

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos, 2008-2013

Relevant risk factors associated to congenital malformations in the Cienfuegos province, 2008-2013

Mailé Santos Solís¹ Vivian Rosa Vázquez Martínez¹ Cristobal Jorge Torres González² Grisel Torres Vázquez¹ Daniela Beatriz Aguiar Santos¹ Hernán Hernández Monzón¹

¹ Universidad de Ciencias Médicas, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

² Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

Cómo citar este artículo:

Santos-Solís M, Vázquez-Martínez V, Torres-González C, Torres-Vázquez G, Aguiar-Santos D, Hernández-Monzón H. Factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos, 2008-2013. **Medisur** [revista en Internet]. 2016 [citado 2020 Mar 28]; 14(6):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3418>

Resumen

Fundamento: las malformaciones congénitas contribuyen de forma importante a la mortalidad infantil. Producen secuelas y resulta difícil su prevención.

Objetivo: determinar factores de riesgo relevantes asociados a la aparición de malformaciones congénitas.

Métodos: estudio observacional de casos y controles no pareados realizado en Cienfuegos en el período de enero de 2008 a diciembre de 2013, sobre un universo de 27 002 gestantes; las mujeres registradas con fetos o recién nacidos con malformaciones congénitas, constituyeron el grupo de casos (483), el grupo control estuvo conformado por el doble de mujeres con niños sanos (966), seleccionadas por un muestreo aleatorio simple. La información se recolectó de los registros de malformaciones congénitas y del Departamento de Archivo del Hospital Provincial. Se utilizó el estadígrafo Chi cuadrado con una exigencia del 95 % y la razón de productos cruzados (OR) con un índice de confiabilidad de 95 %. Se aplicó la regresión logística utilizando el método "adelante Wald" para determinar los factores de riesgo relevantes asociados a la aparición de malformaciones congénitas.

Resultados: la tasa de malformaciones congénitas fue de 17,8 por cada mil nacimientos, con tendencia ascendente; predominaron las malformaciones cardiovasculares. El consumo de alcohol, la consanguinidad y los antecedentes familiares de malformados, constituyeron factores relevantes en la aparición de malformaciones congénitas.

Conclusiones: a pesar de los avances logrados, aún existe falta de percepción de los riesgos y es necesario su identificación para trazar estrategias de intervención que permitan una maternidad saludable.

Palabras clave: anomalías congénitas, factores de riesgo, mortalidad infantil, complicaciones

Abstract

Foundation: Congenital Malformations contribute significantly to child mortality. They produce sequel and are difficult to prevent.

Objective: To determine relevant risk factors associated to the occurrence of congenital malformations.

Methods: It is an observational case study and unpaired control realized in Cienfuegos during the period from January 2008 to December 2013, on a universe of 27 002 pregnant women, registered women with fetuses or newborns with congenital malformations were the cases group (483), the control group was conformed by the double of women with healthy children (966), selected by a simple random sampling. The information was collected from the registration of congenital malformations and from the department of the provincial hospital archive. It was used the Chi square statistic was used with a requirement of 95% and the ratio of cross products (OR) with a reliability index of 95%. Logistic regression was applied using the "Wald method" to determine the relevant risk factors associated to the occurrence of congenital malformations.

Results: Congenital malformation rate was 17.8 per thousand births. With an increasing tendency; cardiovascular malformations predominated. Alcohol consumption, consanguinity, and family history of malformation constituted relevant factors in the occurrence of congenital malformations.

Conclusion: despite the progress made, there is still a lack of risk perception and their identification is necessary to devise strategies which allow a healthy maternity.

Key words: congenital abnormalities, risk factors, infant mortality, complications

Aprobado: 2016-12-05 08:59:28

Correspondencia: Mailé Santos Solís. Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos. vivian@jagua.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

No hay placer comparado en el mundo con el que experimenta una madre al ver por primera vez al fruto de su vientre, es por eso que el nacimiento de un nuevo ser es un regocijo familiar y social que implica una de las preocupaciones más frecuentes entre los padres que están esperando un hijo: que pueda tener algún defecto.¹

Se describe como malformación congénita (MC) al defecto estructural primario de un órgano, parte de él o zonas más extensas del organismo, que resulta de una alteración inherente en el desarrollo y que se hace evidente al examen físico del recién nacido, o posterior al nacimiento, cuando se hace patente el defecto funcional de un órgano interno afectado anatómicamente.¹

Las anomalías congénitas incluyen no solo defectos estructurales macroscópicos, sino también malformaciones microscópicas, errores innatos del metabolismo, trastornos fisiológicos, retardo mental, anormalidades celulares y moleculares.¹

A nivel mundial, entre un 2-3 % de todos los recién nacidos presentan algún defecto detectable al nacimiento, sin embargo en más del 50 % de los casos no se han podido establecer explicaciones definitivas del por qué ocurren. Hoy en día se conoce que entre un 30-40 % de estas MC son de causa genética, las cromosómicas ocupan un 6 %; los defectos de un único gen 7,5 %; ambientales entre un 5-10 % y las multifactoriales 20-30 %.²

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en el año 2004 unos 260 000 fallecimientos en el mundo fueron causados por anomalías congénitas (alrededor de un 7 % de todas las muertes de recién nacidos).

En Cuba, en el año 2015, estas enfermedades representaron la segunda causa de muerte en los niños menores de un año con 118 fallecidos, la tercera entre los de 1 a 4 años de edad, con un aumento en su número respecto al 2014 en ambos grupos. Se estima que en Cuba la tasa de prevalencia de este grupo de enfermedades es de 0,9 x cada 1000 nacidos vivos, lo cual contribuye de forma significativa en la mortalidad infantil del país.³

En 1981 se creó un programa nacional para el diagnóstico y prevención de las MC con el objetivo de ofrecer a la pareja la posibilidad de

interrumpir la gestación, si así lo desea, cuando se diagnostica una malformación fetal a la gestante. Los estudios prenatales que se realizan en el país incluyen a todas las embarazadas y son la Alfa feto proteína en suero materno (AFP-SM), estudio de la hemoglobina en sangre materna, ultrasonografía (US) , estudios del líquido amniótico y biopsia de vellosidades coriónicas en los casos necesarios. Por estas razones desde el año 1985 se ha instaurado el Registro de Malformaciones Congénitas (RECUMAC) como un Programa de Atención y Vigilancia Clínico-epidemiológica de los defectos congénitos (DC). En general, comparando entre las provincias del país, las tasas se comportan de forma semejante, dadas las pocas diferencias étnicas y raciales en un territorio tan poco extenso.^{2,4}

Es de señalar también la labor de prevención primaria que refuerza los buenos resultados que obtiene el programa. En la actualidad se encuentra bien documentada la existencia de riesgos genéticos preconcepcionales. La posibilidad de prevenirlos o disminuir sus efectos es una meta importante de la salud pública y sus especialistas.⁵

Constituyen pautas obligadas del control de las malformaciones congénitas el seguimiento del riesgo familiar de ocurrencia o recurrencia de alguna malformación congénita, antecedentes de aberración cromosómica o enfermedad hereditaria familiar, mujeres de edad avanzada mayores de 35 años, adolescentes bajo peso, exposición a teratógenos químicos como metales pesados, el contacto con factores físicos, algunas deficiencias nutricionales como el de ácido fólico, enfermedades maternas, infecciones perinatales, aunque muchas veces como se ha comentado prevalece la combinación de factores genéticos y ambientales.⁵

Durante el 2012 se reportaron en nuestro territorio 37 malformaciones en recién nacidos vivos (RNV) de un total de 4 292 para una tasa de 8,6/1000 RNV. La tasa de mortalidad en menores de un año por malformaciones congénitas fue de 0,7 por cada 1000 NV.⁶

En nuestra provincia la tasa de mortalidad infantil durante el 2015 fue de 3,9 por mil nacidos vivos, las anomalías congénitas representaron la segunda causa de muerte en los menores de un año, tasa superior a la del 2014 y en el grupo de 1 a 4 años ocupó el tercer lugar, también superior al año anterior.

Debido a la influencia de los factores de riesgo en la aparición de las malformaciones congénitas y su gran repercusión social, encaminamos nuestro estudio a determinar factores de riesgo relevantes asociados a la aparición de malformaciones congénitas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de casos y controles no pareados. El universo estuvo representado por 27 002 gestantes, lo que equivale al total de mujeres embarazadas con partos durante el período de estudio en la provincia de Cienfuegos, incluyendo el total de nacimientos vivos y(o) fallecidos y las interrupciones genéticas realizadas en el período de enero de 2008 a diciembre 2013.

El **grupo casos** quedó conformado por todas las mujeres registradas con fetos o recién nacidos, vivos o fallecidos con malformaciones congénitas (483).

Del resto de las mujeres con recién nacidos sanos, se seleccionaron de cada año el doble del número de casos, mediante un muestreo aleatorio simple, con lo que se conformó el **grupo control** (966).

Las variables estudiadas fueron: edad materna, consanguinidad entre los padres, paridad, enfermedades agudas y crónicas maternas, hábitos tóxicos maternos como consumo de alcohol y cigarro así como la ingestión de medicamentos en el primer trimestre del embarazo.

La información se obtuvo mediante un instrumento elaborado por los autores, utilizando como base el modelo del registro cubano de malformaciones congénitas (RECUMAC) y el registro cubano de malformaciones congénitas prenatales (RECUPREMAC) del MINSAP; además de las entrevistas que se realizaron a las pacientes, revisión de las historias clínicas, historia de atención prenatal, hojas de necropsias, obtenidos del Departamento de Archivos y Estadísticas del Hospital Provincial de Cienfuegos.

La base de datos y su procesamiento se realizó utilizando el paquete de programas estadísticos SPSS (Statistic Package for Social Science, Chicago Illinois, Versión 15.0). Se realizó un análisis bivariado, presentándolo en tablas de contingencia dicotómicas en números absolutos y porcentos. Para validar los resultados se utilizó el estadígrafo Chi cuadrado con una exigencia de precisión del 95 %, donde p es menor o igual a 0,05. Para la medición del riesgo se utilizó el estimador del riesgo relativo denominado "razón de productos cruzados", OR (Odds ratio en Inglés) y su intervalo de confianza, IC del 95 %. Para modelizar una variable respuesta, valorando el riesgo que pudo favorecer o no la aparición de malformaciones congénitas, se aplicó la regresión logística para predecir la ocurrencia de probabilidad de un suceso en función de un conjunto de variables predictoras, en este caso los factores de riesgo relevantes, aquellos que se presentaron con una fuerte asociación a las malformaciones congénitas. Dentro del método de la regresión logística se utilizó el "adelante Wald". Para cada una de las variables que se incluyen en el modelo se calculó el coeficiente (β), error típico de (β), estadístico de Wald, nivel de significación estadístico de Wald, grados de libertad, razón de las ventajas: exponencial (β) e intervalos de confianza para el exponencial (β).

La revisión de los expedientes clínicos y toda la información referente a las pacientes y a su manejo no fue objeto de ningún uso que no fuesen los que se derivaron de los resultados del trabajo, toda la información referente a las pacientes se utilizó solo con fines científicos y en ningún caso se publicó, respetándose las normas éticas para el empleo de humanos en la investigación científica como confidencialidad de la información, consentimiento informado, secreto profesional y principio de autonomía.

RESULTADOS

Se apreció un ascenso en la prevalencia de niños malformados hacia la mitad del período, que descendió bruscamente en el último año analizado. Los años 2011 y 2012 fueron los de mayor prevalencia. (Gráfico 1).

Gráfico 1. Prevalencia de malformados según años de estudio. Cienfuegos 2008-2013.

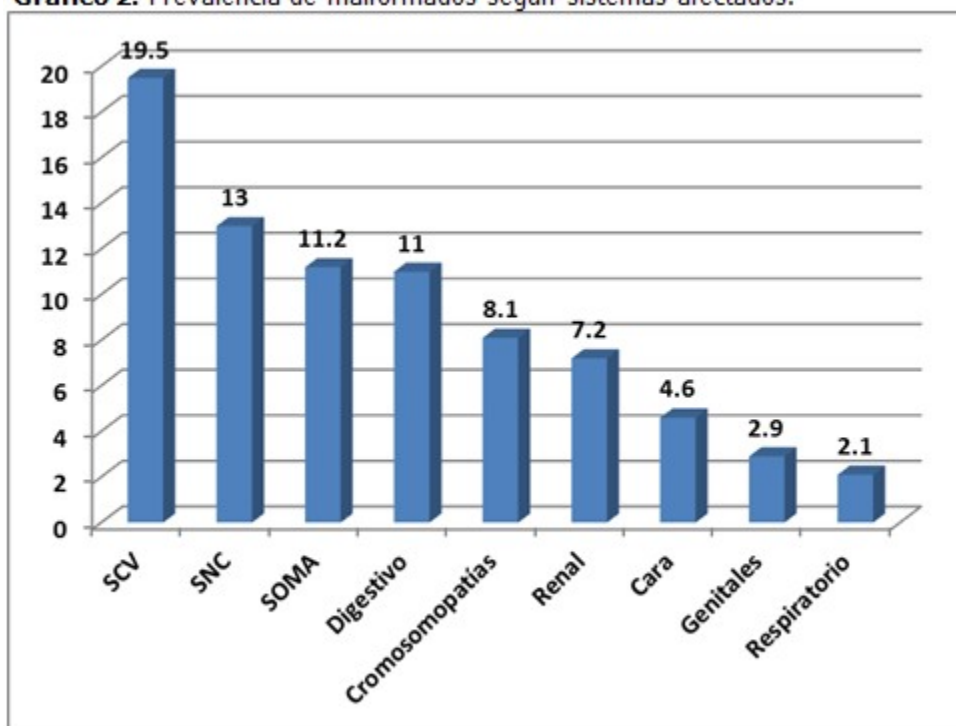


Fuente: Departamento de Estadísticas Salud Provincial.

Predominaron las malformaciones correspondientes al Sistema Cardiovascular con 94 (19,5 %), dentro de estas resultó más frecuente la comunicación interventricular con 44 casos; seguidas de las malformaciones del

Sistema Nervioso Central con 63 (13,9 %), predominaron en este grupo la hidrocefalia con 22 casos; en tercer lugar las del Sistema Osteomioarticular con 54 para un 11,2 %. (Gráfico 2).

Gráfico 2. Prevalencia de malformados según sistemas afectados.



Fuente: Formulario de datos.

Al realizar el análisis estadístico se detectaron diferencias significativas en los porcentajes en el grupo de las adolescentes, los casos (14,9 %) superan a los controles (6,3 %), siendo dos veces más probable la aparición de malformaciones congénitas en edades tempranas. Igualmente se observó en la relación consanguínea entre los progenitores los casos (1,9 %) superan a los controles (0,2 %), lo que demostró que el riesgo de presentar malformaciones fue nueve veces más probable en las parejas consanguíneas. El comportamiento de la paridad materna de los grupos estudiados, mostró que a partir del tercer hijo se elevó casi a dos el riesgo de aparición de anomalías congénitas. En los antecedentes patológicos personales de las madres, se observó que el 23,8 % de los casos refirió enfermedades crónicas asociadas, al igual que el 10,4 % de los controles, constituyen los antecedentes de enfermedad crónica materna un factor de riesgo para tener un hijo con malformaciones, aproximadamente dos veces más probable que en las madres sanas. Dentro de las afecciones

crónicas se encontró el asma bronquial y la hipertensión arterial que predominaron en ambos grupos. El hábito de fumar en el embarazo triplica el riesgo de malformaciones congénitas. Resultó relevante también la asociación entre el consumo de alcohol en el primer trimestre del embarazo y el riesgo de malformaciones congénitas, este se vio aumentado cinco veces al comparar los casos y los controles (OR=5,3). La presencia de episodios febriles en el primer trimestre de gestación duplicó la aparición de malformaciones congénitas en las gestantes estudiadas y muy relacionado con este resultado, las enfermedades infecciosas que afectaron a las gestantes durante el primer trimestre del embarazo triplicaron el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas en el producto de la concepción. Al analizar el riesgo del uso de medicamentos en general este se eleva cerca de cinco en los casos respecto a los controles. Todos los resultados anteriormente descritos fueron significativos desde el punto de vista estadístico (IC 95 %). (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis bivariado de factores de riesgo para malformaciones congénitas. Cienfuegos 2008-2013.

Factores de riesgo para malformados	Grupos				Total		OR	IC (95%)	
	Casos		Controles		nº	%		Min	Max
	nº	%	nº	%					
Madre adolescente	72	14,9	60	6,3	132	9,1	2,64	1,84	3,79
Consanguinidad	9	1,9	2	0,2	11	0,8	9,15	1,96	42,52
Secundípara	76	15,7	93	9,6	169	11,7	1,75	1,26	2,42
Enfermedad crónica materna	115	23,8	101	10,4	126	8,7	2,67	1,99	3,58
Madre fumadora	50	10,4	32	3,3	82	5,7	3,37	2,13	5,32
Alcohol 1er trimestre	23	4,8	9	0,9	32	2,2	5,3	2,44	11,58
Fiebre 1er Trimestre	39	8,1	30	3,1	69	4,8	2,74	1,68	4,70
Infecciones agudas 1er Trimestre	101	20,9	63	6,5	164	11,3	3,7	2,70	5,30
Medicamentos 1er trimestre	165	34,1	88	9,1	253	17,4	5,17	3,88	6,91
Total	483	100	966	100	1449	100			

Fuente: Formulario de datos.

Para identificar los factores de riesgo más relevantes asociados a la presencia de malformaciones congénitas, se empleó la regresión logística múltiple (RLM) con respuesta dicotómica, por el método Adelante Wald. Se incluyeron 11 variables resultantes de los análisis bivariados previos. Se obtuvieron dos variables con resultados no significativos ($p > 0.05$), por lo

que no se consideraron los valores de sus Odds Ratio (OR). Estas variables fueron: la fiebre y las enfermedades agudas durante el primer trimestre del embarazo. Esta exclusión del modelo puede deberse a colinealidad entre las variables pues la presencia de fiebre en muchas ocasiones se asocia a infecciones agudas lo que pudo haber sido una fuente de sesgo en el análisis bivariado. (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los factores de riesgo más relevantes según regresión logística múltiple.

Variables	Coeficiente (bi)	Error estándar	WALD*	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inf.	Sup.
Edad Materna (adolescente)	1,047	,205	26,117	1	,000	2,848	1,906	4,255
Paridad (secundípara)	,441	,217	4,113	1	,043	1,554	1,015	2,379
Consanguinidad	2,247	,827	7,392	1	,007	9,461	1,872	47,81
Antecedentes familiares de malformación	1,852	,237	61,199	1	,000	6,370	4,006	10,13
Enfermedades crónicas maternas	,390	,178	4,815	1	,028	1,477	1,043	2,094
Hábito de fumar	1,308	,261	25,076	1	,000	3,699	2,217	6,172
Consumo de alcohol	1,802	,420	18,414	1	,000	6,064	2,662	13,81
Consumo de medicamentos	1,544	,165	87,238	1	,000	4,683	3,387	6,474

*Estadístico de Wald
Constante: -1,514

DISCUSIÓN

En cuanto a la prevalencia de malformaciones, este estudio coincide con otros nacionales donde el 2011 se comportó como el año con las tasas más elevadas reportadas, municipios como Cabaiguán y Marianao reportan elevación del número de malformados en relación a períodos anteriores.⁷ Por su parte otros autores describen una disminución en la prevalencia de defectos congénitos en los últimos años, explicado por las estrategias trazadas por el programa materno infantil y los impactos de los programas de genética aplicados a nivel primario, que garantizan el estudio y seguimiento de todas las gestantes desde su captación, con evaluación individual de los riesgos.⁸

Estudios realizados en Gambia coinciden con un predominio de los defectos del Sistema Cardiovascular al analizar los sistemas afectados; también en otras regiones de nuestro país, resultaron ser las cardiopatías congénitas las malformaciones más frecuentes seguidas de las alteraciones de Sistema Nervioso Central.⁹⁻¹¹ Ramírez y Martínez no coinciden con este

hallazgo, encontrando mayor prevalencia de las enfermedades del Sistema Nervioso Central en Guantánamo durante el 2010.¹² Por su parte las alteraciones renales y digestivas siguen en orden de frecuencia a las malformaciones antes mencionadas.¹³

Los autores consideran que estos hallazgos en nuestro estudio se deban al pesquaje de anomalías congénitas que se realiza por programa a todas las gestantes y que incluye una cuidadosa historia personal y familiar, el empleo de pruebas bioquímicas que incluye la titulación de alfa feto proteína en suero materno, con lo que se detectan los fallos del cierre del tubo neural tempranamente, a lo que se le suma la búsqueda de marcadores genéticos ultrasonográficos que elevan la calidad del diagnóstico prenatal desde las primeras semanas del embarazo. La calidad del diagnóstico depende de la experiencia del examinador y de la edad gestacional en la cual se realiza el examen, ya que las anomalías que pueden afectar al feto tienen distintos momentos de aparición ultrasonográfica.^{11,14}

Aunque algunos autores^{6,15} han concluido que las

mujeres añasas y adolescentes corren mayor riesgo de tener un niño con MC, en esta investigación la mayoría de las madres de los niños pertenecían al grupo de edades de 20-35 años. Estudios como el de Herrera García et al,¹⁶ coinciden con este hallazgo, al encontrar en la Isla de la Juventud durante un período de seis años, que el 74 % de las madres de niños malformados pertenecían al grupo de edades de 20-35 años. Igual resultado obtuvieron en ciudad de La Habana los autores Acosta y Mullings en el año 2011.¹⁷ Las edades maternas avanzadas se relacionan especialmente con malformaciones de origen cromosómico producidas por no disyunción, entre las que se destacan las trisomías 13, 18 y 21. Pero también se ha comunicado mayor riesgo para defectos de tubo neural, especialmente anencefalia y espina bífida. Las edades maternas menores, se han relacionado con malformaciones no cromosómicas, de origen disruptivo, como gastrosquisis y de otro tipo como estenosis pilórica, hidrocefalia, polidactilia, persistencia del ductus arterioso y displasia septo-óptica. Se ha especulado sobre los factores que pudieran influir en este grupo etario y se ha mencionado la alimentación, el consumo de tabaco, el alcohol y las drogas. La asociación entre adolescencia y riesgo de malformación puede deberse al alto número de jóvenes que se embarazan precozmente, la mayoría de estas adolescentes arriba a esta condición sin proponérselo, como consecuencia de una experiencia sexual no planificada y sin protección, por desconocimiento sobre los diversos métodos de control de la natalidad, este hecho y la no planificación familiar dificulta la atención prenatal que reciben, así como su asesoramiento genético, lo que incrementa la posibilidad de fallas en el programa de diagnóstico precoz de las malformaciones congénitas.^{17,18}

Muchas malformaciones, en especial las que poseen base genética, se observan con mayor frecuencia en ciertos grupos familiares, sobre todo si existe algún grado de consanguinidad en los matrimonios a lo largo de generaciones. Un buen ejemplo es la mayor incidencia de dedos supernumerarios en algunas familias de la comunidad Amish en EUA.¹⁹ Es conocido el riesgo de la consanguinidad como causa de transmisión de patologías de herencia autosómica recesiva, enfermedades como el síndrome de Meckel y Roberts se asocian en un 25 % a historia familiar entre los padres,¹⁰ Canals y Cavada por su parte asocian este estado con un incremento del riesgo de poseer algún tipo de defecto congénito y la

gravedad del mismo en un estudio realizado en Chile. Contrariamente otros estudiosos del tema, no muestran relación entre estas variables.^{10,20}

Está bien documentado que hay afecciones que aparecen según aumenta el número de gestaciones, algunas relacionadas con la edad y otras con las enfermedades que se asocian a la multiparidad de las gestantes. Ejemplo de ello lo constituyen patologías de tipo digestivo como el onfalocelo, donde la historia gestacional en ascenso, se ha asociado con esta afección.²¹ Por su parte Canals y Cavada incluyen entre los factores asociados a los defectos congénitos el número de embarazos maternos; en su estudio, las gestantes con historia obstétrica mayor a dos gestaciones se vieron más afectadas que las de menor número de embarazos.²⁰ Un aspecto que pudiera influenciar este resultado sería que el aumento de la paridad materna va en relación con la edad, es difícil discernir si realmente lo que está influyendo es la paridad o que los últimos nacimientos coinciden con madres de mayor edad.

Acosta y Mullings en su estudio "Caracterización de malformaciones congénitas en recién nacidos vivos", encontraron predominio de la diabetes mellitus y el asma bronquial en la población materna.¹⁷ Resultados que coinciden con otros estudios nacionales que relacionan además a la hipertensión arterial.^{6,5} Las enfermedades maternas y los medicamentos que se ingieren para su control pueden tener efectos directos en el feto, dado que se comportan como posibles alteradores del ambiente intrauterino fetal. De importancia en esta categoría tenemos la diabetes mellitus, la epilepsia y la fenilcetonuria. La diabetes produce alteraciones cerebrales, el mecanismo teratogénico es aún desconocido, pero interviene la alta concentración de radicales libres, alteración en el metabolismo de las prostaglandinas, glicosilación de proteínas y múltiples mutaciones en el ADN.²²⁻²⁴

En los últimos años, numerosos autores han examinado los posibles efectos teratogénicos del consumo de tabaco durante el embarazo. El cigarrillo específicamente, contiene al menos 55 elementos carcinogénicos, esto resulta de la formación de epóxidos reactivos químicos, que tienen el potencial de iniciar o promover la mutagénesis, carcinogénesis, o teratogénesis. La nicotina produce constricción de los vasos sanguíneos materno-fetales por tanto conduce a una hipoxia crónica que afecta el crecimiento celular adecuado y puede influir negativamente

en el desarrollo mental. Varios autores reportan disminución del volumen del encéfalo en lactantes prematuros hijos de madres fumadoras.¹⁹

Existe una asociación bien documentada entre la ingestión de alcohol durante el embarazo y la aparición del síndrome alcohólico fetal (SAF), caracterizado por alteraciones faciales y en el comportamiento, así como retraso mental. Se ha determinado que el incremento en la producción de radicales libres, procesos de lipoperoxidación y estrés oxidativo están implicados en los mecanismos de la toxicidad del etanol, asimismo, trabajos de laboratorio han demostrado que la exposición al alcohol durante el desarrollo del cerebro daña los astrocitos corticales, tanto funcional como estructuralmente; las mismas son responsables de guiar la migración neuronal, promover el crecimiento de las neuritas y regular la captura e inactivación de ciertos neurotransmisores e iones. Otras irregularidades donde se incluyen defectos cardíacos, genitourinarios, hemangiomas, defectos nerviosos y cráneo-faciales también se han asociado con el consumo de alcohol.^{19,24,25}

El consumo de medicamentos en el primer trimestre del embarazo es uno de los criterios a tener en cuenta por los asesores genéticos, al clasificar el riesgo prenatal en la mujer embarazada. En este período el embrión es especialmente sensible a sus efectos, siendo conveniente tomar precauciones contraceptivas en mujeres de edad fértil, que estén siguiendo tratamiento con determinado fármaco que tienen posible efecto teratogénico. Esos mecanismos posiblemente incluyen desorden en el crecimiento celular, control de muerte celular señalización celular y alteraciones en otros procesos morfogénéticos básicos. Muchos de ellos pudieran actuar mediante la destrucción de tejidos o la muerte celular.²⁶⁻²⁸ Se ha podido conocer que además de las embrio-fetopatías la medicación administrada a la gestante puede provocar trastornos funcionales en el producto de la concepción luego de su nacimiento, tales como trastornos del sueño, intranquilidad como también la aparición de la depresión respiratoria y sedación.²⁹ González y Rodríguez en un estudio en Las Tunas sobre asociación entre defectos congénitos y el consumo de medicamentos obtuvieron semejanza con nuestra investigación, donde el uso de anti-infecciosos resultó ser el grupo más frecuente utilizado en el primer trimestre;³⁰ igual hallazgo se reporta en nuestro territorio en el 2013.

La probabilidad de desarrollar una malformación congénita en la población investigada está significativamente influida por la edad materna adolescente, paridad mayor de dos, consanguinidad, antecedentes familiares de malformación, enfermedades crónicas maternas, hábito de fumar, consumo de alcohol y de medicamentos durante el primer trimestre del embarazo. La curva ROC de evaluación del método aplicado en la regresión logística se ubica en el 75 % lo que valida el ajuste del modelo utilizado en la determinación de los factores de mayor relevancia en la génesis de las malformaciones congénitas en el territorio.

Se puede concluir que los factores de riesgo relevantes identificados fueron la edad materna adolescente, paridad mayor a dos, enfermedades crónicas de la madre, hábito de fumar y ingestión de medicamentos durante el primer trimestre del embarazo; y con mayor fuerza la consanguinidad, los antecedentes familiares de malformación y el consumo de alcohol durante el primer trimestre de la gestación. Todos denotan que aún existe falta de percepción del riesgo y que es necesario dotar aún más a las personas de conocimientos, que permitan tener una maternidad saludable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdés Valdés A, Pérez Núñez M, García Rodríguez RE, López Gutiérrez A. Alteraciones del desarrollo. In: Embriología humana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 73-85.
2. Acosta Batista C, Mullings Pérez R. Malformaciones congénitas en recién nacidos vivos. Municipio Marianao. 2011 [Internet]. La Habana: CENCOMED; 2012. [cited 2 Mar 2016] Available from: <http://www.morfovvirtual2012.sld.cu/index.php/morfovvirtual/2012/paper/viewPaper/316/385>.
3. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud 2015 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2016. [cited 2 Mar 2016] Available from: <http://www.sld.cu/anuncio/2016/04/12/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2015>.
4. Alum Bárcenas JM, Fernández Brizuela NJ, Moreno Madrigal M, Ledesma León E. Defectos congénitos mayores en nacidos vivos. AMC [revista en Internet]. 2015 [cited 18 Feb 2016]; 19 (2): [aprox. 13p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000200003.

5. Estrada Nelson M, Agueida Carbonell LS, Galván Noa T. Epidemiología del riesgo reproductivo preconcepcional de causa genética. MEDICIEGO [revista en Internet]. 2011 [cited 20 Jun 2014] ; 17 (2): [aprox. 7p]. Available from: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol17_02_2011/pdf/T13.pdf.
6. Vázquez Martínez V, Torres González CJ, González Jiménez G, Hernández del Sol Y, López Rodríguez del Rey AM, Barberis Pérez G. Malformaciones congénitas mayores. Factores de riesgo relevantes. Cienfuegos. 2000-2005.. Medisur [revista en Internet]. 2008 [cited 20 Mar 2012] ; 16 (1): [aprox. 7p]. Available from: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/viewArticle/346>.
7. Bozán Frómata I, León Márquez C, Díaz Melián M, Zaila Lago Y. Comportamiento de los defectos congénitos en el municipio Cabaiguán. Año 2006-2011. Gac Méd Esp [revista en Internet]. 2012 [cited 20 Jun 2014] ; 14 (3): [aprox. 10p]. Available from: [http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.14.\(3\)_05/p5.html](http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.14.(3)_05/p5.html).
8. Menéndez García R, Orraca Castillo M, Licourt Otero D, Travieso Téllez A. La Genética Comunitaria como demostración de la pertinencia social de la Universidad. Rev Ciencias Médicas [revista en Internet]. 2013 [cited 19 Ene 2014] ; 17 (5): [aprox. 16p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942013000500011&script=sci_arttext.
9. Pereda Chávez H, Delgado Aguiar F, Morejón M, Pérez Axpósito Y, Hernández Fernández LM. Comportamiento de los defectos congénitos en San Luis. Rev Ciencias Médicas [revista en Internet]. 2012 [cited 20 Jun 2014] ; 16 (4): [aprox. 12p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942012000400003.
10. Chávez Viamontes JA, Quiñonez Hernández J, Paulino Basulto R, Bernárdez Hernández O. Defectos congénitos en menores de un año. AMC [revista en Internet]. 2010 [cited 20 Jun 2014] ; 14 (1): [aprox. 9p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000100012.
11. Hernández Triguero Y, Suárez Crespo M. Comportamiento de los defectos congénitos. Rev Ciencias Médicas [revista en Internet]. 2015 [cited 13 Feb 2015] ; 19 (1): [aprox. 11p]. Available from: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942015000100007>.
12. Ramírez Lantigua FA, Martínez Velázquez M, Leyva Matos LA, Barcelay Leyva FA, Martínez Martínez GM. Comportamiento de malformaciones congénitas en Guantánamo durante el año 2010. Rev Inf Cient [revista en Internet]. 2012 [cited 20 Feb 2016] ; 76 (4): [aprox. 12p]. Available from: http://www.gtm.sld.cu/sitios/cpicm/contenido/ric/extos/Vol_76_No.4/comportamiento_malformaciones_congenitas_tc.pdf.
13. Figueroa Calderón I, Saavedra Moredo D, de la Torres Sieres Y, Sánchez Lueiro M. Interrupciones de embarazo por causa genética. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en Internet]. 2012 [cited 27 Jun 2013] ; 38 (4): [aprox. 6p]. Available from: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol38_4_12/gin02412.htm.
14. Miranda Rosales F, Mirón Folgoso C, Balaguer Burón A, Iglesias Vidal E, Pérez González I, Cento Pernas D. Pesquisaje ultrasonográfico de marcadores genéticos y malformaciones congénitas mayores. AMC [revista en Internet]. 2012 [cited 20 Jun 2015] ; 16 (3): [aprox. 12p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000300007.
15. Nazer Herrera J, Cifuentes Ovalle L. Prevalencia de malformaciones congénitas en hijos de madres mayores de 34 años y adolescentes. Hospital Clínico de la Universidad de Chile, 2002-2011. Rev Chil Obstet Ginecol [revista en Internet]. 2013 [cited 1 Mar 2014] ; 78 (4): [aprox. 11p]. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262013000400009&script=sci_arttext.
16. Herrera García YI, Reyes Ortiz L, Pérez García Y, Hernández García I, Columbié Samón M, Morales Díaz O. Comportamiento de la mortalidad fetal e infantil por malformaciones congénitas. Isla de la Juventud. 2006-2011. REMIJ [revista en Internet]. 2013 [cited 1 Mar 2014] ; 14 (1): [aprox. 16p]. Available from: <http://remij.sld.cu/index.php/remij/article/view/55/117>.
17. Acosta Batista C, Mullings Pérez R. Caracterización de malformaciones congénitas en recién nacidos vivos. Medisur [revista en

- Internet]. 2015 [cited 30 Mar 2016] ; 13 (3): [aprox. 5p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2015000300007.
18. López Valdéz JA, Castro Cóyotl DM, Venegas Vega CA. Nuevas hipótesis embriológicas, genética y epidemiología de la Gastrosquisis. Bol Med Hosp Infant Mex [revista en Internet]. 2011 [cited 1 Mar 2014] ; 68 (3): [aprox. 11p]. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000300010.
19. Carlson BM. Problemas del desarrollo. In: Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 5ta. ed. Madrid: Elsevier; 2014. p. 132-45.
20. Canals CA, Cavada CG, Nazer Herrera J. Factores de riesgo de ocurrencia y gravedad de malformaciones congénitas. Rev Méd Chil [revista en Internet]. 2014 [cited 1 Mar 2015] ; 142 (11): [aprox. 15p]. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014001100010.
21. Río Romero L, Blanco Figueredo N, Rodríguez Domínguez Z. Diagnóstico prenatal de onfalocelo mediante ultrasonografía. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en Internet]. 2014 [cited 27 Jun 2015] ; 40 (2): [aprox. 16p]. Available from: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000200013&lng=es&nrm=iso.
22. Águila S, Breto A, Cabezas E, Delgado JJ, Santisteban S, eds. Diabetes y embarazo. In: Obstetricia y perinatología. Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2013. p. 306-21.
23. Cruz Hernández J, Hernández García P, Grandía Guzmán R. Consideraciones acerca de la diabetes mellitus durante el embarazo. Rev Cubana Endocrinol [revista en Internet]. 2015 [cited 23 Feb 2016] ; 26 (1): [aprox. 21p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532015000100005.
24. Moore KL, Persaud TVN, Torchia M. Embriología Clínica. 9na. ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
25. Cisneros Domínguez G, Bosch Núñez AI. Alcohol, tabaco y malformaciones congénitas labio-alveolo-palatinas. MEDISAN [revista en Internet]. 2014 [cited 20 Mar 2016] ; 18 (9): [aprox. 15p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000900015&lang=es.
26. Varona F, Hechavarria N, Orive NM. Pesquisa de los riesgos preconcepcional y prenatal en mujeres de la provincia de Las Tunas. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en Internet]. 2010 [cited 30 Mar 2016] ; 36 (4): [aprox. 7p]. Available from: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol37_01_11/gin04111.htm.
27. Calzadilla Lara SY, Mora Pacheco N, Melian Savignon C, Alvarez Cuevas R, Hernandez Cortés N. Multiemb. Multimedia sobre efectos de los teratógenos durante el embarazo [Internet]. La Habana: CENCOMED; 2012. [cited 2 Mar 2016] Available from: <http://www.morfovirtual2012.sld.cu/index.php/morfovirtual/2012/paper/viewPaper/252/357>.
28. Barbero P, Liascovich R, Valdez R, Moresco A. Efecto teratogénico del misoprostol: un estudio prospectivo en Argentina. Arch Argent Pediatr [revista en Internet]. 2011 [cited 30 Mar 2016] ; 109 (3): [aprox. 11p]. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752011000300007.
29. González Pérez SF, Pairol Acosta I. Anestésicos y embarazo. Rev Cubana Anestesiol [revista en Internet]. 2015 [cited 22 Mar 2016] ; 15 (1): [aprox. 18p]. Available from: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/scar/vol5/no1/scar12106.pdf>.
30. Silva González GK, Rodríguez Peña Y, Muñoz Callol JL, Carcasés Carcasés E, Romero Portelles LC. Incidencia de los defectos congénitos asociados al uso de medicamentos en Las Tunas. Rev Zoilo Marinello [revista en Internet]. 2015 [cited 30 Mar 2015] ; 40 (5): [aprox. 6p]. Available from: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/articulo/view/61>.