido fólico en centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria de la Delegación Tlalpan; México D.F., México; 2009 Gac Méd Méx Vol. 146 No. 2.

24 a 28 y en la semana 32-34.²¹⁸ Si el resultado es negativo (menor a 140mg/dl) se debe repetir el test a las 24-28 semanas y luego de las 32 -34 semanas. Si el resultado es positivo (mayor a 140md/dl), se realiza tolerancia oral a la glucosa o test de sobrecarga con 100g, si el resultado es negativo se repite el tamizaje con 50g. a las 24 – 28 semanas y a las 32 – 34 semanas. Si es positivo éste sería el diagnóstico de la paciente.¹²⁰

La paciente embarazada debe realizar ejercicio físico, adecuado para su estado, al igual que mantener una dieta adecuada, equilibrada y fraccionada con 6 comidas al día, en el cual exista restricción de carbohidratos y grasas.¹²⁰

La mujer diabética debe mantener la glucosa en ayunas menor a 90mg/dl y posprandial menor de 120mg/dl, obteniendo una HbA1c menor del 6% y un nivel de fructosamina de 285. Si una mujer embarazada no puede mantener estos niveles de glucosa, se debe iniciar el uso de insulina y realizarse controles de bienestar fetal prenatal en la semana 36 si no es insulino dependiente, y desde la semana 32 si lo es.¹²⁰

2.3.3.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Para la prevención de hipertensión arterial en una mujer se debe enfatizar en los hábitos de vida saludable, como realizar ejercicio, prevenir el sobrepeso, suprimir el tabaco y la sal en la alimentación.²¹⁹

²¹⁸ Contreras-Zúñiga, Eduardo; Arango, Luis Guillermo; Zuluaga-Martínez, Sandra Ximena; Ocampo, Vanesa; Diabetes y Embarazo; Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología; Colombia vol. 59, núm. 1, 2008, pp. 38-45

²¹⁹ Vikse B. E., Irgens L. M., Leivestad T., Skjaerven R., Iversen B. M.; Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. N Engl J Med 2008;359:800-9.

Para prevenir las malformaciones congénitas relacionadas a la hipertensión arterial, es necesario que la mujer tenga una adecuada planificación familiar, ya que el riesgo que la embarazada presenta es muchas veces aumentado por el efecto teratogénico de los medicamentos antihipertensivos que se encuentran contraindicados en el embarazo.¹¹⁷

Cuando una mujer se encuentra con un embarazo menor de veinte semanas y su PAD es mayor de 90 mmHg se debe sospechar de una paciente con HTA como enfermedad crónica, para esto hay que realizar una tirrilla, e iniciar medicación antihipertensiva.¹²⁰

Recientemente según Hermida y col.²²⁰ demostraron una eficacia preventiva de preeclampsia y sus complicaciones con dosis de aspirina de 100mg/día en la noche comenzando en la semana 12-16 de la gestación. También en un metaanálisis de 31 ensayos aleatorizados y 32.217 embarazadas la aspirina redujo de manera significativa la preeclampsia, el parto prematuro y las complicaciones.²²¹

Es así que las mujeres que presentaron preeclampsia o hipertensión en el embarazo deben acudir a su médico de cabecera cada dos a tres años para prevenir la hipertensión arterial crónica y la enfermedad vascular asociada.¹¹⁷

²²⁰ Hermida Ayala RC, Iglesias M.D.E.; Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women.; Hypertension 2003;41:651-6.

²²¹ Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. Hypertension 2010;56:166-71.

2.3.3.3. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Para que haya una buena prevención y puedan disminuir los niños transmitidos con VIH a través de madres infectadas, se necesita la coordinación y el apoyo de los servicios de salud pública y clínica, monitoreo intensivo de la replicación viral, consejería, educación y soporte social.¹³⁰

Es importante saber que para disminuir la probabilidad de transmisión madre hijo de VIH, se necesita que la madre tome la adecuada decisión sobre la vía del parto, que tenga profilaxis para esta infección y que no haya lactancia materna. Para un diagnóstico y tratamiento oportuno, se justifica la realización de tamizaje a todas las gestantes, ya que esto permite poder brindar una correcta información sobre las decisiones de la salud sexual y reproductiva, evitar la transmisión a terceros, y brindar un aporte psicosocial tanto para la madre como para la familia.¹³⁰

La cesárea electiva a las 38 semanas de gestación, disminuye el riesgo de transmisión del VIH, si se hace preferiblemente antes de una rotura de membranas o del inicio del trabajo de parto espontáneo. La cesárea reduce por sí sola en 50% el riesgo de transmisión del VIH y, se ha visto que asociada a la terapia antirretroviral durante el período prenatal, el parto y al recién nacido, llega hasta del 90%.²²²

²²² Ministerio de Salud de Chile, Guía Clínica: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/Sida, Rev Chil Infect 2010; 27 (4): 359-373

En resumen, los programas de prevención de VIH tienen que dirigirse principalmente a mujeres en riesgo, a sus parejas, teniendo una especial atención a los jóvenes: ⁶³

a) Prevención de embarazos no deseado: Las mujeres con conocimiento de su estado de seropositividad frente al VIH deben recibir cuidados especiales y servicios de apoyo, incluyendo planificación familiar y otros servicios de salud reproductiva.

b) Prevención de la transmisión materno-infantil de VIH: Incluyen el empleo de fármacos antirretrovirales, elección del tipo de parto más eficaz y asesoramiento para la alimentación del niño.

c) Cuidado, tratamiento, y apoyo a mujeres que viven con VIH, sus hijos y familias.

2.3.3.4. EPILEPSIA

La prevención de la mujer con epilepsia está más enfocada en tratar de aconsejar antes del embarazo, pudiendo llegar a producir 2 o 3 veces más malformaciones que en madres que no sufren esta enfermedad, además que todavía no se ha encontrado un medicamento seguro para la utilización durante el periodo de gestación.

Las mujeres embarazadas con epilepsia, deben tener un manejo integral, que requiera la participación de neurólogos, pediatras y gineco-obstetras. Teniendo que realizarse por lo menos controles cada 4 u 8 semanas, dependiendo si necesita más supervisión por crisis mal controladas.¹²²

Además hay que advertirle a la madre que los medicamentos pasan a la leche materna, especialmente los ligados a proteínas, por lo que deberá tenerse precaución en la lactancia, en especial cuando el tratamiento esta hecho por fenobarbital o primidona, los cuales pueden causar sedación y síndrome de abstinencia en el lactante.¹²³

2.3.3.5. ASMA

No hay manera de prevenir el asma bronquial pero se debe realizar en cada control del embarazo pruebas de función pulmonar, ya que los síntomas del asma pueden llegar a ser insidiosos y se puede producir una alteración en la función pulmonar desencadenando alteración en la oxigenación fetal.¹³⁴ A demás, se tiene que tener un correcto manejo del asma en el embarazo, el cual tenga como objetivo lograr una función pulmonar normal o cerca de lo normal que en pacientes no gestantes, controlar los síntomas sin despertar nocturno, mantener las actividades diarias normales y evitar las exacerbaciones agudas u hospitalizaciones.²²³

2.3.4. ANTECEDENTES FAMILIARES DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Cuando una mujer desea quedarse embarazada y presenta antecedentes familiares de malformaciones congénitas es necesario realizar un diagnóstico prenatal o

²²³ Tan K. S., Thomson N. C.. Asthma in pregnancy. Am J Med 2000;109: 727-733.

preconcepcional.²²⁴ Si la pareja ya tiene antecedentes de malformaciones congénitas existe la necesidad de un estudio citogenético, con el propósito de identificar alteraciones cromosómicas relacionadas que pudieran afectar la descendencia y al embarazo, y así poder tener un asesoramiento genético familiar.^{225,226}

2.3.5. TABACO

La prevención del tabaco tanto en la población en general como en las embarazadas, está centrada a la reducción de la publicidad de los productos, a crear ambientes y espacios libre de humo, regular el etiquetado de los productos de tabaco, evitar el acceso a obtener para los adolescentes, ofrecer opciones de tratamiento para los fumadores y propiciar la sustitución de cultivos.

Se debe realizar programas e invertir por parte del gobierno a la salud relacionada con enfermedades asociadas al tabaco y a la vez incrementar el precio o impuestos al tabaco para que de alguna manera haya un menor consumo de cigarrillo.¹⁵¹

Además de brindar información a las embarazadas sobre los efectos que puede haber en el producto por el consumo de tabaco, también se tiene que crear conciencia para la

²²⁴ Vidal-Aguilera M. L., Struck A., Fernández F., Chávez Y.; Sobre los factores de riesgo; En la relación materno-fetal: ¿una nueva definición o clasificación? Revista Venezolana de Análisis de Coyuntura, 2009, Vol. XV, No. 2 (jul-dic), pp. 265-282

²²⁵ Torres E, Herreros MB, Monjagata N, Rodríguez S, Sánchez S, Ayala A.; Anomalías cromosómicas en ambos padres de un niño con defectos congénitos múltiples. Reporte de caso; Universidad Nacional de Asunción (UNA); Paraguay ;Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, Vol. 6(1) Junio 2010: 54-58 54

²²⁶ Nazer H. J.; Anomalías congénitas estructurales en el recién nacido (Segunda Parte*); Revista Hospital Clínico Universidad de Chile Vol. 13 N°4 año 2002

abstinencia al mismo mientras se da la lactancia materna ya que se sabe que se produce menos leche y con una menor cantidad de grasa, teniendo de esta manera la duración de la lactancia menor en las no fumadoras. Y por otra parte, se ha podido observar un cierto efecto protector de la lactancia materna sobre las infecciones respiratorias de vías bajas si esta se prolonga más allá de los 6 meses.²²⁷

2.3.6. ALCOHOL

Lo óptimo para la prevención del alcohol durante el embarazo y en mujeres que estén planificando, es eliminarlo, ya que no se ha establecido una dosis segura. Para esto es necesario brindar la información necesaria y comprender los efectos adversos sobre el producto principalmente, para lograr tener una intervención exitosa sobre la madre.¹⁶⁵ Porque las consecuencias no solo son durante el nacimiento, como es en el caso del Síndrome alcohólico fetal, sino que muchas veces los niños recaen en el ámbito escolar, laboral y social.²⁸

Además, en ciertos casos, donde las mujeres son alcohólicas hay que brindar un apoyo social para que el niño no solo nazca bien, sino también para que la madre le proporcione un ambiente propicio para su desarrollo y crecimiento.¹⁶⁵

²²⁷ Córdoba García R, García Sánchez N, Suárez de Vergara RG, Galván Fernández C. Exposición al humo de tabaco en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(2):101-3.

2.3.7. DEFICIT DE ÁCIDO FÓLICO

Según la Academia Americana de Pediatría, Centros para Control y Prevención de Enfermedades y el Instituto de Medicina de Estados Unidos de Norteamérica, se determinó que existe una relación directa entre las mujeres que consumen ácido fólico y la disminución de defectos del tubo neural y otras anomalías, por lo cual se indica la ingesta de 400 ug o 0,4 mg diarios de ácido fólico junto con vitamina B12, durante los tres meses previos al embarazo y durante el primer mes de gestación, para lo cual se necesita de una planificación familiar adecuada, debido a que la mayoría de embarazos no son planificados y las mujeres lo perciben pasada la tercera semana de la concepción, cuando el suplemento con ácido fólico ya no tiene ningún beneficio para prevenir las malformaciones congénitas.²²⁸ También hay que tener en cuenta que si la mujer ya ha tenido un hijo con defectos del tubo neural o ella es epiléptica y posee un tratamiento con carbamazepina o ácido valpróico, es diabética tipo 1 o 2 debe ingerir 4mg diarios vía oral de ácido fólico.¹²⁰

2.3.8. MEDICAMENTOS

Los medicamentos tienen agentes teratogénicos que muchas veces son desconocidos sus efectos en el humano y más cuando se los consume durante el periodo gestacional. Por lo cual siempre se debe tener en cuenta los efectos que posee cada fármaco, dependen;

²²⁸ Canún-Serrano S., Reyes-Pablo A., Sánchez-Sánchez M., Jaime-Gómez J, Centeno-Morones F. J., Falcón-Bernal I., Legorreta-García M. G. y Valdés-Hernández H.; Uso periconcepcional de ácido fólico en centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria de la Delegación Tlalpan; Gac Méd Méx Vol. 146 No. 2, 2009.

del momento en que son administrados durante el embarazo, porque los efectos teratogénicos en la mayoría de ellos se producen durante el primer mes de embarazo, la dosificación, el tiempo de exposición, el genotipo de madre y del embrión, y a todo esto se le suma la interacción con otros agentes diferentes del fármaco la madre y el feto.²²⁹

Es así que los médicos siempre antes de recetar un fármaco a una mujer en edad fértil, o durante el embarazo deberían preguntarse ¿Que tan segura es una medicación en una mujer embarazada o que pueda quedar embarazada?¹⁷⁹

Por lo cual debemos remarcar ciertos aspectos cuando se va a recetar fármacos en mujeres en edad reproductiva; instruirle acerca de la importancia de la planificación familiar y más si la paciente presenta enfermedades crónicas o presenta factores de riesgo que la predisponen, brindarle asesoramiento preconcepcional y prevención de los defectos congénitos y por último como embajadores de la salud tener una prescripción médica consciente y responsable.¹⁷⁹

Siempre se debe tener en cuenta la categoría de los medicamentos durante el embarazo, y así determinar el riesgo que tiene el feto luego de que la madre ingiera dicho medicamento.²³⁰

²²⁹ Taboada Lugo N. et al. Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas mayores en el municipio de Ranchuelo. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2006, vol.32, n.2, pp. 1-4.

²³⁰ Pérez-Landeiro A., Allende-Bandrés M. A., Agustín Fernández M. J., Palomo Palomo P.; Teratogénesis: clasificaciones; Zaragoza; 2002; Vol. 26. N.º 3, pp. 171-177.

A: En los estudios controlados realizados no se observa un riesgo para el feto durante el primer trimestre y el riesgo en trimestres posteriores no se evidencia, indicando que el riesgo de teratogénesis es muy bajo.

B: No existen estudios controlados realizados en embarazadas, pero los estudios realizados en animales no demuestran riesgos teratogénicos, o que se encontró un efecto adverso en el feto pero no se confirmó en estudios realizados en embarazadas durante el primer trimestre o trimestres posteriores.

C: Los estudios en animales demuestran efectos teratogénicos, y no existen estudios en mujeres, o que no existan estudios ni mujeres ni en animales. Por lo cual la administración de estos fármacos debe considerarse riesgo-beneficio.

D: Existe evidencia de teratogénesis en humanos, aunque los beneficios del medicamento lo pueden hacer aceptable durante el embarazo, sino existen alternativas más seguras.

X: Estudios en animales y en mujeres embarazadas han demostrado que existe aparición de anomalías fetales y riesgo de teratogénesis con evidencia basada en la experiencia con seres humanos y el riesgo que presentan es mayor a cualquier beneficio.²²⁹

Para el manejo de medicamentos en los que se debe evaluar el riesgo, ventaja y opciones de medicamentos es necesario que la toma de decisiones se realice, con la mujer, el especialista y su ginecólogo, para así encontrar una mejor estrategia para su tratamiento.¹⁸⁶

2.3.9. CONTROLES PRENATALES DEFICIENTES

Los CPN son la base fundamental para la prevención de la morbimortalidad materno-fetal, se ha definido tres características que siempre debe constar en un control prenatal debe ser: precoz, lo que ayuda a ejecutar acciones de promoción, protección y recuperación, por lo que se necesita que éste se realice dentro del primer trimestre de embarazo, periódico; pero su frecuencia dependerá del riesgo que tenga en el embarazo es así que el CLAP/OMS indicó que se deben realizar un mínimo eficiente de cinco controles prenatales cuando existe un embarazo de bajo riesgo; uno en las primeras 20 semanas, el segundo entre la semana 22- 27, el tercero entre la semana 28 y 33, el cuarto en la semana 34 a la 37 y el último entre la semana 38 y 40, y debe ser completo que garantice la salud materno-fetal y que tenga una amplia cobertura poblacional.¹²⁰

También se encuentran estudios en los que indican que sería eficaz un control mensual hasta las 28 semanas, quincenal de las 28 a las 36 semanas y semanal desde la semana 36 hasta la 40.^{231, 232} Cuando una mujer presenta un embarazo de alto riesgo los CPN deben ser más continuos y realizados en la consulta externa de segundo nivel, pueden ser pacientes ambulatorias u hospitalizadas.²³³

²³¹ Cortes Chávez J. A.; Diez principales causas de embarazo de alto riesgo en el Hospital General de Zona N. 1 de la Ciudad de Colima en el año 2004; México.

²³² Barrios G. A. Montes Montaña N. H.; Control Prenatal; Rev Papeña Med Fam 2007; 4(6): 128-131

²³³ Hernández Leyva ,Trejo y Pérez J. A., Ducoing Díaz D. L., Vázquez Estrada L., Tomé Sandoval T.; Guía clínica para la atención prenatal; Rev Med IMSS 2003; 41(Supl): S59-S69 MG

2.3.10. OTROS

2.3.10.1. RADIACIÓN

Cuando una mujer se encuentra en edad fértil y necesita realizarse algún estudio radiológico para su diagnóstico es necesario conocer si se encuentra embarazada o presenta riesgo de estarlo, si es así, se sugiere realizar un test de embarazo rápido.²⁰⁴

Informar a la madre acerca del bajo riesgo teórico que tiene la radiación ionizante en la actualidad de producir malformaciones congénitas, cáncer a un futuro, muerte fetal, cuando se debe exponer a un examen en el que exista radiación. Sin embargo también se debe informar acerca de la probabilidad que toda mujer sin uso de radiación presenta para que igual se produzcan dichas complicaciones.²³⁴

No se debe exponer al feto a radiación ionizante sin tener un motivo que lo justifique. Y si es necesario se debe buscar el examen con mejor sensibilidad diagnóstica, y que exponga al feto a menor radiación.²³⁵

Escoger un centro radiológico confiable, para no tener que repetir exámenes y que utilicen protección abdominal para disminuir la dosis de radiación en el feto, y de preferencia no utilizar medios de contraste.^{236,237}

²³⁴ Vergara M. Dosis al feto en radiodiagnóstico. Rev Chil Radiol 2005;11:30-1.

²³⁵ Rickards J, Cameras R. Unidades que se usan en la seguridad radiológica. En: Las Radiaciones II. Manejo de las Radiaciones Nucleares. 1a edición. México. Fondo de Cultura Económica, 2002;28-30.

2.3.10.2. HIPERTERMIA

Para prevenir la hipertermia, se aconseja el uso de antitérmicos y bajar la temperatura por medios físicos, se aconseja no exponerse a baños de sol, saunas y otros motivos que pueden elevar la temperatura corporal.²¹²

²³⁶ Chen M, Coakley F, Kaimal A, Laros R. Guidelines for Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Use During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol* 2008;112:333-40.

²³⁷ Uribe S.M.R., Sáez O. N., Carvajal C. J.; Estudios De Radiodiagnóstico Durante El Embarazo; *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009; 74(2): 117 - 122

CAPÍTULO III

3. MÉTODOS

3.1. PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS:

3.1.1. PROBLEMA:

La prevalencia de malformaciones congénitas en recién nacidos en el servicio de Neonatología del Hospital General de FF.AA en el periodo Enero 2010 a Junio 2011, están relacionados con mayor frecuencia con factores de riesgo materno.

3.1.2. OBJETIVO GENERAL

Analizar los principales factores de riesgo materno, que tienen mayor prevalencia en las malformaciones congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1.

3.1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar los factores de riesgo materno modificables y no modificables en los casos de recién nacidos registrados en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 en el periodo Enero 2010 a Junio 2011.
- Determinar la prevalencia de malformaciones congénitas entre los recién nacidos registrados en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 en el periodo Enero 2010 a Junio 2011.
- Establecer las malformaciones congénitas relacionadas a los factores de riesgo en los neonatos registrados, en el servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1.

3.2. HIPÓTESIS:

Los factores de riesgo materno como: causas desconocidas, multifactoriales y agentes físicos, químicos o biológicos son los de mayor prevalencia en las malformaciones congénitas de los neonatos del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1.

3.3 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.3.1. TIPO DE ESTUDIO:

El presente trabajo de investigación consiste en un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal que analiza las malformaciones congénitas relacionadas al género del recién nacido y a los factores de riesgo materno.

Además consiste en una investigación de prevalencia y frecuencia de los principales factores de riesgo materno relacionados con el diagnóstico de malformaciones congénitas de los neonatos registrados en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 de Enero 2010 a Junio 2011.

3.3.2. TAMAÑO MUESTRAL:

El universo de estudio son los recién nacidos vivos que fueron atendidos en el Hospital General de las Fuerzas Armadas en el Servicio de Neonatología, durante el período comprendido entre; enero del 2010 a Junio del 2011, y del que se extraerá la muestra de estudio.

El universo registrado consta de 717 casos de recién nacidos en 18 meses de los cuales se obtuvo la muestra correspondiente.

Para calcular la muestra de una investigación se utiliza la siguiente fórmula:

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$

El tamaño muestral obtenido es 250 neonatos a ser analizados, se utilizó un IC de 95% con un error de 5%. (Ver Gráfico No 2)

GRÁFICO No 2: TAMAÑO MUESTRAL

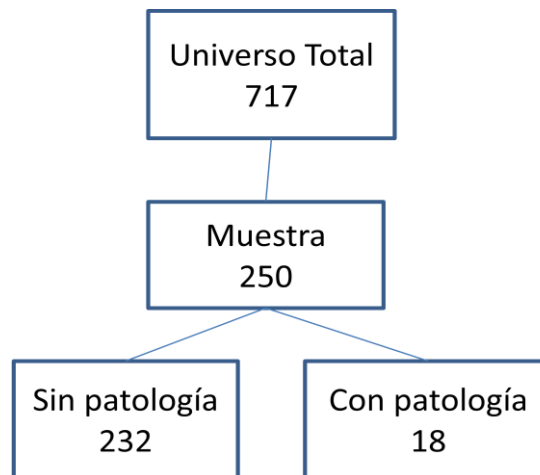


Gráfico No: 2 Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012.

3.3.3. RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA:

Todos los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas que residen en los archivos del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1. (*Ver Anexo #3, #4, #5, #6*).

3.3.4. ANÁLISIS DE DATOS:

La base de datos y cuadros se realizó en Microsoft Excel (Versión 2007), para la sistematización, procesamiento y análisis de datos se utilizó SPSS 20 (Windows Español).

Las estadísticas realizadas son: tasa de incidencia, frecuencias, porcentajes, media, mediana, moda, Odds Ratio y Valor p.

3.3.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Neonatos que nacieron vivos en el servicio de neonatología del Hospital General de las FF.AA período Enero 2010 a Junio 2011, con diagnóstico de malformación congénita registrada en la historia clínica del paciente.

- Neonatos que nacieron vivos en el servicio de neonatología del Hospital General de las FF.AA período Enero 2010 a Junio 2011.
- Historias clínicas que cuenten con la información completa y legible.

3.3.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Reportes de casos de madres que no han recibido chequeo prenatal en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 durante el embarazo y que alumbraron neonatos con malformaciones congénitas.
- Neonatos que asistieron al servicio de neonatología en el período de Enero 2010 a Junio 2011, y que su nacimiento se realizó en otra casa de salud.
- Aquellos pacientes cuyas historias clínicas no se encuentren en el archivo y por lo tanto no se puedan acceder a su información.

3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

TABLA No7: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES
Edad Cronológica de la Madre	Tiempo que ha vivido un ser vivo (puede ser en minutos, horas, días, semanas, meses o años) en este caso de la madre.	- Menores de 20 años. - De 20 a 35 años - Mayores de 35 años	Años cumplidos según consta en la historia clínica.
Factores de Riesgo Materno No modificables	Enfermedad que produce una alteración permanente, progresiva o no, que exige vigilancia médica por períodos prolongados, siendo una grave carga para el individuo y la sociedad, medida a través de la morbilidad, incapacidad, bienestar o calidad de vida en general, que no puede ser modificada, únicamente controlada.	- Antecedentes familiares de malformaciones congénitas - Enfermedad aguda materna - Enfermedad crónica materna	Si / No Si / No Si / No
Factores de Riesgo Materno Modificables	Característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a un proceso mórbido. Los factores de riesgo pueden sumándose unos a otros, aumentar el efecto aislado de cada uno de ellos	-Alcohol -Tabaco -Medicación -Controles Pre-natales -Rubeóla -Ácido Fólico -Ocupación	Si / No Si / No Si / No Si / No Si / No Si / No Si / No

	<p>produciendo un fenómeno de interacción.</p> <p>Éstos pueden ser modificados por una persona.</p>		
Malformaciones Congénitas	Toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular que esté en un niño recién nacido, sea externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple, que resulta de una embriogénesis defectuosa.	<p>-Enfermedades congénitas del sistema nervioso.</p> <p>-Enfermedades congénitas de ojos, orejas, cara y cuello.</p> <p>-Malformaciones congénitas del sistema circulatorio.</p> <p>-Malformaciones del sistema respiratorio.</p> <p>-Malformaciones de los labios, boca y paladar.</p> <p>-Otras malformaciones del aparato digestivo.</p> <p>-Malformaciones Genitourinarias</p> <p>-Malformaciones del sistema músculo-esquelético.</p> <p>-Otras dismorfias congénitas.</p> <p>-Anormalidades cromosómicas no clasificadas en otras partes.</p>	<p>Si / No</p> <p>Si / No</p> <p>Si / No</p> <p>Si / No</p> <p>Si / No</p> <p>Si / No</p> <p>Si / No</p> <p>Si / No</p> <p>Si / No</p> <p>Si/No</p>
Género del Recién Nacido	Determinado por cromosomas, hormonas y órganos genitales internos y externos.	<p>- Femenino</p> <p>- Masculino</p>	<p>M</p> <p>F</p>

3.5. ASPECTOS BIOÉTICOS

Al tratarse de un estudio en el que se obtuvieron los datos a partir de las historias clínicas de los recién nacidos, en todo momento se respetó la identidad de los mismos, así como toda aquella información que no fue imprescindible para la investigación, debido a que nos basamos en los principios de la declaración de Helsinki y la Buenas Prácticas Clínicas.

También el estudio fue analizado por el Comité de Bioética del Hospital General de las Fuerzas Armadas (HG1), el cual emitió la autorización para la realización de éste y la revisión de las historias clínicas de los recién nacidos en el Servicio de Neonatología.

Además los datos de los recién nacidos fueron reportados sin nombres, únicamente utilizando las últimas tres siglas de la historia clínica, cumpliendo con los preceptos bioéticos de confidencialidad y respeto por la integridad del paciente.

CAPITULO IV

4. RESULTADOS

Se recopiló información de 250 historias clínicas, las cuales cumplían con todos los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos. El presente estudio se realizó en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N1, en el periodo comprendido entre Enero 2010 a Junio 2011.

4.1 ANALISIS BIVARIADO

La tasa de incidencia de malformados en la población de nuestro estudio fue de 25 por cada mil recién nacidos.

- **Descripción de la Población de Estudio**

La edad de las pacientes de las 250 historias que fueron registradas en el Hospital General de las fuerzas Armadas, tuvo una media de 29.86 años, comprendido con un rango de edad de 18 a 41 años, con una mediana de 30 años, y una moda de 31 años.

Con el fin de mejorar la clasificación de edades se consideraron los datos en grupos etarios, donde se obtuvo entre el intervalo de menores de 20 años: 4 (1.6%), de 20 a 35 años 205 (82%) y de mayores a 35 años 41 (16.4%).

La edad media de las madres que tuvieron hijos con malformaciones fue de 30.4 años, con una mediana de 33 y una moda de 34 años. De los 18 casos de malformados se encontró una mayor frecuencia en las madres de 20 a 35 años, obteniéndose 11 casos dentro de este rango de edad

GRÁFICO No3: PORCENTAJE SEGÚN EDAD MATERNA

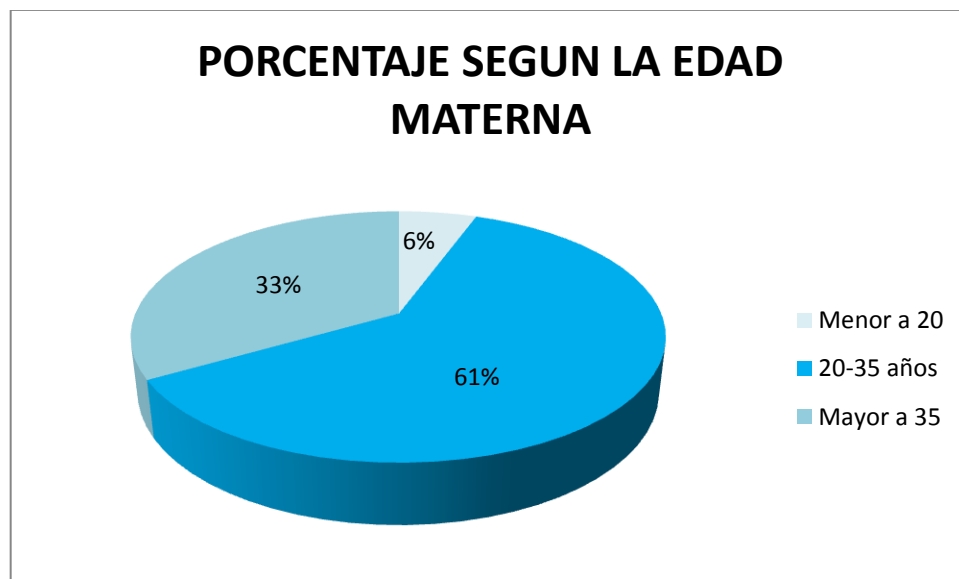


Gráfico No3: Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalcen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012.

- **Distribución por Genero del Recién Nacido**

En el presente estudio, se encontraron 125 neonatos de género femenino (50%) y 125 masculinos (50%), encontrándose 7 femeninos (38.9%) y 11 masculinos (61.1%) malformados.

TABLA No8: FRECUENCIA SEGÚN EL GÉNERO DEL RECIÉN NACIDO Y TASA DE INCIDENCIA

GENERO DEL RECIEN NACIDO	Sin Patología		Con Patología	
	Número	%	Número	%
Femenino	118	50.8	7	38.9
Masculino	114	49.2	11	61.1

Tabla No8: Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalcen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012.

- **Distribución por malformaciones congénitas**

Dentro del estudio existieron 18 neonatos con malformaciones congénitas, de los cuales se determinó que 5 presentaron una sola malformación y 13 dos o más. Al analizar los datos se obtuvo que existieron 36 malformaciones siendo las más prevalentes las anomalías del sistema circulatorio con el 30.6%, seguida de las malformaciones del sistema músculo-esquelético con un 22.2%, y de malformaciones del sistema genitourinario y de ojos, orejas, cara y cuello se obtuvo un porcentaje igual del 11.1%;

mientras que las anomalías del Sistema nervioso central fueron las menos prevalentes con un porcentaje de 2.8%

Dentro de las malformaciones cardíacas, se encontró que era más frecuente la persistencia de conducto arterioso (PCA), comunicación interauricular (CIA) e Insuficiencia tricuspídea, de las anomalías músculo-esqueléticas resultó la asimetría de miembros inferiores, del sistema genitourinario fue la criptorquidia derecha y de las enfermedades congénitas de ojos, orejas, cara y cuello fue la microtia izquierda.

GRÁFICO No4: PORCENTAJES Y FRECUENCIAS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL CIE10

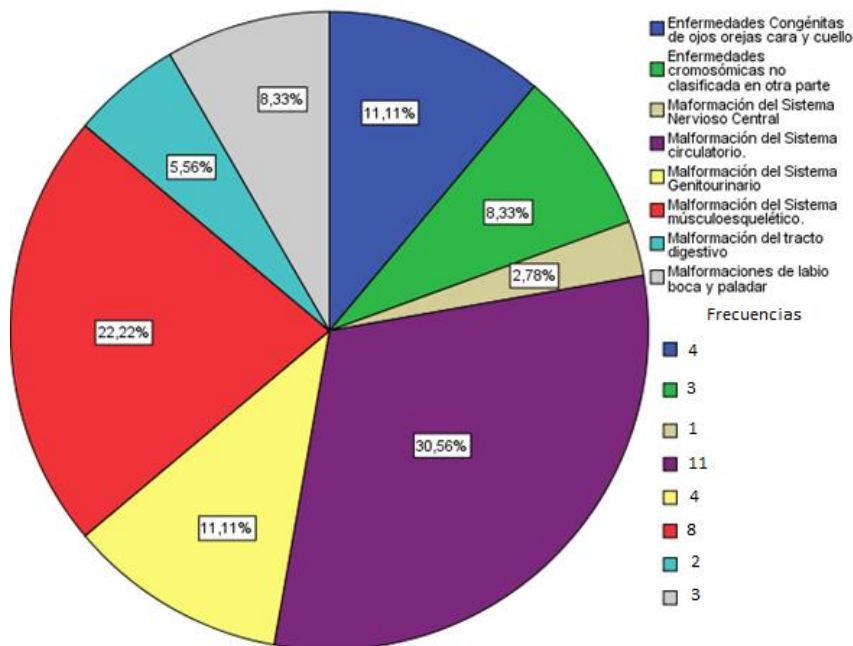


Gráfico No:4 Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalecen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012.

- **Distribución por Ocupación de la Madre**

Se dividió la ocupación de las madres en cinco categorías: ama de casa, estudiante, obrera calificada, obrera no calificada y profesional. (Ver Tabla No8)

Dentro de las ocupación de las madres de los malformados se encontró una mayor prevalencia ama de casa en un 83.3%, seguida de obreras no calificadas con un 11.1% y profesionales con 5.6%. No existieron malformados con madres obreras calificadas ni estudiantes.

GRÁFICO No 5: PORCENTAJE SEGÚN LA OCUPACIÓN E LA MADRE

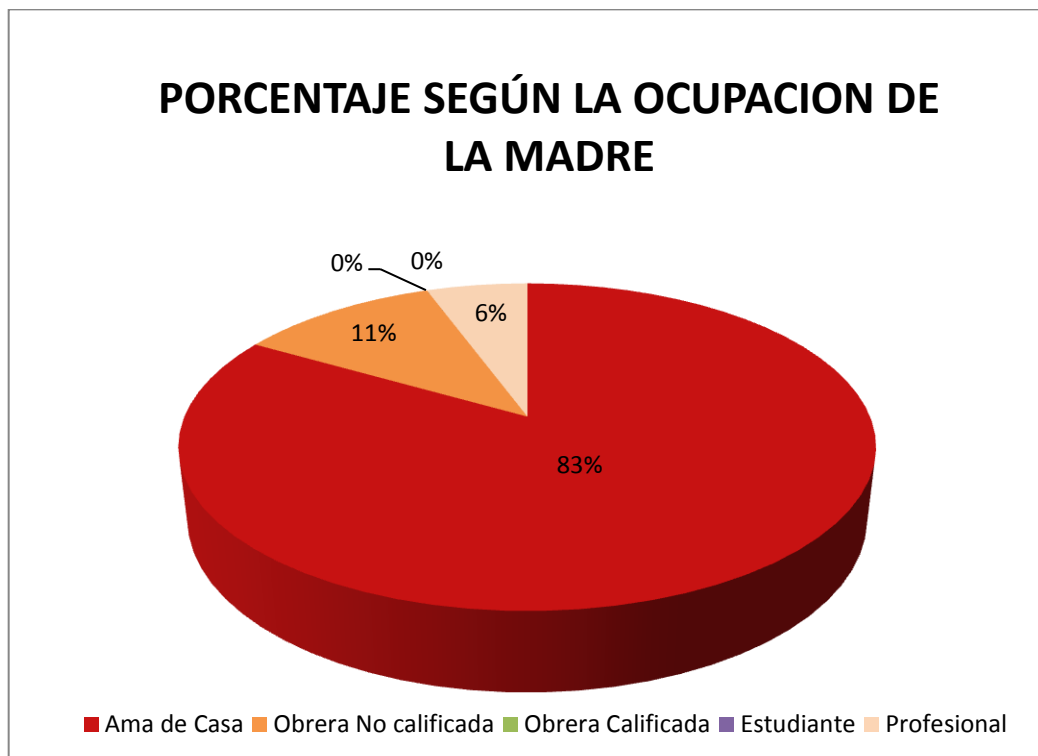


Gráfico No5: Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012.

- **Distribución por Antecedentes Personales Maternos**

Al analizar los datos acerca de los antecedentes personales de cada mujer, se encontró que el 62% de las madres presentaba alguna patología previa al embarazo, y de estas, 2 (11.1%) de las 18 mujeres del grupo de riesgo refirió haberlas presentado, siendo el Síndrome Antifosfolipídico y Asma.

Al realizar el análisis de los factores de riesgo, se observó que los antecedentes patológicos un valor $p = 0.00$, lo cual no concuerda con el OR de 0.08 (0.01-0.37), esto podría atribuirse a una muestra muy pequeña.

TABLA No9: FRECUENCIA Y ODDS RATIO SEGÚN LOS ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES DE LAS MADRES

APP	Sin Patología		Con Patología		OR	Intervalo de confianza	Valor p
	Número	%	Número	%			
Si	139	59.9	2	11.1	0.08	0.01-0.037	0,000
No	93	40.1	16	88.9			

Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012.

ENFERMEDADES AGUDAS

- **Distribución de la Toxoplasmosis**

Dentro de los 250 pacientes estudiados, 14 mujeres presentaron serología positiva para toxoplasmosis, de las cuales 13 fueron detectadas durante las primeras 20 semanas de embarazo y 1 después de la semana 20, la cual fue la única que presentó un hijo con malformación. Tomando el grupo de las madres de los malformados, se encontró que 4 presentaron serología negativa, 1 positiva y 13 no llegaron a realizarse el examen en ningún control prenatal. Algo que es importante destacar en este estudio, es que de las 250 madres, 184 no se realizó la prueba de serología para toxoplasmosis.

Tomando en cuenta las enfermedades agudas de la madre, se demostró que la toxoplasmosis ($p=0.92$), no es estadísticamente significativa.

- **Distribución de Serología para VDRL**

Con respecto a la serología del VDRL realizada en las madres de niños malformados, se detectó 14 casos en los que fue negativa y 4 que no se realizaron, no se obtuvo ningún caso positivo. Mientras que en todo el grupo de estudio se encontró una sola serología positiva antes de la semana 20, pero sin repercusiones sobre el feto.

La serología para VDRL ($p=0.772$), no tuvo relación para el desarrollo de malformaciones congénitas.

- **Distribución de la Vacuna Antirubeola**

Al referirnos a la prevención de la rubeola, el CLAP/SMR-OPS/OMS toma en cuenta la vacuna, en este caso se encontró que 196 mujeres no recibieron previo al embarazo la administración de la vacuna incluyendo en este grupo 13 de las madres de los niños malformados. En cuanto a la prevención, se tiene que la vacuna antirubeola presentó un OR de 1.43 (0.48-4.22) lo que significa que no es estadísticamente significativo ($p=0.508$).

TABLA No10: FRECUENCIA Y ODDS RATIO RELACIONADAS CON LAS ENFERMEDADES AGUDAS DE LA MADRE

ENFERMEDADES AGUDAS	Sin Patología		Con Patología		OR	Intervalo de confianza	Valor p
	Número	%	Número	%			
<i>Toxoplasmosis</i>					0.92	0.09-8.98	0,945
Positivo	13	5.6	1	5.6			
Negativo	48	20.7	4	22.2			
No Realizado	171	73.7	13	72.2			
<i>VDRL</i>					----	----	0.772
Positivo	1	0.4	0	0			
Negativo	168	72.4	14	77.8			
No Realizado	63	27.2	4	22.2			
<i>Vacuna Antirubeola</i>					1.43	0.48-4.22	0.508
Si	49	21.2	5	27.8			
No	183	78.9	13	72.2			

Tabla No10:Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012

ENFERMEDADES CRÓNICAS

- **Distribución de la Diabetes Mellitus como Enfermedad Crónica**

La diabetes, como enfermedad crónica, se presentó en 3 madres de todo el estudio, sin tener consecuencias sobre el producto, y mostró un valor $p=0.626$, lo cual no es significativamente estadístico.

- **Distribución de la Diabetes Gestacional**

Dentro de las 250 mujeres estudiadas, se encontró un caso de diabetes gestacional sin afectar al feto.

- **Distribución de la Hipertensión Arterial como Enfermedad Crónica**

Se obtuvo 2 casos de hipertensión arterial dentro de las 250 madres, de los cuales ninguna se presentó en las madres del grupo de los malformado, con un valor de $p=0.692$ demostraron que no existió asociación para el desarrollo de malformaciones congénitas.

- **Distribución de los Trastornos Hipertensivos del Embarazo.**

Los trastornos hipertensivos producidos en el embarazo se presentaron en total en 23 casos, teniendo 5 casos en el grupo patológico, siendo la más frecuente la preeclampsia. Obteniéndose un OR de 4.57 (1.46-14,27) (p=0.004) lo que indicó que son estadísticamente significativos.

- **Distribución del Virus de Inmunodeficiencia Humana**

Dentro de este estudio, no se encontró ningún caso positivo de VIH, realizándose la serología 212 madres de las 250, mientras que 38 no se realizaron la prueba. El VIH demostró una p=0.700, siendo no significativamente estadístico al relacionarlo con malformaciones.

TABLA No11: FRECUENCIA Y OR RELACIONADAS CON LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS MATERNAS

ENFERMEDADES CRONICAS	Sin Patología		Con Patología		OR	Intervalo de confianza	Valor p	
	Número	%	Número	%				
<i>Diabetes Mellitus</i>	Si	3	1.3	0	0	---	---	0.627
	No	229	98.7	18	100			
<i>Diabetes Gestacional</i>	Si	1	0.4	0	0	---	---	0.78
	No	231	99.6	18	100			
<i>HTA</i>	Si	2	0.9	0	0	---	---	0.692
	No	230	99.1	18	100			
<i>Trastornos Hipertensivos Del embarazo</i>	Si	18	7.8	5	27.8	4.57	1.46-14.27	0.004
	No	214	99.2	13	72.2			
<i>VIH</i>	Positivo	0	0	0	0	---	---	0.700
	Negativo	197	84.9	15	83.3			
	No Realizado	35	15.1	3	16.7			

Tabla No11:Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012.

- **Distribución según los Antecedentes Familiares de malformaciones Congénitas.**

Con respecto a este tipo de distribución, se observó 3 casos que presentaron antecedentes familiares de malformaciones congénitas de los cuales solo 1 tuvo relación con un familiar directo malformado. El recién nacido encontrado en el investigación tenía atresia esofágica más síndrome de Down y su antecedente de malformación tuvo ausencia de antebrazo y mano izquierda.

Los antecedentes de malformaciones congénitas presentaron un OR de 6.76 (0.58-78.43), por lo tanto no es estadísticamente significativo ($p=0.075$).

TABLA N°12: FRECUENCIA Y OR SEGÚN LOS ANTECEDENTES FAMILIARES DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS.

APF MALFORMACIONES	Sin Patología		Con Patología		OR	Intervalo de confianza	Valor p
	Número	%	Número	%			
Si	2	0.9	1	5.6	6.76	0.58-78.43	0.078
No	230	99.1	17	94.4			

Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012.

- **Distribución del Tabaco**

En la presente publicación, el 97.6% de las embarazadas, no refirió haber consumido tabaco durante el embarazo, mientras que el 6 (2.4%) refirió haber consumido cigarrillo,

sin presentar efectos teratogénicos. El tabaco tuvo un valor $p=0.489$ no siendo estadísticamente significativo.

- **Distribución del Alcohol**

Tomando como factor de riesgo al alcohol, el 100% de las madres de los hijos malformados no consumieron alcohol en ningún trimestre del embarazo. A pesar que 4 madres consumieron licor durante el periodo de gestación, ninguna presentó complicaciones. Se obtuvo un valor $p=0.574$, por lo que no existió asociación en este estudio para el desarrollo de malformaciones congénitas.

TABLA No13: FRECUENCIA Y VALOR P RELACIONADO AL CONSUMO DE ALCOHOL Y TABACO

	Sin Patología		Con Patología		
TABACO	Número	%	Número	%	Valor p
Si	6	2.6	0	0	0.489
No	226	97.4	18	100	
ALCOHOL					
Si	4	1.7	0	0	0.574
No	228	98.3	18	100	

Tabla No13: Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012.

- **Distribución del Acido Fólico**

El 90.8% de las madres consumió acido fólico durante la gestación, encontrándose que dentro del 9.2% restante se obtuvo un caso con malformación congénita.

En relación al consumo de ácido fólico se obtuvo un OR de 0.205 (0.06 – 0.64) lo cual demostró que fue estadísticamente significativo ($p=0.003$), tomándose como un factor protector para el desarrollo de defectos congénitos.

TABLA No14: FRECUENCIA Y OR RELACIONADA AL CONSUMO DE ÁCIDO FÓLICO DURANTE EL EMBARAZO

FOLATOS	Sin Patología		Con Patología		OR	Intervalo de Confianza	Valor p
	Número	%	Número	%			
Si	215	92.7	13	72.2	0.205	0.06-0.64	0.003
No	17	7.3	5	27.8			

Tabla No14: Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalcen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012.

- **Distribución según la medicación recibida durante el embarazo**

En la investigación, 52.4% de las mujeres embarazadas recibió medicación, de estos un 35.2% consumió un solo fármaco, mientras que un 18.4% 2 o más. La mayoría de madres refirieron utilizar algún tipo de antibiótico (desconocido) en un 32%. De los antibióticos conocidos, la nitrofurantoína fue la más frecuente con un 5.5% seguida de la cefalexina en un 1.9%. Los óvulos vaginales también resultaron frecuentes con un 14.6%. (Ver Anexo #7)

Los medicamentos consumidos durante el embarazo no fueron estadísticamente significativos ya que presentaron un OR de 2.34 (0.80-6.78) ($p=0.107$).

TABLA No15: FRECUENCIA Y OR SOBRE EL USO DE MEDICACIÓN EN EL EMBARAZO

MEDICAMENTOS	Sin Patología		Con Patología		OR	Intervalo de confianza	Valor p
	Número	%	Número	%			
SI	122	52.6	13	72.2	2.34	0.80-6.78	0.107
Uno	80	34.5	9	50			
Dos o mas	42	18.1	4	22.2			
No	110	47.4	5	27.8			

Tabla No 15: Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012.

- **Distribución según los Controles prenatales**

Para organizar la contabilidad de los controles prenatales se dividió en deficiente (menor de 5) y en óptimos (mayor a 5). Es así que, 232 embarazados acudieron al número adecuado de controles prenatales, mientras que 18 presentaron controles deficientes obteniéndose una media y moda de 9 controles.

Dentro de este grupo, 9 de las madres del estudio no se realizaron ninguna ecografía obstétrica durante el embarazo. La media de ecografías durante el embarazo fue de 4.36, la mediana y moda de 4.

Dentro de los malformados se encontró que 16 madres que se realizaron todos los controles prenatales, teniendo un OR de 0.59 (0.12 -2.80) (p=0.505), resultando no estadísticamente significativo al igual que los ecos obstétricos (p=0.698).

TABLA No16: FRECUENCIA Y OR SEGÚN LOS CONTROLES PRENATALES Y ECOS DE LA MADRE

CONTROLES PRENATALES	Sin Patología		Con Patología		OR	Intervalo de confianza	Valor p
	Numero	%	Numero	%			
Menos de 5	16	6.9	2	11.1	0.59	0.12-2.80	0.505
Mas de 5	216	93.1	16	88.9			
ECOGRAFIA OBSTETRICA							
Menos de 3	43	18.5	12	66,6	0.11	0.04-0.32	0.698
Mas de 3	189	81.5	6	33.3			

Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalcen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012.

GRÁFICO No 6: PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO

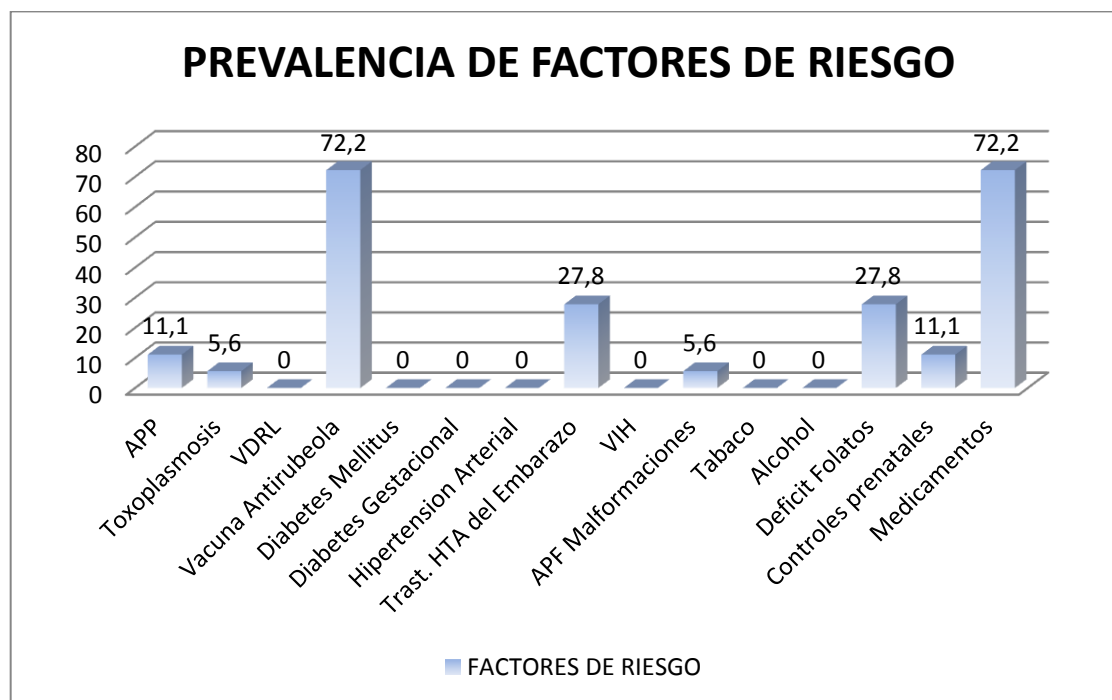


Gráfico No6: Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalcen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012

CAPITULO V

5. DISCUSIÓN

Con lo que respecta a las malformaciones congénitas la tasa de incidencia que se obtuvo en el estudio fue de 25 por cada 1000 recién nacidos, y las malformaciones congénitas más frecuentes, encontradas en la presente publicación fueron las del sistema circulatorio con un 30.56%, seguidas de las músculo-esqueléticas con un 22.2%, y las del sistema genitourinario y las enfermedades de ojos, orejas, cara y cuello con una misma frecuencia de 11.1%.

Existe un trabajo realizado con los datos del INEC Y MSP 2001-2007, donde reportan como más frecuentes las malformaciones cardíacas y de labio leporino,²³⁸ que en este caso concordaría con nuestro estudio y difiere con los datos encontrados en el registro del ECLAMC 2001-2005 en Ecuador,⁴⁶ el cual cataloga a las enfermedades de boca y paladar, músculo-esqueléticas y ojo, orejas, cara y cuello como las más prevalentes.

En total del estudio se registraron 125 pacientes femeninos y 125 pacientes masculinos. Agrupándolos en el grupo de malformaciones congénitas según el género, se obtuvo que hubo 7 de sexo femenino (38.9%) y 11 masculinos (61.1%). Lo cual coincide con otro

²³⁸ Gonzáles Andrade F, Lopez Pulles R, Congenital malformations in Ecuadorean children: urgent need to create a national registry of birth defects, Dovepress Hospital Metropolitano Quito, 2010.

trabajo investigativo donde de 1.650 (3,12%) con algún tipo de malformación congénita, 740 (44,8%) eran femeninos y 891 (54%) masculinos.²³⁹

Dividiendo el género con el tipo de malformación, se demostró que en pacientes femeninos, era más prevalente las malformaciones del sistema circulatorio en un 19.4% y las músculo-esqueléticas en un 13.8%, y de los malformados masculinos fue igual de frecuente las del sistema circulatorio y genitourinario en un 11.1%.

En el presente estudio, la edad promedio de las madres fue de 30.44 años, encontrándose más frecuencia de malformaciones congénitas en el intervalo de edades de 20 a 35 años en un 61%, lo cual coincide con una investigación realizada en Colombia, donde muestran que es más prevalente en el mismo rango de edad en un 77.9% al igual que en un estudio realizado en Chile durante 35 años, donde se vio que las mujeres de 20-34 años fueron más frecuentes en un 75.9%.³⁶

De acuerdo con la relación entre edad materna avanzada y malformaciones congénitas, se encontró que las más frecuentes eran aquellas del sistema circulatorio en un 8.3% siendo de igual porcentaje las musculoesqueléticas y las enfermedades de ojos, cara y cuello en un 11.1%. En edades más jóvenes se encontró solo las enfermedades de boca, labio y paladar en un 5.5%. Dentro del grupo etáreo más prevalente del estudio, se encontró que las más frecuentes eran las del sistema circulatorio en un 19.4%. Estos

²³⁹ Zarante I; Franco L; López C; Fernández N, Frecuencia de malformaciones congénitas: evaluación y pronóstico de 52.744 nacimientos en tres ciudades colombianas, *Biomédica*, Vol. 30, Num 1, 2010; 30:65-71

resultados no concuerdan con el de otros estudios realizados, ya que se ha visto que el grupo de más de 35 años es más frecuente las trisomías 21, 18 y 13 y en edades menores a 20 años las gastrosquisis, estenosis pilórica, hidrocefalia, polidactilia, persistencia del ductus arterioso y displasia septo-óptica.^{32, 240}

Tomando en cuenta que la ocupación que presenta la madre influye en la etapa gestacional del embrión.²⁴¹ Dependiendo entre el tipo de exposición y la intensidad que presenten entre el teratógeno, la mujer y el embrión.²⁴²

En el 83.3% de neonatos malformados en este estudio, determinó que sus madres eran amas de casa, estos datos fueron similares a los encontrados en el estudio de Vélez realizado en Colombia en el 2004.⁴⁶ Esto puede estar relacionado al estudio de Caviares en Chile que reporta que existen intoxicaciones por herbicidas, rodenticidas y molusquicidas que también se utilizan a nivel doméstico.⁶ También uno de los factores que pudieran influir sería la localidad de las mujeres, ya que se ha encontrado estudios en los que vivir a menos de un kilómetro de campos fumigados también se relaciona con malformaciones congénitas.³

Si unimos al riesgo de una ama de casa para presentar malformaciones congénitas, se relacionaría que el marido realice actividades con plaguicidas y el feto reciba una

²⁴⁰ ECLAMC: 34 años de vigilancia epidemiológica del Síndrome de Down en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. 1972-2005. Rev Méd Chile 2006; 134: 1436-44.

²⁴¹ Engel L.S., O'Meara ES, Schwartz EM. Maternal occupation in agriculture and risk of adverse birth outcomes in Washington, 1980-1991. Am J Epidemiol 1995;141(Suppl):S-73.

²⁴² Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD. Maternal pesticides exposures as risk factor for orofacial cleft and neural tube defects. Am J Epidemiol 1995;141(Suppl):S-3

exposición indirecta, cuando la madre lave su ropa, guarde el material de trabajo, o también se cree que el efecto teratogénico de éste se traspase por medio del líquido seminal a través de la mucosa vaginal durante el acto sexual.^{243,244}

El 38.8% de las mujeres embarazadas del estudio, presentó serología positiva para toxoplasmosis durante el periodo de gestación. Aproximadamente. Se estima en la población mundial que 2-8 de cada 1.000 embarazadas posee la infección aguda, de las cuales un tercio pueden producir transmisión de la infección al feto.²⁴⁵

La serología para toxoplasmosis fue positiva en un caso (5.6%) de los 18 del grupo de riesgo, siendo este, el único paciente que presentó malformaciones congénitas. Aproximadamente un 15% de neonatos presenta manifestaciones clínicas de toxoplasmosis congénita, pero estas varían de acuerdo a la edad gestacional en la que se haya producido la infección. Las más frecuentes son las del sistema nervioso central y las alteraciones oculares, por lo que se describe la triada de Sabin que consta de hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y coriorretinitis; aunque es más frecuente encontrarlas aisladas, ya que solo en un 10% de los pacientes presentan las tres al mismo tiempo.⁷² En el caso específico de esta investigación, encontramos que la madre que presentó una prueba positiva, tuvo un hijo con hidrocefalia y estrabismo a causa de esta infección.

²⁴³ Joffe JM. Influence of drug exposure of the father on perinatal outcome. *Clin Perinatol* 1979;6:21-35.

²⁴⁴ Knishkowsky B, Baker E.L. Transmission of occupational disease to family contacts. *Am J Ind Med* 1986;9:543-50

²⁴⁵ Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47:554-66.

A pesar de que la sífilis sigue siendo un problema de salud pública ya que se estima que cada año hay 12 millones de nuevas infecciones, de las cuales 2 millones se producen en mujeres embarazadas⁶³, en la presente investigación realizada durante un año y medio, no se encontró ningún caso de madre infectadas ni niños malformados a causa de esta enfermedad.

En el Ecuador como en muchos otros países de Latinoamérica, el CLAP/SRM OPS/OMS incluye la prueba de serología VDRL para detección temprana de una posible infección. De todo el estudio, se presentó un solo caso positivo, sin producir efectos sobre el producto. Pero hay que tener en cuenta que las madres que dijeron no haberse realizado la prueba se encuentran también en riesgo, estas fueron el 27.2% de los niños sin patología y el 22.2% del grupo de malformaciones congénitas.

La vacuna antirubeola fue administrada previa al embarazo en un 21.6%, ya que se ha visto que por tener virus vivos atenuados no se puede administrar durante la gestación y en mujeres que deseen embarazarse se debe evitar hasta 30 días después de administrada la vacuna.²¹⁵ Eso quiere decir que 78.4% desconocían o no se habían puesto para prevenir esta enfermedad infectocontagiosa, por lo que si se compara con un buen número de controles prenatales realizados en esta investigación, se sigue llegando a la conclusión de que falta campañas y prevención para este tipo de enfermedades.

Se ha encontrado que la incidencia de presentar malformaciones congénitas en hijos de madres diabéticas es cuatro veces mayor, con respecto al resto de la población, porque el metabolismo materno se encuentra alterado durante el período de organogénesis.²⁴⁶

En nuestro estudio se encontró que el 1.3% de las pacientes presentó diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada anteriormente al embarazo, las cuales presentaban un promedio de controles prenatales de 9, y no presentaron ningún caso de malformación congénita. Según Mills et al. encontraron que las mujeres que presentaban un control adecuado de su glicemia, no tenían asociación con malformaciones congénitas por presentar su antecedente.²⁴⁷

En el multicéntrico francés²⁴⁸ describieron que las madres que presentaron antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 presentaron mayor mortalidad fetal.²⁴⁹

Se ha observado que la diabetes gestacional se presenta en un 3-5% a nivel mundial variando su frecuencia de acuerdo a distintas regiones mundiales.^{101,250}

En el estudio existió un 0.4% es decir una paciente con diabetes gestacional, sin presentar ninguna complicación a nivel del feto. Al igual que la diabetes mellitus, el

²⁴⁶ Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. *Curr Med Chem* 2007;14:569-83

²⁴⁷ Hollander M, Paarlberg KM, Huisies AJ. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:125-36

²⁴⁸ Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2990-3.

²⁴⁹ Sastre J., López J., Peña V., Maqueda E., Vicente A., Marco A., Pantoja A., et al.; ¿Son diferentes los resultados materno-fetales en las gestantes con diabetes tipo 2?; Sección de Endocrinología y Nutrición. I Servicio de Pediatría-Neonatología. Servicio de Obstetricia y Ginecología.; Hospital «Virgen de la Salud». Complejo Hospitalario de Toledo; *Av Diabetol*. 2009;25:480-5

²⁵⁰ Cowett M et al. The infant of the diabetic mother. *Neo Review* 2002; 3: 173-89.

riesgo de presentar malformaciones congénitas disminuye si la madre se encuentra con la medicación adecuada y realizándose controles prenatales continuamente por presentar un embarazo de riesgo,¹⁰¹ esta paciente se realizó 12 controles prenatales.

Dentro de éste estudio se encontró que únicamente dos pacientes presentaron antecedentes de hipertensión arterial, las cuales no presentaron hijos con malformaciones congénitas, y algo que recalcar es que las dos acudieron a diez controles prenatales, tomando en cuenta que éstos son de gran importancia para embarazadas que presentan embarazo de alto riesgo, porque en estudios realizados se ha encontrado que la prevalencia de malformaciones congénitas aumentan si la madre consume medicamentos antihipertensivos que son contraindicados en el embarazo. Y si no consume ningún medicamento tiene un riesgo 7.2% mayor de presentar malformaciones congénitas que las madres sin antecedentes.¹⁰⁶

Hay que tomar en cuenta que la madre puede suspender la medicación si la presión arterial llega a descender durante los dos primeros trimestres de embarazo como mecanismo fisiológico del embarazo. El medicamento que se consumió con mayor frecuencia fue el alfametildopa, que es un fármaco conocido y antiguo con el que se conoce que no existe riesgo teratogénico para el feto.¹¹⁷

Al analizar el estudio se encontró que 32 mujeres presentaron trastornos hipertensivos, de las cuales 5 (27.8% de los malformados) tuvieron hijos con malformaciones

congénitas, entre las cuales se encontraron preeclampsia con tres casos, hipertensión gestacional y no se presentó ningún caso de eclampsia, teniendo estas madres un promedio de 8 controles prenatales durante el embarazo.

En relación al estudio de Sacsquispe Contreras²⁵¹ realizado en Lima, se encontró que el 20% de los niños que presentaron labio y paladar fisurado sus madre presentaron antecedente de preeclampsia durante el embarazo y una frecuencia del 10% si la preeclapsia estaba acompañada con anemia.

En América Latina durante el 2008 se produjeron más de 11 millones de nacimientos, en donde sólo se sometieron a la prueba de VIH el 54% de gestantes, entre los diferentes países de la región.²⁵² Esto quiere decir que conforme han pasado los años, se ha puesto más énfasis en los procedimientos que se deben realizar dentro de los controles prenatales, ya que solo un 15.2% de las madres de esta publicación, no se realizaron la prueba para VIH, y del 84.8% no se presentó ningún caso positivo.

Dentro del estudio se encontró tres neonatos con antecedentes de malformaciones congénitas en familiares de primera línea, siendo solo un neonato afectado con síndrome de Down más atresia esofágica. Esto equivale al 5.6% de los malformados. Lo cual no

²⁵¹ Sacsquispe Contreras S.; Ortiz L.; Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo; Rev. Estomatol. Herediana v.14 n.1-2 Lima ene./dic. 2004

²⁵² PAHO, WHO, UNAIDS. HIV and AIDS in the Americas 2007: Report the evolving epidemic, response and challenges ahead. Washington: PAHO; Sept 2007

concuerta con la literatura encontrada en la que se refiere que el 14.8% presentaba antecedentes de malformaciones congénitas.⁴

Cada malformación presenta distintos factores de riesgo y si son unidos a algún otro factor de riesgo aumentaría, así es el caso que si una madre presenta antecedentes de malformaciones familiares de labio leporino su hijo tendría dos veces más riesgo que los hijos de madres que no presentan, mientras que si existe una madre con antecedentes de polidactilia en la familia el riesgo es 6.7 veces mayor de que el feto presente nuevamente una malformación. Estudios encuentran relación entre antecedentes familiares de síndrome de Down y presentar una malformación congénita.³⁸

Solo un 2.6% de las mujeres embarazadas estudiadas afirmó haber consumido tabaco durante su periodo de gestación, teniendo en cuenta que de estas, ninguna se encontraba en el grupo de los malformados; valor que no concuerda con un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud, donde incluyo a 4 países de Latinoamérica, el cual mostro que el 18% de embarazadas fumaban cigarrillo y aproximadamente la mitad respiraban el humo de forma pasiva.¹⁵¹

Existe un caso de malformación congénita que es hipoplasia del fémur derecho, que a pesar de no ser una patología tan frecuente se ha asociado a hijos de madres fumadoras que tienen retardo de crecimiento, por lo que sugieren que el tabaco puede afectar

primariamente a los tejidos periféricos¹⁵⁶, por lo que es importante siempre indagar ampliamente sobre los hábitos de la madre.

Tomando como factor de riesgo al alcohol, podemos ver que en todas las pacientes solo un 1.7% de madres tomaron alcohol sin especificar la cantidad ni el tiempo del mismo, pero sin presentar efectos colaterales sobre el feto. Lo cual concuerda en otros trabajos de investigación realizados como en Canadá¹⁶¹ que el 83% dijo haber consumido licor durante el embarazo y en Puerto Rico un 27.35%.²⁹

No se puede asegurar que toda la muestra recogida en las pacientes sea 100% confiable, ya que muchas de ellas por vergüenza o por factores personales externos no tienden a decir lo real. Además existen otros factores que influyen en la aparición de defectos congénitos como: la edad de la madre, el número de gesta, el estado nutricional y el metabolismo de la madre, el periodo de gestación en el que se dio la exposición, la variación en la vulnerabilidad de las diferentes estructuras cerebrales, el patrón de consume del alcohol, entre otras.²⁵³

Los datos analizados en la investigación mostraron un OR de 0.205 (0.06 – 0.64), siendo así que el consumo de ácido fólico es un factor protector para presentar malformaciones congénitas. En la literatura se describe que existe una relación directa entre el déficit de ácido fólico y asociación con malformaciones congénitas que en su

²⁵³ Maier, S. E. y J. R. West, Drinking Patterns and Alcohol-Related Birth Defects. Alcohol Research & Health, 2001, 25(3): 168-174.

mayoría son del sistema nervioso central, labio y paladar hendido, nuestra investigación se encontró que las madres que no consumieron ácido fólico durante el primer trimestre de gestación, presentaron paladar hendido, teniendo relación con la bibliografía descrita²⁵⁴, pie calcáneo, insuficiencia tricuspídea, dos microtias y una criptorquidia derecha.

Otro aspecto a resaltar es que 228 madres del estudio consumieron ácido fólico, lo cual pudo ayudar a la prevención de malformaciones congénitas, encontrando que únicamente 13 madres presentaron defectos en su producto, esto se puede relacionar al tiempo en el cual se consumió en ácido fólico, ya que su efecto de prevención ocurre cuando la madre lo consume tres meses antes de la concepción y hasta el primer trimestre de embarazo.²⁵⁵

Durante el embarazo existen riesgos como el consumo de medicamentos que depende de su acción teratogénica, el tiempo de consumo la dosis y sobre todo el periodo de la gestación en la que se consuma, siendo el primer trimestre el que se relaciona con mayor número de malformaciones congénitas, y la susceptibilidad del feto y de la madre.²⁵⁶ En varios artículos se menciona que durante el embarazo el 60 a 70%¹⁷⁸ de madres consumen algún medicamento, y que se encuentra en un promedio de 4 a 10. En relación a nuestro estudio se observó que 135(54%) de las madres consumieron medicación, de

²⁵⁴ Olney RS, Mulinare J. Trends in neural tube defect prevalence, folic acid fortification, and vitamin supplement use. *Seminars in Perinatology* 2002;26:227-285.

²⁵⁵ Canún-Serrano S., Reyes-Pablo A., Sánchez-Sánchez M., Jaime-Gómez J, Centeno-Morones F. J., Falcón-Bernal I., Legorreta-García M. G. y Valdés-Hernández H.; Uso periconcepcional de ácido fólico en centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria de la Delegación Tlalpan; *Gac Méd Méx* Vol. 146 No. 2, 2009.

²⁵⁶ Cruz M, Bosch J. Aspectos básicos. En: *Atlas de síndromes pediátricos*. 1ra. ed. Barcelona: Espaxs; 1998.p.15-30.

las cuales 46(34%) refirieron dos o más medicamentos y 80 (66%) un solo medicamento.

Entre los medicamentos más consumidos se encontraron los antibióticos con un 32% de los cuales 8.7% las madres conocían su nombre, el restante 23% lo refirieron únicamente con el nombre de antibiótico, por lo cual el antibiótico con mayor frecuencia fue la nitrofurantoína con un 5.5% seguida de la cefalexina en un 1.9%.% que dentro de la clasificación de medicamentos en el embarazo es B.

Es así que se encontraron 78 fármacos de los cuales 2 madres consumieron medicamentos que se encontraban en la clase A, 75 consumieron del tipo B, 13 presentaron del tipo C, 3 del tipo D, 3 que se encontraban en B/D , 3 C/D y uno B/C. No existió ninguna madre que haya presentado antecedente de fármacos X en el embarazo.

En el grupo de los neonatos malformados se encontraron relación con los antigripales clasificación B/D que de preferencia no se deben utilizar en el embarazo, y la cual su complicación se relacionó con un hijo malformado que tenía pie calcáneo valgo derecho.

Las demás madres del grupo de malformados presentaron consumir fármacos tipo B, y óvulos vaginales de los cuales la mayoría refirió al metronidazol el cual es fármaco tipo B/D, siendo contraindicado durante el primer trimestre de gestación. En el estudio de Castilla se encuentran datos similares al nuestro en el que fármacos como la:

amoxicilina, clotrimazol y cefalexina tienen una alta frecuencia de uso durante el periodo gestacional, no presentaron relación con malformaciones congénitas.²⁵⁷

De acuerdo con el normativo materno Infantil de nuestro país y varios protocolos internacionales, se ha visto que el número mínimo óptimo de controles prenatales que una mujer embarazada se debe realizar durante los nueve meses de embarazo son 5; en las siguientes semanas uno en las primeras 20, otro entre la 22 – 27, el tercero entre las 28 – 33, cuarto en la 34 – 37 y el último en la semana 38 a la 40.¹²⁰ Dependiendo si el embarazo es de bajo riesgo o de alto riesgo, en el cual los controles prenatales deben ser más continuos. En la investigación de las 250 madres las 232 presentaron un número mayor o igual a número de controles óptimos, con una media de 9 controles, y una media de 4 ecografías. Pero existieron dos madres, que no se realizaron ningún control prenatal y presentaron malformaciones congénitas.

Al igual la mujer debe realizarse por lo menos una ecografía entre la semana 20-24 o si existe mayor posibilidad tres ecografías en la semana 11-14, otra en la semana 20-24 y la última entra la semana 32-34, pero no realizarlas de manera rutinaria. Los controles prenatales deficientes llegan a ser un factor de riesgo para el neonato, ya que estos pueden detectar factores de riesgo que la madre o el feto presentan y en muchos casos de ellos prevenirlos.¹⁹⁷

²⁵⁷ Castillo Martínez, Claudia Guadalupe; Uso de medicamentos en mujeres embarazadas en el servicio de obstetricia del Hospital Escuela Doctor Oscar Danilo Rosales Arguello León del 1 enero del 2005 al 3 diciembre 2007; León; s.n; 2008. 42 p.

CAPITULO VI

6. CONCLUSIONES

1.- Se obtuvo una tasa de incidencia de 25 malformados por cada 1000 nacidos vivos en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1.

2.- Las malformaciones congénitas más frecuentes fueron las del sistema circulatorio 30.56%, seguidas de las músculo-esqueléticas 22.2% y con igual frecuencia las malformaciones genitourinarias y de ojos, orejas cara y cuello 11.1%.

3.- El género masculino fue el más prevalente para presentar defectos congénitos dentro de este estudio con un 61.1%, teniendo mayor relación las malformaciones genitourinarias 11.1% y cardíacas 11.1% en niños y las malformaciones cardíacas 19.4% y las músculo esqueléticas 13.8% en niñas.

4.- En antecedente de patologías personales existió un valor estadísticamente significativo $p= 0.000$, y no tuvo relación con el OR 0.08 (0.01- 0,37) lo que puede ser atribuible a una muestra pequeña.

5.- Dentro de la edad materna comprendida entre 20 a 35 años se presentó un 61% de malformaciones congénitas, tomando en cuenta que la mayoría de nuestra población se encontraba dentro de estos rangos de edad.

6.- El 83.3% de las madres con hijos malformados presentaron como ocupación ser amas de casa, lo que nos indicaría que existen otros factores asociados para que las embarazadas presenten hijos con malformaciones.

7.- Se encontró que el 73.6% de las madres no se realizaron serología para toxoplasmosis, tomando en cuenta que la mayoría de madres estudiadas se realizaron controles prenatales.

8.- El 78.4% de mujeres embarazadas no se administraron la vacuna de rubeola previa al embarazo, lo que indica que existe una deficiencia de información acerca de planificación familiar.

9.- No se encontró una relación significativa entre diabetes pregestacional y gestacional, hipertensión arterial y VIH y la presencia de malformaciones congénitas.

10.- Con respecto a los trastornos hipertensivos del embarazo y la malformaciones que si una mujer presenta algún trastorno hipertensivo del embarazo tiene un riesgo de 4.57 veces más para presentar malformaciones congénitas.

11.- El consumo de tabaco y el alcohol que son considerados factores de riesgo cien por ciento prevenibles, no fueron estadísticamente significativos dentro del estudio.

12.- Se demostró que el consumo de ácido fólico en mujeres embarazadas es un factor protector para presentar malformaciones congénitas. ($p=0.003$)

11.- El 52.4% de las mujeres consumen medicación durante el embarazo, siendo el 67.9% de los fármacos conocidos de categoría B. y encontrándose que 60.8% de las madres desconocían el nombre del fármaco administrado.

12.- El 92.8% de gestantes recibieron controles prenatales óptimos, con una media de 4 ecografías obstétricas.

CAPÍTULO VII

7. RECOMENDACIONES

1.- Realizar campañas de prevención y detección oportuna contra las enfermedades infecciosas durante el embarazo.

2.- Promover una mejor calidad de los controles prenatales, instruyendo a las madres y al personal de salud acerca de los exámenes de rutina durante el embarazo, para la detección y diagnóstico precoz de factores de riesgo que involucren la vida de la madre y el feto.

3.- Cuando una madre presente trastornos hipertensivos durante el embarazo es necesario mejorar la calidad de los controles, ya que aumenta el riesgo de presentar malformaciones congénitas.

4.- Se recomienda el consumo adecuado de ácido fólico, debido a que es un factor protector para el desarrollo de malformaciones congénitas.

5.- Incentivar a las madres a llevar su carnet de controles prenatales a todas las consultas realizadas durante el embarazo, para poder registrar con mayor exactitud el desarrollo del embarazo, complicaciones y medicamentos.

6.- Incentivar al personal de salud a informar a toda mujer en edad fértil acerca de las ventajas que conlleva realizar una planificación familiar, así ayudando a prevenir complicaciones tanto para la madre como para el producto.

7.- Elaborar más investigaciones en el país acerca de prevalencia de malformaciones y sus factores de riesgo, para así poder ayudar a mejorar el sistema de salud.

8.- Realizar un siguiente estudio con mayor número de población, tomando un universo más grande como en todos los hospitales de Quito, y mejor aún, a nivel nacional.

9.- Concretar la realización del Registro Ecuatoriano de malformaciones congénitas, el cual ayudará a registrar de una manera más organizada y confiable los casos existentes de malformaciones congénitas en el país, lo que ayudará a tener una mejor estadística a nivel de Latinoamérica y el mundo.

ANEXOS

ANEXO #1

CLAP/SMR – OPS/OMS

HISTORIA CLINICA PERINATAL - CLAP/SMR - OPS/OMS

NOMBRE: _____ APELLIDO: _____

FECHA DE NACIMIENTO: día mes año

ETNIA: blanca indígena mestiza negra otra

ALFA BETA: ninguno primario secund. univers. años en el mayor nivel

ESTUDIOS: casado unión estable soltero otro

Lugar del control prenatal: _____

Lugar del parto/laborio: _____

Nº Identidad: _____

DOMICILIO: _____

EDAD (años): _____

LOCALIDAD: _____ TELEF.: _____

ESTADO CIVIL: vivo solo no si

ANTECEDENTES

FAMILIARES: TBC diabetes hipertensión pre-eclampsia eclampsia otra cond. médica grave

PERSONALES: genito-urinario infertilidad cardiopat. nefropatía violencia

OBSTETRICOS: gestas previas abortos vaginales nacidos vivos viven FIN EMBARAZO ANTERIOR: día mes año menos de 1 año

ULTIMO PREVIO: n/c <2500g normal >4000g emb. ectópico cesáreas nacidos muertos después 1º sem.

EMBARAZO PLANEADO: no si

FRACASO METODO ANTICONCEP: no si

Antecedente de gemelares: no si

Antirrubeola: no si

ANTITETANICA: vigente no si

DOSIS 1º 2º

EX. NORMAL: no si

ODONT. MAMAS: no si

GESTACION ACTUAL

PESO ANTERIOR: _____ Kg

TALLA (cm): _____

EG CONFIABLE por FUM Eco <20 s.

FUM ACT: 1º trim 2º trim 3º trim

FUM PAS: no si

DROGAS: no si

ALCOHOL: no si

VIOLENCIA: no si

ANTRIRUEOLA: no si

ANITITENICA: no si

CERVIX: insp. normal anormal no se hizo

PAP: no si

COLP: no si

GRUPO: Rh inmuniz.

TOXOPLASMOSIS: <20sem IgG ≥20sem IgG

VIH: <20 sem ≥20 sem

Hb <20 sem: <11.0 g/dl ≥11.0 g/dl

Fe/FOLATOS: no si

Hb ≥20 sem: <20 sem ≥20 sem

SIFILIS - Diagnóstico y Tratamiento: no si

CHAGAS: no si

PALUDISMO/MALARIA: no si

BACTERIURIA: sem. normal anormal

GLUCEMIA EN AYUNAS: <20 sem ≥20 sem

ESTREPTOCOCO B: no si

PREPARACION PARA EL PARTO: no si

CONSEJERIA LACTANCIA MATERNA: no si

CONSULTAS ANTERIORES

signos de alarma, exámenes, tratamientos

incisiones Técnico: _____

próxima cita: _____

PARTO

FECHA DE INGRESO: día mes año

CONSULTAS PRE NATALES: total _____ días

HOSPITALIZ EN EMBARAZO: completo incomplet. ninguna

CORTICOIDES ANTENATALES: completo incomplet. ninguna

INICIO espontáneo inducido cesar. elect.

ROTURA DE MEMBRANAS ANTEPARTO: no si

EDAD GEST. al parto: <37 sem ≥37 sem

PRESENTACION SITUACION: cefalica pélvica transversa

TAMAÑO FETAL ACORDE: no si

ACOMPANANTE: pareja familiar otro ninguno

CARNÉ: no si

TRABAJO DE PARTO

HTA previa HTA inducida embarazo pre-eclampsia eclampsia cardiopatía nefropatía diabetes

infec. ovular infec. urinaria amenaza parto prefer. R.C.I.U. rotura prem. de membranas anemia otra cond. grave

HEMORRAGIA: 1º trim 2º trim 3º trim

postparto infeción puerperal

notas: _____

NACIMIENTO

MUERTO anteparto parto

TERMINACION: espont. cesáreas fororops

INDICACION PRINCIPAL DE INDUCCION O PARTO OPERATORIO: _____

POSICION PARTO: sentada acostada

DESGARROS: Grado (1 a 4) _____

OCITOCICOS: preambur postambur

PLACENTA: completa no

LIGADURA CORDON: precoz

MULTIPLE: no si

REANIMACION: estimulac. aspiración máscara oxígeno masaje tubo

FALLECE EN LUGAR DE PARTO: no si

REFERIDO: no si

ATENDIO: médico obst. enf. auxil. estud. empir. otro

NEONATO: _____

PUERPERIO: día hora T°C P.A. pulso invol. uter. loquios

RECIE NACIDO

SEXO: f m

PESO AL NACER: _____ g

LONGITUD: _____ cm

EDAD GESTACIONAL: sem. días _____

PESO: adec. peq. gde.

APGAR: 1º _____ 5º _____

DEFECTOS CONGENITOS: menor mayor

TAMIZAJE NEONATAL: VORL TSH Hptatía Bilirub Toxo

ENFERMEDADES: código _____

ANTICONSEPCION: no si

EGRESO RN

vivo fallece traslado

ALIMENTO AL ALTA: laci. exct. parcial artificial

Boca arriba BCG no si

PESO AL EGRESO: _____ g

EGRESO MATERNO: traslado lugar

METODO ELEGIDO: DIU post-evento DIU natural barrera otro hormonal ninguno

Nombre Recién Nacido: _____ Responsable: _____

Nombre: _____ Responsable: _____

ANEXO #2

Malformaciones congénitas del sistema nervioso
Q00 Anencefalia y malformaciones congénitas similares
Q01 Encefalocele
Q02 Microcefalia
Q03 Hidrocefalo congénito
Q04 Otras malformaciones congénitas del encéfalo
Q05 Espina bífida
Q06 Otras malformaciones congénitas de la medula espinal
Q07 Otras malformaciones congénitas del sistema nervioso
Malformaciones congénitas del ojo, del oído de la cara y del cuello
Q10 Malformaciones congénitas de los párpados, del aparato lagrimal y de la órbita
Q11 Anoftalmia, microftalmia y macroftalmia
Q12 Malformaciones congénitas del cristalino
Q13 Malformaciones congénitas del segmento anterior del ojo
Q14 Malformaciones congénitas del segmento posterior del ojo
Q15 Otras malformaciones congénitas del ojo
Q16 Malformaciones congénitas del oído que causan alteración de la audición
Q17 Otras malformaciones congénitas del oído
Q18 Otras malformaciones congénitas de la cara y del cuello
Malformaciones congénitas del sistema circulatorio
Q20 Malformaciones congénitas de las cámaras cardíacas y sus conexiones
Q21 Malformaciones congénitas de los tabiques cardíacos
Q22 Malformaciones congénitas de las válvulas pulmonar y tricúspide
Q23 Malformaciones congénitas de las válvulas aórtica y mitral

Q24 Otras malformaciones congénitas del corazón
Q25 Malformaciones congénitas de las grandes arterias
Q26 Malformaciones congénitas de las grandes venas
Q27 Otras malformaciones congénitas del sistema vascular periférico
Q28 Otras malformaciones congénitas del sistema circulatorio
Malformaciones congénitas del sistema respiratorio
Q30 Malformaciones congénitas de la nariz
Q31 Malformaciones congénitas de la laringe
Q32 Malformaciones congénitas de la traquea y de los bronquios
Q33 Malformaciones congénitas del pulmón
Q34 Otras malformaciones congénitas del sistema respiratorio
Fisura del paladar y labio leporino
Q35 Fisura del paladar
Q36 Labio leporino
Q37 Fisura del paladar con labio leporino
Otras malformaciones congénitas del sistema digestivo
Q38 Otras malformaciones congénitas de la lengua, de la boca y de la faringe
Q39 Malformaciones congénitas del esófago
Q40 Otras malformaciones congénitas de la parte superior del tubo digestivo
Q41 Ausencia, atresia y extensos congénita del intestino delgado
Q42 Ausencia, atresia y estenosis congénita del intestino grueso
Q43 Otras malformaciones congénitas del intestino
Q44 Malformaciones congénitas de la vesícula biliar, de los conductos biliares y del hígado
Q45 Otras malformaciones congénitas del sistema digestivo
Malformaciones congénitas de los órganos genitales

Q50 Malformaciones congénitas de los ovarios, de las trompas de Falopio y de los ligamentos anchos
Q51 Malformaciones congénitas del útero y del cuello uterino
Q52 Otras malformaciones congénitas de los órganos genitales femeninos
Q53 Testículo no descendido
Q54 Hipospadias
Q55 Otras malformaciones congénitas de los órganos genitales masculinos
Q56 Sexo indeterminado y pseudohermafroditismo
Malformaciones congénitas del sistema urinario
Q60 Agenesia renal y otras malformaciones hipoplásicas del riñón
Q61 Enfermedad quística del riñón
Q62 Defectos obstructivos congénitos de la pelvis renal y malformaciones congénitas del uréter
Q63 Otras malformaciones congénitas del riñón
Q64 Otras malformaciones congénitas del sistema urinario
Malformaciones y deformidades congénitas del sistema osteomuscular
Q65 Deformidades congénitas de la cadera
Q66 Deformidades congénitas de los pies
Q67 Deformidades osteomusculares congénitas de la cabeza, de la cara, de la columna vertebral y del tórax
Q68 Otras deformidades osteomusculares congénitas
Q69 Polidactilia
Q70 Sindactilia
Q71 Defectos por reducción del miembro superior
Q72 Defectos por reducción del miembro inferior
Q73 Defectos por reducción de miembro no especificado
Q74 Otras anomalías congénitas del (de los) miembro(s)

Q75 Otras malformaciones congénitas de los huesos del cráneo y de la cara
Q76 Malformaciones congénitas de la columna vertebral y tórax óseo
Q77 Osteocondrodisplasia con defecto del crecimiento de los huesos largos y de la columna vertebral
Q78 Otras osteocondrodisplasias
Q79 Malformaciones congénitas del sistema osteomuscular, no clasificadas en otra parte
Otras malformaciones congénitas
Q80 Ictiosis congénita
Q81 Epidermolisis bullosa
Q82 Otras malformaciones congénitas de la piel
Q83 Malformaciones congénitas de la mama
Q84 Otras malformaciones congénitas de las faneras
Q85 Facomatosis, no clasificada en otra parte
Q86 Síndromes de malformaciones congénitas debidos a causas exógenas conocidas, no clasificados en otra parte
Q87 Otros síndromes de malformaciones congénitas especificados que afectan múltiples sistemas
Q89 Otras malformaciones congénitas, no clasificadas en otra parte
Anomalías cromosómicas no clasificadas en otra parte
Q90 Síndrome de Down
Q91 Síndrome de Edwards y síndrome de Patau
Q92 Otras trisomias y trisomias parciales de los autosomas, no clasificadas en otra parte
Q93 Monosomias y supresiones de los autosomas, no clasificadas en otra parte
Q95 Reordenamientos equilibrados y marcadores estructurales, no clasificados en otra parte
Q96 Síndrome de Turner
Q97 Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo femenino, no clasificadas en otra parte
Q98 Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo masculino, no clasificadas en otra parte
Q99 Otras anomalías cromosómicas, no clasificadas en otra parte

ANEXO #3

DATOS DEL RECIEN NACIDO

#	Fecha	HCL	Género	Malformacion	Clasificación De Malformación
1	2/Febrero/2010	XXX017	M	Sindactilia en pie izquierdo.	Sistema músculo-esquelético

ANEXO # 4

DATOS DE LA MADRE

#	Edad madre	Ocupación	CPN	Ecos	Antecedentes familiares de malformaciones congénitas	Enfermedad Aguda materna	Enfermedad Crónica Materna
1	24	Ama de casa	6	10	SI	SI	NO

CPN: Controles Prenatales

ANEXO # 5

DATOS DE LA MADRE

#	Tabaco	Alcohol	Antirubeola	Toxoplasmosis	VIH	VDRL	Ácido fólico
1	NO	NO	SI	SI	N	N	SI

N: Negativo.

ANEXO #6

DATOS DE LA MADRE

#	DB	HTA	Trastornos Hipertensivos del embarazo	Diabetes Gestacional	Medicación	Tipo de Medicamento
1	NO	NO	NO	NO	SI	Nitrofurantoína

DB: Diabetes Pregestacional

HTA: Hipertensión Arterial

ANEXO #7

MEDICAMENTOS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ALFAMETILDOPA	3	1,0	1,0	1,0
AMOXICILINA	5	1,6	1,6	2,6
AMPI-SULBACTAM	2	,6	,6	3,2
ANALGESICO	2	,6	,6	3,9
ANALGESICOS	2	,6	,6	4,5
ANTIBIOTICO	72	23,3	23,3	27,8
ANTIGRIPAL	1	,3	,3	28,2
ASPIRINA	3	1,0	1,0	29,1
BETAMETASONA	4	1,3	1,3	30,4
BROMURO DE IPRATROPIO	1	,3	,3	30,7
CEFADROXILO	2	,6	,6	31,4
CEFALEXINA	6	1,9	1,9	33,3
CEFAZOLINA	1	,3	,3	33,7
CEFTRIAXONA	1	,3	,3	34,0
CIPROFLOXACINA	2	,6	,6	34,6

Válidos

CLINDAMICINA	1	,3	,3	35,0
DALTEPARINA	2	,6	,6	35,6
ENOXAPARINA	1	,3	,3	35,9
FLUCONAZOL	1	,3	,3	36,2
FOSFOMICINA	1	,3	,3	36,6
HIDRÓXIDO DE ALUMINIO / CARBONATO DE MAGNESIO / HIDRÓXIDO DE MAGNESIO / DIMETICONA.	1	,3	,3	36,9
IBUPROFENO	2	,6	,6	37,5
INSULINA	1	,3	,3	37,9
ISOCONAZOL	1	,3	,3	38,2
LEVOTIROXINA	2	,6	,6	38,8
LORATADINA	1	,3	,3	39,2
METILPREDNISOLON A	1	,3	,3	39,5
METOCLOPRAMIDA	2	,6	,6	40,1
N-ACETILCISTEÍNA	1	,3	,3	40,5
NIFEDIPINA	4	1,3	1,3	41,7
NITROFURANTOINA	17	5,5	5,5	82,8
ÓVULOS VAGINALES	45	14,6	14,6	97,4
PARACETAMOL	2	,6	,6	98,1
PROGESTERONA	3	1,0	1,0	99,0
RANITIDINA	1	,3	,3	99,4
SULFATO DE MAGNESIO	2	,6	,6	100,0
NINGUNO	110	35,6	35,6	77,3
Total	309	100,0	100,0	

Elaborado por Erika Mejía H y Ma. Fernanda Soria R, Principales Factores de Riesgo que Prevalen en las Malformaciones Congénitas en el Servicio de Neonatología del Hospital General de las Fuerzas Armadas N.1 periodo Enero 2010 a Junio 2011, Mayo 2012

BIBLIOGRAFÍA

1. Vázquez Martínez V.; Torres González C.; González Jiménez G.; Hernández del Sol Y.; López Rodríguez del Rey A.; Barberis Pérez G.; Malformaciones congénitas mayores. Factores de riesgo relevantes; Cienfuegos 2000- 2005; Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba; MediSur, vol. 6, núm. 1, 2008, pp. 4-9
2. Montalvo G., Camacho A., Toscano M. Frecuencia de malformaciones congénitas en Hospitales Ecuatorianos de la red ECLAMC período Junio 2001- 2005. Organó Oficial de Difusión Científica H.C.A.M. Volumen v N°9; Enero- Junio 2006: pp:39-49
3. Benítez-Leite S., Macchi M.L., Acosta M.; Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos, Arch Pediatr Urug 2009; 80-3.
4. Vélez J. E., Herrera L.E., Arango F., López G.; Malformaciones congénitas: correlación, diagnóstico ecográfico y clínico., Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 55 No.3, 2004, (201-208)
5. INEC Ecuador, Principales causas de mortalidad infantil, Ecuador 2010.
6. Caviaras M. F.; Exposición a pesticidas y toxicidad reproductiva y del desarrollo en humanos: análisis de la evidencia epidemiológica y experimental. Rev Méd Chile 2004; 132: 873-79.
7. Boletín del Clap, OMS y OPS, Salud Perinatal, Montevideo-Uruguay, Vol. 6 - N° 16 - 1998
8. Penchaszadeh V.; Nuevas tecnologías en reproducción y en ingeniería genética. En: Organización Panamericana de la Salud. Salud reproductiva de las Américas, Washington: OPS/OMS, 1992: 458-75.
9. Gonzáles Andrade F., Lopez Pulles R.; Congenital malformations in Ecuadorean children: urgent need to create a national registry of birth defects, Dovepress Ecuador, 2010.
10. Nazer H. J., López-Camelo J., Castilla E. E.; ECLAMC: Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latinoamérica; Rev. méd. Chile, Santiago, mayo 2001 v. 129, n. 5.
11. Janerich DT. Female excess in anencephaly and spina bifida: possible gestations influences. American Journal of Epidemiology. 1975; 101: 70-6
12. Ortiz A.M.R., Flores F.G., Cardiel M.L.E., Luna R.C., Frecuencia de malformaciones congénitas en el área de neonatología del Hospital General de México;2010; 128-131
13. Bonino A., Gómez P., Cetraro L., Etcheverry G., Pérez W., Malformaciones congénitas: incidencia y presentación clínica; Arch Pediatr Urug 2006; 77(3): 225-228
14. Vidal-Aguilera M., Struck A., Fernández F., Chavez Y., Simosa V., Sobre los factores de riesgo materno-neonatal ¿una nueva definición o clasificación?, Revista Venezolana de Análisis de Coyuntura, 2009, Vol. XV, No. 2 (jul-dic), pp. 265-282
15. Almaguer Sabina P., Fonseca Hernández M., Romeo Escoba R M., Corona Martínez L.A.; Comportamiento de algunos Factores de riesgo para malformaciones congénitas en la Barriada de "San Lázaro", Rev Cubana Pediatr 2002;74(1):44-9

16. Cortes Fanny, Prevención primaria de las malformaciones congénitas, Revista médica Clínica Los Condes, Chile, 2007, 343/340.
17. Bille C, Skyttthe A, Vach W. Parent's age and the risk of oral clefts. *Epidemiology* 2005; 16: 311-16.
18. Mcintosh G. C., Olshan A. F., Baird P.A.; Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 1995; 6: 282-88.
19. Nazer H. J., Cifuentes O. L., Millán Z. F., Vacarisas P., Köbrich Sch S., Aguila R. A.. La edad paterna como factor de riesgo para malformaciones congénitas; *Rev Méd Chile* 2008; 136: 201-208
20. Evans M. I., Hume R. F. Jr., Johnson M. P., Treadwell M. C., Krivchenia E. L., Zader U. E., et al. Integration of genetics and ultrasonography in prenatal diagnosis: just looking is not enough. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1925-31.
21. Corrigan N., Brazil D. P., McAuliffe F.; Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85:523–530.
22. Morice A., Ulloa – Gutierrez R., Avila. Agüero M. L.; Congenital Rubella Syndrome: Progress and Futur;. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8:323–331
23. Bernztein R. G., Drake I. Prescripción de enalapril a la mujer fértil como factor de riesgo de malformaciones congénitas en el primer nivel de atención pública de la Argentina, *Rev Argent Cardiol* 2011;79:111-116.
24. Ornoy A. Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2006;22:214–226
25. Connor JM. Genetic assessment and counseling. In: Whittle MJ, Connor M (eds). *Prenatal Diagnosis in Obstetrics Practice.* Second edition. Oxford: Blackwell Science; 1995. p. 1-11.
26. Whittle MJ. Exposure to teratogens. In: Whittle MJ, Connor JM. *Prenatal Diagnosis in Obstetric practice.* Oxford: Blackwell Sience; 1995. p. 114-20.
27. González Trujillo M,L., Torres Clúa M., Rodríguez Zorrilla L., Larrondo Castañeda B.E., González Rodríguez R., Díaz Martínez M. Factores de Riesgo asociados a las cardiopatías congénitas, *Policlínico Docente Universitario Capitán Roberto Fleites.* Santa Clara Villa Clara; 2011;15(3).
28. Edvard S. G., Criterios de diagnostico del síndrome alcohólico fetal y trastornos del espectro de alcoholismo fetal, *Arch Argent Pediatr* 2010;108(1):61-67/64
29. Berenzon Gorn S., Romero Mendoza M., Tiburcio Sainz M., Medina-Mora Icaza M. E., Rojas Guiot E., Riesgos asociados al consumo de alcohol durante el embarazo en mujeres alcohólicas de la ciudad de México, *Salud Mental,* Vol. 30, No. 1, 2007.
30. ECLAMC: 34 años de vigilancia epidemiológica del Síndrome de Down en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. 1972-2005. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 1436-44.
31. Jones K. L.; Smith's recognizable patterns of human malformation. 5th rev. ed. Philadelphia: W.B.Saunders. 861p. 1997.
32. Reefhuis J, Honein M. Maternal age and non chromosomal birth defects. Atlanta 1968-2000: Teenager or thirty-something. Who is the risk? *Birth Defects Research,* 2004)

33. Nazer HJ, Cifuentes L, Águila A, Ureta P, Bello MP, Correa F, et al, Edad materna y malformaciones congénitas. Un registro de 35 años.1970-2005, *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1463-1469
34. Usta I. M., Nassar AH. Advanced maternal age. Part I: obstetric complications. *Am J Perinatol* 2008;25:521-534
35. Nolasco Blé A., Hernández Herrera R, Ramos González R, Hallazgos perinatales de embarazos en edad materna avanzada, *Ginecol Obstet Mex* 2011;2012;80(4):270-275
36. Reyes Durón F, Ramírez Medina L, Perfil Epidemiológico: Embarazadas Mayores De 35 Años, Sept.-Dic, 1998; *Rev Med PostUNAH* Vol. 3 No. 3
37. Salihu H, Wilson RE, Alio AP, Kriby RS. Advanced maternal age and risk of antepartum and intrapartum stillbirth. *J Obstet Gynaecol* 2008;34:843-850
38. Vidal Aguilera, Mony de Lourdes A, Fernández F, Chávez Y, Simosa V, Sobre Los Factores De Riesgo En La Relación Materno-Fetal: ¿Una Nueva Definición O Clasificación?, Venezuela, julio-diciembre, 2009; *Revista Venezolana de Análisis de Coyuntura*, Vol. XV, Núm. 2, , pp. 265-282
39. Engel L.S., O'Meara ES, Schwartz EM. Maternal occupation in agriculture and risk of adverse birth outcomes in Washington, 1980-1991. *Am J Epidemiol* 1995;141(Suppl):S-73.
40. Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD. Maternal pesticides exposures as risk factor for orofacial cleft and neural tube defects. *Am J Epidemiol* 1995;141(Suppl):S-3
41. Blatter B. M., Vanderstar M, Roeleveld N. Review of neural tube defects: risk factors in parental occupation and environment. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 140-5.
42. Galíndez L., Rodríguez E., Suárez H.,; Malformaciones congénitas y ocupación de los padres; Hospital Central de Maracay, Edo. Aragua, Venezuela; Enero 1994.*Salud de los Trabajadores / Volumen 2 N° 1*
43. Cortés M., Fanny. Prevención primaria de los defectos de cierre del tubo neural. *Rev. chil. pediatr.* 2003, vol.74, n.2, pp. 208-212.
44. Baltaxe, Erik Y Zarante, Ignacio. Prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas en 44,985 nacimientos en Colombia§. *Arch. Cardiol. Méx.* 2006, vol.76, n.3, pp. 263-268.
45. Rodríguez Merconchini M.; Granda Ibarra A.; Caraballoso Hernández M; Carrasco Amaro C.; Garriga Sarría E.; La ocupación de los padres y la presencia de malformaciones congénitas; *Rev. cuba. hig. epidemiol*;31(2):57-64, jul.-dic. 1993
46. Vélez J.E., Herrera L. E., Arango F., López g., Malformaciones congénitas: correlación, diagnóstico ecográfico y clínico; Septiembre 2004 *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* Vol. 55 No.3; 201-208
47. Arrechaderra Álvarez M., Infante Pozo E., Alonso Lotti y Prieto González E; Relación entre ocupación materna y cuatro tipos de malformaciones congénitas, *Rev Cubana Invest Biomed* 1999;18(1):32-3
48. García A. M., Ramírez A., Lacasaña M.; Pesticida application practices in agricultural workers. *Gac Sanit* 2002; 16(3): 236-40.

49. Caviaras MF. Exposición a pesticidas y toxicidad reproductiva y del desarrollo en humanos: análisis de la evidencia epidemiológica y experimental. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 873-79.
50. Lacasaña M, Vázquez-Grameix H, Borja-Aburto VH, Blanco- Muñoz J, Romieu I, Aguilar-Garduño C, et al. Maternal and paternal occupational exposure to agricultural work and the risk of anencephaly. *Occup Environ Med* 2006; 63: 649-56.
51. Bustamante Montes L.P, Waliszewski S, Hernandez-Valero, Sanin-Aguirre L, Infanzon-Ruiz R.M, Garcia Jañas A., Exposición prenatal a los plaguicidas, organoclorados y criptorquidia, México, 2008
52. Cammarata-Scalisi F., Paoli-Valeri M., Cammarata-Scalisi G., Díaz J.J., Nasre R., Cammarata-Scalisi M.E.; Frecuencia del ano imperforado y factores de riesgo asociados en pacientes con síndrome de Down, Mérida, Venezuela. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012;42:40-45
53. Requena Mullor M. M.; Estudio Andaluz de prevalencia de diversas patologías en áreas con distinto nivel de utilización de plaguicidas. Granada 2009.
54. García A. et al. Exposición a pesticidas y criptorquidismo. Evidencia geográfica de posible asociación. Universidad de Granada. 1996.
55. Delgado Rodríguez M. Efectos crónicos de los fitosanitarios. Respuesta ante las intoxicaciones agudas por plaguicidas. Manual para el sanitario vigilancia epidemiológica. Consejería de Salud, 2006; 6: 95-205.
56. Rocheleau C.M., Romitti P.A., Dennis L.K.; Pesticides and Hypospadias: a metaanalysis. *J Pediatr Urol.* 2009; 5: 17-24
57. Fernández M.F., Olmos B., Olea N. Exposure to endocrine disruptors and male urogenital tract malformations cryptorchidism and hypospadias. *Gac Sanit* 2007 ; 21 (6); 500-514.
58. García, A. M.; Condiciones de trabajo y reproducción: un recorrido por las evidencias; *Arch Prev Riesgos Labor* 1999;2(1):19-25
59. Joffe J. M.; Influence of drug exposure of the father on perinatal outcome. *Clin Perinatol* 1979;6:21-35.
60. Knishkowsky B, Baker E.L.;Transmission of occupational disease to family contacts. *Am J Ind Med* 1986;9:543-50
61. Montealegre Pomar A., Guía de Práctica Clínica de Sífilis Congénita, Hospital Universitario San Ignacio, Colombia, 2010
62. Organización Panamericana de la Salud, Eliminación De La Sífilis Congénita En América Latina Y El Caribe, Washington, D.C, OPS, 2005.
63. OPS, UNICEF, CLAP, Guía clínica para la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe, Washington, D.C.: OPS, 2010
64. Remington J. S., Klein J. O., eds. *Infectious Diseases of the fetus and newborn infant.* Philadelphia:Saunders, 1995:529

65. Rivera M, Sífilis Congénita, Artículo de Revisión, Honduras Pediátrica - - Mayo - Agosto – 2003; Vol XXIII - No. 2
66. Grupo de vigilancia y control de enfermedades transmisibles, Protocolo De Vigilancia De Sífilis Congénita Y Gestacional, Instituto Nacional de la Salud, 2009
67. World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva. WHO; 2003
68. Montoya J. G., Remington J. S.; Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47:554–66.
69. Dunn D., Wallon M., Peyron F., Petersen E., Peckham C., Gilbert R.; Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counselling. *Lancet.* 1999;353:1829–33
70. Remesar Navarro G, Danes Carreras I, Tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo, *Med Clin Barc*, 2009; España, 133(19):763–765
71. Martins M., Campos D., Barbosa J.C., Castro A.M.; Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversión, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2003;108:19-24
72. Rosso F., Agudelo A., Isaza A., Montoya J., *Toxoplasmosis Congénita: Aspectos Clínicos Y Epidemiológicos De La Infección Durante El Embarazo*, Vol. 38 N° 3, 2007
73. Azofeifa Soto R., *Toxoplasmosis y Embarazo*, *Revista Médica De Costa Rica Y Centroamérica Lxvii (592)* 163-167, 2010
74. Boyer K. M., Holfels E., Roizen N., Swisher Ch., Mack D., Remington J., et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:564-571.
75. Díaz L, Zambrano B, Chacón G, Rocha A, Díaz S, *Toxplasmosis y Embarazo*, *Rev Obstet Ginecol Venez* 2010;70(3):190-205
76. CENETEC, Diagnóstico y manejo del Síndrome de Rubeola Congénita, Guía de práctica clínica, México, 2010
77. Ilabaca Pavéz G, Síndrome de TORCH, Servicio Neonatología Hospital Clínico Universidad De Chile, Cap 21, 2011
78. Rubella Watch, Suplemento especial del Boletín Informativo de Inmunizaciones. Noticias actualizadas de la Unidad de Inmunizaciones de la OPS. Eliminación de la rubéola y el SRC, Washington D.C, Febrero de 2007
79. Solórzano-Santos F, López-Kirwan A, Alvarez y Muñoz MT, Miranda-Novales MG, Gadea-Alvarez T, Vázquez-Rosales G, Síndrome de rubéola congénita en lactantes atendidos en un Hospital pediátrico, *Gac Méd Méx* Vol. 137 No. 2, 2001
80. Sirvent E, Rodríguez Jc, Royo G, Rubéola En La Embarazada, Hospital General Universitario De Elche, España, 2002
81. Buchanan TA, Xiang A, Kios SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care* 2007;30:S105-11

82. Carpenter M. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007;30:S246-50
83. Volpe L, Di Cianni G, Lencioni C, Cuccuru I, Benzi L, Del Prato S. Gestational diabetes, inflammation, and late vascular disease. *J Endocrinol Invest* 2007;30:873-9
84. Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. *Curr Med Chem* 2007;14:569-83
85. Ordóñez M. P., Nazer J, Aguila A, Cifuentes L. Malformaciones congénitas y patología crónica de la madre. Estudio ECLAMC. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 404-11.
86. Buchanan TA. Birth defects in diabetic pregnancies: where do we go from here? *Eur J Endocr* 1996; 134: 395-7
87. Phelan SA, Ito M, Loeken MR. Neural tube defects in embryos of diabetic mice. *Diabetes* 1997;46:1189-97.
88. Cruz Hernández J., Vol. 58, Núm. 1, pp 4-15 • Enero - Marzo, 2011
89. Hollander M, Paarlberg KM, Huisies AJ. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:125-36
90. Cutchie WA, Cheung NW, Simmons D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes. *Diabet Med* 2006;23:460-8
91. Steel JM, Johnstone FD. Guidelines for the management of insulin-dependent diabetes mellitus in pregnancy. *Drugs* 1996;52:60-70
92. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005;294:2751-7.
93. Sempowski IP, Houlden RL. Managing diabetes during pregnancy. Guide for family physicians. *Can Fam Phys* 2003;49:761-7
94. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:1314-9
95. Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Diabetes mellitus y embarazo. Guía asistencial; 2000.
96. Delgado-Becerra A., Casillas-García D.M., Fernández-Carrocerá L. A.; Morbilidad del hijo de madre con diabetes gestacional, en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes; Julio-Septiembre, 2011 Volumen 25, Número 3 pp 139-145
97. Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2990-3.
98. Sastre J., López J., Peña V., Maqueda E., Vicente A., Marco A., Pantoja A., et al.; ¿Son diferentes los resultados materno-fetales en las gestantes con diabetes tipo 2?; Sección de Endocrinología y Nutrición. I Servicio de Pediatría-Neonatología. Servicio de Obstetricia y Ginecología.; Hospital «Virgen de la Salud». Complejo Hospitalario de Toledo; *Av Diabetol*. 2009;25:480-5
99. Jones WC. Gestational diabetes and its impact on the neonate. *Neonatal Network* 2001; 20: 17-23
100. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus, position statement. *Diabetes Care* 1999; 22: 574-6

101. Ramírez FR, Nazer J. Recién nacido hijo de madre diabética. Servicio de Neonatología. Universidad Católica de Chile 2001; 26: 192-98
102. Cowett M et al. The infant of the diabetic mother. *Neo Review* 2002; 3: 173-89.
103. U.S Task Force Guide to Clinical Preventive Services. Screening for Diabetes Mellitus; 2003 U.S Task Force Guide to Clinical Preventive Services. Screening for Diabetes Mellitus; 2003 U.S Task Force Guide to Clinical Preventive Services. Screening for Diabetes Mellitus; 2003
104. Mancillas AJ, Gómez UF. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus, conceptos actuales. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002; 1: 63-8.
105. Dotres Martínez C., Pérez González R., Córdoba Vargas L., Santín Peña V.; Programa nacional de prevención, diagnóstico, evaluación y control de la hipertensión arterial; república de cuba ministerio de salud pública; *Rev Cubana Med Gen Integr* 1999;15(1):46-87
106. De-Kun, Chunmei Yang, Andrade S., Tavares V., Ferber J. R.; Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study; *BMJ* 2011;343:d5931 doi: 10.1136/bmj.d5931.
107. Marugan I, Ochoa S. Manejo perinatal de los defectos congénitos. *Bol Pediatr.* 2006;46(supl 1):151-59.
108. Taboada N, Lardoeyt R, Lopez M. Uso de medicamentos durante el embarazo y su posible efecto teratogénico.; *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2004; 20(4).
109. Fonseca R, Mir R, Irala S, Navarro E, Ortigosa M, Céspedes E, Caballero Bareiro C. *IPediatr.*; Conocimientos de la etiología y los factores de riesgo de los defectos congénitos en pediatría. (Asunción), Vol. 35; N° 2; 2008
110. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354: 2443–2451.
111. Jenkins K. J., Correa A., Feinstein J. A., Botto L., Britt E. A., Stephen R. Daniels, Marsha Elixson, Carole A. Warnes and Catherine L. Webb; Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: *Current Circulation* 2007, 115:2995-3014: originally published online May 22, 2007
112. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. For the Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care.* 2005;28:579-84.
113. Roberts JM, Catov JM. Preeclampsia more than 1 disease. Or is it? *Hypertension* 2008;51:998-1050.
114. Finch D.A.; La importancia de la ecocardiografía fetal en la detección y el manejo de las malformaciones cardíacas congénitas; Hospital Episcopal San Lucas. Ponce. Puerto Rico. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(Supl 3):23-8

115. González Trujillo L., Torres Clúa A. M., Rodríguez Zorrilla L., Larrondo B. E. Castañeda, González Rodríguez R. y Díaz Martínez M.; Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas; Policlínico Docente Universitario, “Capitán Roberto Fleites”, Santa Clara, Villa Clara; Medicentro 2011;15(3)
116. Ovalle S., Kakarieka W. E., Correa P. A., Vial P. M. T., Aspillaga M.C.; Estudio anátomo-clínico de las causas de Muerte fetal; Universidad de Chile; 306 Rev Chil Obstet Ginecol 2005; 70(5).
117. Marín Iranzo R., Gorostidi Pérez M., Álvarez-Navascués R.; Hipertensión arterial y embarazo; Sociedad Española de Nefrología; Nefroplus 2011- Volumen – Número 2
118. Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1-S22.
119. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. Am J Med 2009;122:890-5.
120. MSP; Componente normativo materno neonatal; Ecuador 2010.
121. Chun Sen Wu, Yuelian Sun, Mogens Vestergaard, Jakob Christensen, Roberta B. Ness, Catherine L. Haggerty, Jørn Olsen,; Preeclampsia and Risk for Epilepsy in Offspring; Pediatrics 2008; 122; 1072
122. Servicio de Medicina Maternofetal, GUIA CLÍNICA: EPILEPSIA Y GESTACIÓN, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON), Hospital Clínic de Barcelona
123. Nariño D, Epilepsia y Embarazo, Cap11, 151-162
124. Battino D, Mamoli D, Messina S, Perucca E, Tomson T, Malformaciones en los hijos de embarazadas con epilepsia., REV NEUROL 2002; 34 (5): 476-480
125. Sandoval Diaz Gonzalez R., Epilepsia en la paciente embarazada, 2005
126. OPS, UNICEF, CLAP, Guía clínica para la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe, Washington, D.C.: OPS, 2010
127. ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2006: anexo 2: estimaciones y datos sobre el VIH y el SIDA, 2005 y 2003
128. PAHO, WHO, UNAIDS. HIV and AIDS in the Americas 2007: Report the evolving epidemic, response and challenges ahead. Washington: PAHO; Sept 2007
129. Fowler MG, Simonds RJ, Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission, Pediatr Clin North Am 2000;47:21-38.
130. Fonseca C, Prieto Fe, Manejo De La Infección Materna Con VIH Y Del Recién Nacido Expuesto, Revista Colombiana De Obstetricia Y Ginecología Vol. 56 No.1, 2005, (68-81)
131. Mother to Infant Transmission of HIV. Inf Dis J 1999; 12: 21-26
132. ODM 6: Combate al VIH/SIDA, malaria y otras enfermedades, 2009, 337-382
133. Fernández Ibieta M, Ramos Amador J.T, Bellón Cano J.M, González Tome M.I, Guillen Martin S, Navarro Gómez M, et al, Malformaciones congénitas en una cohorte de niños

- no infectados, hijos de madres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, *Anales de Pediatría (Barc)*. 2009; 70(3):253–264
134. Contreras Zuñiga E, Sanabria F, Zuluaga Martínez X, Casas Quiroga I, Asma bronquial y Emabrazo, *Rev Colomb ObstetGinecol* vol.58 no.3, Bogotá, 2007
 135. Elizalde Cremonte A., Asma Bronquial Durante El Embarazo, Facultad de Medicina, UNNE
 136. Duque S, M. Reche, López-Serrano M, Asma y Embarazo, *Alergol Inmunol Clin* 2002; 17: 285-290
 137. Lumley J, Watson L, Watson M. Periconceptional supplementation whit folate and/or multivitaminas for preventing neural tube defects. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002.
 138. Borbolla Vacher L, García Martínez D. Genética médica. En: *Pediatría 4*. La Habana: Editorial Pueblo y Educación 1999:146-9.
 139. Dyce Gordon E, Chikuy Ferrá M, Ortiz Magariño C, Dyce Gordon L. Registro y análisis de algunas variables relacionadas con las malformaciones congénitas mayores. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1999; 15(4):430-5.
 140. Ballesteros De Valderrama B. P.; Calidad de vida en familias con niños menores de dos años afectados por malformaciones congénitas perspectiva del cuidador principal. *Univ. Psychol*. 2006, vol.5, n.3, pp. 457-474.
 141. Sánchez Ramírez E., Álvarez Estrabao O. A., Valdés Silva Y., Ramírez Ramos A., Robles García L., Arguelles González I.; Factores de riesgo para cardiopatías congénitas en pacientes del municipio Holguín; Universidad Ciencias Médicas. Holguín; 2011; 15(4)
 142. Acon F, Romero C. Estudio retrospectivo del diagnóstico de cardiopatías congénitas en el período prenatal en el Hospital Nacional de Niños Junio 2001 - Mayo 2002. *Rev Costarric Cardiol*.2003 vol.5, no.3; 5(3): 4p.
 143. Llanusa C. Qué debe saber sobre el consumo de alcohol en el embarazo. Disponible en: <http://dxprenatal.sld.cu//hojas-informativas/>.
 144. Montanari G, Obregón M. ¿Cuál es la importancia de las cardiopatías en el conjunto de los defectos congénitos? *Arch Argent Pediatr Buenos Aires*. 2005; 20(3): 10-20.
 145. Larmarcovai G, Bonassi S, Botta A, Baan RA, Orsière T.; Genetic polymorphisms and micronucleus formation: a review of the literature. *Mutat Res* 2008;58:215-33.
 146. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, Sherry S, Mullikin JC. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409:928-33.
 147. Marino Ruiz de la Paz (1), Lourdes Montero Álvarez (2), Iselis Martínez Morales Mielomeningocele con malformación de Arnold Chiari tipo II. Presentación de un caso. Hospital General Docente “Capitán Roberto Rodríguez Fernández”; Morón Mediciego 2009; 15(2)
 148. Pérez Molina J., Robledo Aceves M., Román Corona Rivera J., Alfaro Alfaro N., Castro Hernández J. F.; Apéndice preauricular: prevalencia, características clínicas y factores de riesgo materno; *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:142-7

149. Gao JZ, Chen YM, Gao YP. A survey of accessory auricle anomaly. Pedigree analysis of seven cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:194-6.
150. Poletta FA, López Camelo S, Gili J, Montalvo G, Castilla E, Red del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas en Ecuador, Consumo y exposición al tabaco en mujeres embarazadas de Ecuador, *Rev Panam Salud Publica* 27(1), 2010
151. Epidemiología del tabaquismo en Latinoamérica, Cap 2, 2010
152. CNATTINGIUS S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*2004; 6: S125-40
153. National Research Council (NRC). Environmental Tobacco Smoke: Measuring Exposure and Assessing Health Effects. Committee on Passive Smoking, Board on Environmental Studies and Toxicology. Washington, DC. NRC, National Academy Press, 1986.
154. Murguía Peniche M., Peña Alonso Y., García Delgado C., Lactante menor con malformaciones múltiples: hija de madre fumadora, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., 2007, Vol. 64
155. Environmental Protection Agency (EPA). Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and other Disorders. Washington, DC. EPA / 600 / 6-90 / 006 F, 1992.
156. Moran Barroso V, Efectos del tabaquismo materno en el desarrollo prenatal, Área de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., Vol. 64, 2007
157. Kleinman JC, Pierre MB, Madaus JH, Land GH, Schramm WF. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. *Am J Epidemiol* 1988; 127:274-282)
158. Maggiolo J, Tabaquismo durante el embarazo, Hospital Exequiel González Cortés, Chile, 2007, 12-15
159. Murguía Peniche M, Peña Alonso Y, García Delgado C, Lactante menor con malformaciones múltiples: hija de madre fumadora, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., 2007, Vol. 64
160. Tortajada J, López JA, Andreu, García Castell J, Pérez Tarazona S, Cortell Aznar I, Enfermedades pediátricas asociadas al tabaquismo pasivo, *An Esp Pediatr* 1998;49:339-347
161. Green JH. Fetal Alcohol Spectrum Disorders, understanding the effects of prenatal alcohol exposure and supporting students, *J Sch Health*, 2007, 77(3): 103-8
162. Stewart De, Streiner D: Alcohol drinking in pregnancy. *Gen Hosp Psychiatry*, 16(6):406-12, 1994.
163. Administración De Servicios De Salud Mental Y Contra La Adicción: Estudio de viviendas 2002. Programa de Educación de Necesidad de Servicios para el Abuso de Substancias, Puerto Rico, 2002

164. Gorlin R. J., Cohen M. M. Jr., Hennekam R. C. M.. Alcohol embryopathy. In: Gorlin R. J., Cohen M. M. Jr., Hennekam R. C. M., editors. *Syndromes of the head and neck*. Ed.4ta. Oxford: Oxford University Press 2001: 14-6.
165. Aros A, Exposición fetal a Alcohol, *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 Supl (1): 46-50
166. Suárez H, Menéndez A, Koren G, Bustos R, Magri R, Míguez H, et al, Consumo de alcohol y otras drogas en embarazadas, *Arch Pediatr Urug* 2007; 78(2): 122-132
167. Martínez Martínez A, Rábano Gutiérrez, Efectos del alcohol etílico sobre el sistema nervioso, *Rev Esp Patol* 2002; Vol 35, n.º 1: 63-76
168. Aguilera C, Izarra A, Abuso de sustancias toxicas en el embarazo, *Med Clin (Barc)*. 2005; 125(18):714-6
169. Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome: A review of the world literature. *New Eng JMed* 1978; 298: 1063-7.
170. Maier, S. E. y J. R. West, *Drinking Patterns and Alcohol-Related Birth Defects*. *Alcohol Research & Health*, 2001, 25(3): 168-174.
171. Gupta H, Gupta P. Neural tube defects and folic acid. *Indian J Pediatr* 2004; 41:577-586.
172. Olney RS, Mulinare J. Trends in neural tube defect prevalence, folic acid fortification, and vitamin supplement use. *Seminars in Perinatology* 2002;26:227-285.
173. Berry J., Zhu Li, Erickson J. D., Song Li, Moore C. A., Hong Wang, et al. Prevention of Neural-Tube Defects with Folic Acid in China; *N Engl J Med* 1999; 341:1485-1490 November 11, 1999
174. Suárez-Obando F., Ordóñez-Vásquez A., Phil. M., Zarante I., Defectos del tubo neural y ácido fólico: Patogenia, metabolismo y desarrollo Embriológico. Revisión de la literatura; *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* Vol. 61 No. 1 • 2010 • (49-60)
175. Christensen B, Arbour L, Tran P, Leclerc D, Sabbaghian N, Platt R, et al. Genetic polymorphisms in Methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neuraltube defects. *Am J Med Genet* 1999;84:151-7
176. Van der Put N.M., Steegers-Theunissen R.P., Frosst P., et al. Mutated Methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995;346:1070-1
177. International clearinghouse for birth defects monitoring systems. Annual report 2001 with data for 1999. Roma: International Centre for Birth Defects;2001.
178. Alonso RM, Cejas A, Rodríguez A, Serrat I. Posibles efectos teratogénicos de la medicación materna sobre el feto. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1987;3(3): 21-6.
179. Izbizky, Gustavo Y Otano, Lucas. Uso de medicamentos en mujeres en edad fértil: a propósito de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. *Arch. argent. pediatr.* 2006, vol.104, n.5, pp. 385-386.
180. Cruz M, Bosch J. Aspectos básicos. En: *Atlas de síndromes pediátricos*. 1ra. ed. Barcelona: Espaxs; 1998.p.15-30.

181. Taboada Lugo, N.; Lardoeyt Ferrer R.; Quintero Escobar K., Torres Sanchez Y.: Teratogenicidad embrio-fetal inducida por medicamentos. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2004, vol.30, pp. 0-0.
182. Emery AE, Mueller RF. Principios de genética médica. 6ta. ed. Madrid: Churchill Livingstone; 1992.
183. Mueller RF, Young ID. Genética y anomalías congénitas. En: Emery's genética médica. 10ma. ed. Madrid: Marbán Libros; 2001.p. 223-34.
184. Cruz M, Bosch J. Aspectos básicos. En: Atlas de síndromes pediátricos. 1ra. ed. Barcelona: Espaxs; 1998.p.15-30..
185. Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects - a new opportunity. N Engl J Med 2003; 349(26): 2556-9
186. Sociedad Cubana de Cardiología; Sociedad Cubana de Cirugía Cardiovascular; Efectos teratogénicos de algunos fármacos que pueden producir cardiopatías congénitas y otras anomalías;; CorSalud 2012;4(2):124-129
187. Sy H. S., Douf S., Dipo A., Sarr M.; Contribution to the study of congenital anomalies at the Albert-Royer paediatric hospital of Dakar; Arch Pediatr 2004; 11(1): 58-9.
188. Reproductive effects of chemical, physical and biologic agents. REPROTOX.URL; 2003.
189. Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects - a new opportunity. N Engl J Med 2003; 349(26): 2556-9.
190. Días A. S., Ruíz A. C.; Estudio teratogénico del gabapentin en ratones U. E. Colegio salesiano "San Luis", Mérida; 2005; 75-80
191. Friedman JM. ACE inhibitors and congenital anomalies. N Engl J Med. 2006; 354(23):2498-500.
192. Castillo Martínez, Claudia Guadalupe; Uso de medicamentos en mujeres embarazadas en el servicio de obstetricia del Hospital Escuela Doctor Oscar Danilo Rosales Arguello León del 1 enero del 2005 al 3 diciembre 2007; León; s.n; 2008. 42 p.
193. Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S, Lohr KN, et al. Perinatal depression: prevalence, screening, accuracy and screening outcomes. Evid Rep Technol Assess 2005;(119):1-97.
194. Paroxetine. Study N° WEUSRTP2280. Disponible en: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/24089.pdf>.
195. Oliva JA. Temas de Obstetricia y Ginecología. URL disponible en: <http://bvs.sld.cu/libros/obstetricia/>
196. Ácido fólico en la prevención de defectos del tubo neural. URL disponible en: <http://dxprenatal.sld.cu/article.php?sid=20>
197. Nazer H. J.; Aravena C. T. y Cifuentes O. L.; Malformaciones congénitas en Chile.: Un problema emergente (período 1995-1999). Rev. méd. Chile, 2001, vol.129, n.8, pp. 895-904.
198. Nazer H. J.. Prevención primaria de los defectos congénitos. Rev. méd. Chile. 2004, vol.132, n.4, pp. 501-508.

199. Daffos F, Mirlesse V, Hohlfeld P, Jacquemard F, Thulliez P, Forestier F. Toxoplasmosis in pregnancy. *Lancet* 1994; 344: 541.
200. Daffos F, Mirlesse V, Hohlfeld P, Jacquemard F, Thulliez P, Forestier F. Toxoplasmosis in pregnancy. *Lancet* 1994; 344: 541.
201. International Commission on Radiological Protection (ICRP). N° 84 Ed. SEPR y SAR. *Pregnancy and Medical Radiation* (2002).
202. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. ACOG Committee Opinion n° 299. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2004;104:647-51
203. Chen M, Coakley F, Kaimal A, Laros R. Guidelines for Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Use During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol* 2008;112:333-40.
204. Newnham JP, Doherty DA, Kendall GE, et al. Effects of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age: follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:2038-44.
205. Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campaña H: The altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86:9-14.
206. López-Camelo JS, Orioli IM Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints on causality. *Genetic Epidemiology* 13:469-481, 1996.
207. Gamarra Durana A.; Una historia de malformaciones cardíacas en la altura; *Archivos Bolivianos de Historia de la Medicina* Vol. 11 N ° 1 -2 Enero - Diciembre, 2005
208. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-900. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-900.
209. Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 2001;7:282-6.
210. Campaña H., Pawluk M., López Camelo J., y Grupo de Estudio del ECLAMC; Prevalencia al nacimiento de 27 anomalías congénitas seleccionadas, en 7 regiones geográficas de la Argentina; *Arch Argent Pediatr* 2010;108(5):409-417 / 409
211. Castilla EE, López Camelo JS, Campaña H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *AJMG* 1999;86:9-14.
212. Santonja Lucas JJ, *Influencias ambientales adversas sobre el desarrollo fetal*, tema 29, obstetricia, 2007
213. Torres D, Capote T.; *Agroquímicos un problema ambiental global: uso del análisis químico como herramienta para el monitoreo ambiental*, Asociación Española de Ecología Terrestre; Venezuela, ecosistemas 13 (3): 2-6 Septiembre 2004.
214. *Protocolos de vigilancia sanitaria específica; Plaguicidas*, Comisión de salud pública; Consejo interterritorial del sistema nacional de salud, Madrid 1999.
215. Fabiana García F, Vázquez L, Sarubbi M.A, *Guía de Prevención y tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales*, Unicef y Ministerio de la Nación, 2010

216. Cofre J, Enfermedades transmisibles. Recomendaciones para el manejo de los contactos epidemiológicos, *Rev Chil Infect* (2001); 18 (1): 45-56
217. Canún-Serrano S., Reyes-Pablo A. E., Sánchez-Sánchez M., Jaime-Gómez L., Centeno-Morones F. J., Falcón-Bernal I., et al; Uso periconcepcional de ácido fólico en centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria de la Delegación Tlalpan; México D.F., México; 2009 *Gac Méd Méx* Vol. 146 No. 2, 2009
218. Contreras-Zúñiga, Eduardo; Arango, Luis Guillermo; Zuluaga-Martínez, Sandra Ximena; Ocampo, Vanesa; *Diabetes y Embarazo; Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología; Colombia vol. 59, núm. 1, 2008, pp. 38-45*
219. Vikse B. E., Irgens L. M., Leivestad T., Skjaerven R., Iversen B. M.; Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008;359:800-9.
220. Hermida Ayala RC, Iglesias M.D.E.; Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women.; *Hypertension* 2003;41:651-6.
221. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension* 2010;56:166-71.
222. Ministerio de Salud de Chile, Guía Clínica: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/Sida, *Rev Chil Infect* 2010; 27 (4): 359-373
223. Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *Am J Med* 2000;109: 727-733.
224. Vidal-Aguilera M. L., Struck A., Fernández F., Chávez Y.; Sobre los factores de riesgo; En la relación materno-fetal: ¿una nueva definición o clasificación? *Revista Venezolana de Análisis de Coyuntura*, 2009, Vol. XV, No. 2 (jul-dic), pp. 265-282
225. Torres E, Herreros MB, Monjagata N, Rodríguez S, Sánchez S, Ayala A.; Anomalías cromosómicas en ambos padres de un niño con defectos congénitos múltiples. Reporte de caso; *Universidad Nacional de Asunción (UNA); Paraguay ;Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, Vol. 6(1) Junio 2010: 54-58*
226. Nazer H. J.; Anomalías congénitas estructurales en el recién nacido (Segunda Parte*); *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile* Vol. 13 N°4 año 2002
227. Córdoba García R, García Sánchez N, Suárez de Vergara RG, Galván Fernández C. Exposición al humo de tabaco en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(2):101-3.
228. Taboada Lugo N. et al. Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas mayores en el municipio de Ranchuelo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2006, vol.32, n.2, pp. 0-0.
229. Pérez-Landeiro A., Allende-Bandrés M. A., Agustín Fernández M. J., Palomo Palomo P.; *Teratogénesis: clasificaciones; Zaragoza; Vol. 26. N.º 3, pp. 171-177, 2002*
230. Cortes Chávez J. A.; Diez principales causas de embarazo de alto riesgo en el Hospital General de Zona N. 1 de la Ciudad de Colima en el año 2004; México.
231. Barrios G. A. Montes Montaña N. H.; Control Prenatal; *Rev Pacea Med Fam* 2007; 4(6): 128-131

232. Hernández Leyva ,Trejo y Pérez J. A., Ducoing Díaz D. L., Vázquez Estrada L., Tomé Sandoval T.,; Guía clínica para la atención prenatal; Rev Med IMSS 2003; 41(Supl): S59-S69 MG
233. Vergara M. Dosis al feto en radiodiagnóstico. Rev Chil Radiol 2005;11:30-1.
234. Rickards J, Camaras R. Unidades que se usan en la seguridad radiológica. En: Las Radiaciones II. Manejo de las Radiaciones Nucleares. 1a edición. México. Fondo de Cultura Económica, 2002;28-30.
235. Chen M, Coakley F, Kaimal A, Laros R. Guidelines for Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Use During Pregnancy and Lactation. Obstet Gynecol 2008;112:333-40.
236. Uribe S.M.R., Sáez O. N., Carvajal C. J.; Estudios De Radiodiagnóstico Durante El Embarazo; Rev Chil Obstet Ginecol 2009; 74(2): 117 - 122
237. Gonzales Andrade F, Lopez Pulles R, Congenital malformations in Ecuadorean children: urgent need to create a national registry of birth defects, Dovepress Hospital Metropolitano Quito, 2010.
238. Zarante I; Franco L; López C; Fernández N, Frecuencia de malformaciones congénitas: evaluación y pronóstico de 52.744 nacimientos en tres ciudades colombianas, Biomédica, Vol. 30, Num 1, 2010; 30:65-71
239. ECLAMC: 34 años de vigilancia epidemiológica del Síndrome de Down en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. 1972-2005. Rev Méd Chile 2006; 134: 1436-44.
240. Engel L.S., O'Meara ES, Schwartz EM. Maternal occupation in agriculture and risk of adverse birth outcomes in Washington, 1980-1991. Am J Epidemiol 1995;141(Suppl):S-73.
241. Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD. Maternal pesticides exposures as risk factor for orofacial cleft and neural tube defects. Am J Epidemiol 1995;141(Suppl):S-3
242. Joffe JM. Influence of drug exposure of the father on perinatal outcome. Clin Perinatol 1979;6:21-35.
243. Knishkowsky B, Baker E.L. Transmission of occupational disease to family contacts. Am J Ind Med 1986;9:543-50
244. Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008;47:554-66.
245. Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. Curr Med Chem 2007;14:569-83
246. Hollander M, Paarlberg KM, Huisies AJ. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. Obstet Gynecol Surv 2007;62:125-36
247. Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. Diabetes Care. 2003;26:2990-3.
248. Sastre J., López J., Peña V., Maqueda E., Vicente A., Marco A., Pantoja A., et al.; ¿Son diferentes los resultados materno-fetales en las gestantes con diabetes tipo 2?; Sección de Endocrinología y Nutrición. 1Servicio de Pediatría-Neonatología. Servicio de

- Obstetricia y Ginecología.; Hospital «Virgen de la Salud». Complejo Hospitalario de Toledo; Av Diabetol. 2009;25:480-5
249. Cowett M et al. The infant of the diabetic mother. *Neo Review* 2002; 3: 173-89.
 250. Sacsquispe Contreras S.; Ortiz L.; Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo; *Rev. Estomatol. Herediana* v.14 n.1-2 Lima ene./dic. 2004
 251. PAHO, WHO, UNAIDS. HIV and AIDS in the Americas 2007: Report the evolving epidemic, response and challenges ahead. Washington: PAHO; Sept 2007
 252. Maier, S. E. y J. R. West, Drinking Patterns and Alcohol-Related Birth Defects. *Alcohol Research & Health*, 2001, 25(3): 168-174.
 253. Olney RS, Mulinare J. Trends in neural tube defect prevalence, folic acid fortification, and vitamin supplement use. *Seminars in Perinatology* 2002;26:227-285.
 254. Canún-Serrano S., Reyes-Pablo A., Sánchez-Sánchez M., Jaime-Gómez J, Centeno-Morones F. J., Falcón-Bernal I., Legorreta-García M. G. y Valdés-Hernández H.; Uso periconcepcional de ácido fólico en centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria de la Delegación Tlalpan; *Gac Méd Méx* Vol. 146 No. 2, 2009.
 255. Cruz M, Bosch J. Aspectos básicos. En: *Atlas de síndromes pediátricos*. 1ra. ed. Barcelona: Espaxs; 1998.p.15-30.
 256. Castillo Martínez, Claudia Guadalupe; Uso de medicamentos en mujeres embarazadas en el servicio de obstetricia del Hospital Escuela Doctor Oscar Danilo Rosales Arguello León del 1 enero del 2005 al 3 diciembre 2007; León; s.n; 2008. 42 p.