



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

“ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS Y RIESGO PARA
MALFORMACIONES CONGÉNITAS AISLADAS EN UNA MUESTRA
MULTIREGIONAL DE RECIÉN NACIDOS VIVOS MEXICANOS”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

LILIAN MIGUEL CÓRDOVA CARAVEO

TUTOR DE TESIS

DR. OSVALDO MÁXIMO MUTCHINICK BARINGOLTZ

COTUTOR DE TESIS

LIC. LEONORA LUNA MUÑOZ



CD. MX

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Quiero agradecer a todos aquellos que han participado en el RYVEMCE, desde su creación hasta la captura de los datos y corrección de ellos. En especial, me gustaría agradecer a aquellos médicos que realizan el llenado de la ficha técnica. Es un trabajo que implica una enorme motivación hacia la investigación de un grupo de enfermedades frecuentemente ignoradas. No queda de más decirlo, pero sin ellos, trabajos como este jamás podrían realizarse.

Quiero expresar mi gratitud al Dr. Mutchinick, por su enseñanza y aportaciones durante todo el proceso; desde motivarme a embarcar este camino, hasta ayudarme durante mis frecuentes indecisiones.

De igual forma, me gustaría agradecer a Leonora Luna, por tenerme paciencia y por convertir trabajos tediosos en momentos de enseñanza y pláticas amenas.

Por último, me gustaría agradecer a todos aquellos que me apoyaron y distrajeron durante los momentos de ansiedad en mi residencia y la realización de esta tesis. En ocasiones este apoyo era con conversaciones, abrazos, regaños o simplemente compañía (si... estoy hablando de ti Larissa).

Gracias a mis padres y mi hermana por siempre estar a mi lado, apoyarme, guiarme y por escucharme todos los días mientras hablaba en voz alta, a veces de forma incomprensible, para organizar mis ideas.

Resumen

1. Antecedentes: las malformaciones congénitas (MC) son un desafío para la salud pública por su elevada prevalencia y consecuencias a lo largo de la vida. Se han identificado múltiples factores de riesgo asociados a MC aisladas, sin embargo, en la mayoría se desconoce su etiología. Los antecedentes reproductivos adversos son frecuentes en la población general y su asociación con malformaciones congénitas ha sido poco estudiada. El propósito de esta investigación fue responder la pregunta: ¿existe alguna relación entre antecedentes reproductivos de la pareja y el riesgo de malformaciones congénitas en embarazos subsecuentes?

2. Materiales y métodos: estudio descriptivo, de casos y controles. La investigación se realizó utilizando la base de datos del Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE). Se incluyeron 5,524 recién nacidos vivos (NV) productos de madres multigestas, que presentaron una de 14 MC o una cromosomopatía, seleccionadas por su mayor frecuencia. Como grupo de comparación se seleccionaron 5,193 controles pareados en conjunto. Se compararon cinco variables reproductivas entre casos y controles: gravidez, espaciamiento entre gestaciones, subfertilidad, antecedente de abortos espontáneos (AE) y pérdidas fetales (PF) previas. Solo se consideraron los antecedentes de la misma pareja reproductiva. Se realizó un análisis bivariado, seguido de una regresión logística múltiple (RLM) ajustada para variables de confusión.

3. Resultados: se observó diferencia estadísticamente significativa (DES) con un mayor número de gestaciones, espina bífida (EB) RM1.33(1.06-1.68) y atresia anal (AA) RM1.71(1.09-2.68). Se mostró asociación con un espaciamiento promedio menor entre gestaciones y anencefalia RM0.82(0.71-0.95). El número de AE previos reveló asociación con EB RM1.20(1.06-1.37), gastrosquisis RM2.08(1.42-3.03), anomalía por reducción de miembros (ARM) RM1.23(1.01-1.50) e hidrocefalia RM1.37(1.10-1.70). En PF previas se encontró asociación con anencefalia RM2.28(1.41-3.69), EB RM1.49(1.04-2.13) e hipospadias RM1.90(1.07-3.35). El antecedente de dificultad materna para concebir (DMPC) exhibió asociación con hipospadias RM2.03(1.18-3.50) y microtia RM1.84(1.06-2.52).

4. Conclusión: los antecedentes reproductivos adversos analizados, considerando a la pareja como binomio reproductivo, representan indicadores de riesgo para diferentes MC en embarazos subsecuentes. La evaluación de estos antecedentes en la pareja reproductiva puede beneficiar el asesoramiento genético y favorecer la prevención en futuros embarazos de determinadas MC como las descritas. Como parte de la prevención, se recomienda en cualquier pareja la planeación de los embarazos, y más aún, si existen antecedentes reproductivos como los analizados. Asimismo, se recomienda un examen minucioso de todo recién nacido vivo, producto de parejas con estos antecedentes, para descartar la presencia de MC mayores y menores, internas y externas en todos los recién NV y nacidos muertos (NM).

Abreviaciones

AA	Atresia anal
AE	Aborto espontáneo
AP	Apéndice preauricular
ARM	Anomalía por reducción de miembros
ATRE	Atresia esofágica
DCTN	Defectos en el cierre del tubo neural
DES	Diferencia estadísticamente significativa
DMPC	Dificultad materna para concebir
EB	Espina bífida
EUA	Estados Unidos de América
IC	Intervalos de confianza
ICBDSR	International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research
LH c/s PH	Labio hendido con/sin paladar hendido
MC	Malformación congénita
NM	Nacidos muertos
NV	Nacidos vivos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PF	Pérdida fetal
PH	Paladar hendido
RLM	Regresión logística múltiple
RM	Razón de momios
RYVEMCE	Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas
SD	Síndrome de Down

Índice

1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 DEFINICIÓN.....	9
1.2 PREVALENCIA E INCIDENCIA.....	9
1.3 ETIOLOGÍA.....	9
1.4 CLASIFICACIÓN.....	10
1.5 IMPACTO MÉDICO, SOCIAL Y ECONÓMICO.....	12
1.6 PROGRAMAS DE VIGILANCIA Y REGISTRO.....	12
2. ANTECEDENTES	14
2.1 GRAVIDEZ.....	14
2.2 ESPACIAMIENTO E INTERVALOS ENTRE GESTACIONES.....	15
2.2.1 Intervalos cortos.....	15
2.2.2 Intervalos largos.....	18
2.3 ABORTOS ESPONTÁNEOS.....	19
2.4 PÉRDIDAS FETALES.....	20
2.5 SUBFERTILIDAD.....	21
3. JUSTIFICACIÓN Y PREGUNTA DEL ESTUDIO	23
4. HIPÓTESIS	24
5. OBJETIVO GENERAL	24
5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
6. MATERIAL Y MÉTODOS	25
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	25
6.2 RECOLECCIÓN DE DATOS Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	25
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	25
6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	28
6.5 DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE MUESTRA.....	28
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
7.1 VARIABLES.....	30
7.1.1 Variables independientes (predictoras).....	30
7.1.2 Variable dependiente (desenlace).....	31
7.1.3 Variables confusoras.....	31
7.2 PRUEBAS ESTADÍSTICAS.....	32
8. RESULTADOS	33
8.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y BIVARIADO.....	33
8.1.1 Edades parentales.....	33
8.1.2 Factores asociados a nivel socioeconómico.....	33
8.1.3 Consanguinidad.....	37
8.1.4 Dificultad para la concepción.....	37
8.1.5 Diabetes materna.....	37
8.1.6 Factores asociados a infecciones por microorganismos (influenza/gripe y consumo de antibióticos).....	38
8.1.7 Espaciamento promedio entre gestaciones.....	38
8.1.8 Gravidéz.....	38
8.1.9 Antecedente de abortos espontáneos.....	39
8.1.10 Antecedente de pérdidas fetales.....	39

8.1.11 Número total de desenlaces adversos previos (abortos espontáneos y pérdidas fetales)	39
8.2 ANÁLISIS POR GRUPO DE GESTACIÓN	42
8.2.1 Escolaridad materna	42
8.2.2 Escolaridad paterna	44
8.2.3 Exposición paterna periconcepcional	44
8.2.4 Consanguinidad	44
8.2.5 Dificultad para concebir	44
8.2.6 Diabetes materna	46
8.2.7 Factores asociados a infecciones por microorganismos (influenza/gripe y consumo de antibióticos)	46
8.3 REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE	46
8.3.1 Anencefalia	46
8.3.2 Encefalocele	48
8.3.3 Espina bífida	48
8.3.4 Labio hendido c/s paladar hendido	48
8.3.5 Paladar hendido	49
8.3.6 Gastrosquisis	49
8.3.7 Hipospadias	49
8.3.8 Atresia esofágica	51
8.3.9 Atresia anal	51
8.3.10 Polidactilia	51
8.3.11 Anomalía por reducción de miembros	51
8.3.12 Microtia	51
8.3.13 Hidrocefalia	53
8.3.14 Apéndice preauricular	53
8.3.15 Síndrome de Down	53
8.4 COMPARACIÓN DE ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS: MALFORMACIÓN VS. MALFORMACIÓN	54
8.4.1 Gravidéz	54
8.4.2 Espaciamiento promedio entre gestaciones	56
8.4.3 Abortos espontáneos previos	56
8.4.4 Antecedente de pérdidas fetales	58
8.4.5 Dificultad para la concepción	58
9. DISCUSIÓN	62
9.1 GRAVIDEZ Y ESPACIAMIENTO	62
9.2 ABORTOS ESPONTÁNEOS Y PÉRDIDAS FETALES	64
9.3 DIFICULTAD PARA CONCEBIR	66
9.4 FORTALEZAS Y LIMITACIONES	67
10. CONCLUSIONES	69
11. REFERENCIAS	71
12. ANEXOS	80

Índice de tablas

TABLA 1 Causas de malformaciones congénitas en recién nacidos vivos	11
TABLA 2 Definiciones de las malformaciones congénitas y cromosopatía incluidas en el estudio.....	26
TABLA 3 Descripción de variables independientes consideradas en el estudio...	30
TABLA 4 Descripción de variables confusoras consideradas en el estudio.	31
TABLA 5 Características de los casos y controles (anencefalia, encefalocele, espina bífida, labio hendido con/sin paladar hendido, paladar hendido).....	34
TABLA 6 Características de los casos y controles (gastrosquisis, hipospadias, atresia esófago, atresia anal, polidactilia)	35
TABLA 7 Características de los casos (anomalía por reducción de miembros, microtia, hidrocefalia, apéndice preauricular, síndrome de Down).....	36
TABLA 8 Frecuencia, media y resultados de la comparación entre casos y controles del número total de abortos espontáneos	40
TABLA 9 Frecuencia, media y resultados de la comparación entre casos y controles del número total de pérdidas fetales	41
TABLA 10 Resultados del análisis en los diferentes grupos de estudio, estratificados por número de gestaciones (escolaridad materna, escolaridad paterna, exposición paterna periconcepcional, consanguinidad)	43
TABLA 11 Resultados del análisis en los diferentes grupos de estudio, estratificados por número de gestaciones (dificultad para concebir, diabetes materna, influenza/gripe, consumo de antibióticos)	45
TABLA 12 Resultados del análisis bivariado y de regresión logística múltiple. (anencefalia, encefalocele, espina bífida, labio hendido con/sin paladar hendido, paladar hendido)	47
TABLA 13 Resultados del análisis bivariado y de regresión logística múltiple. (gastrosquisis, hipospadias, atresia esofágica, atresia anal, polidactilia).....	50
TABLA 14 Resultados del análisis bivariado y de regresión logística múltiple. (anomalía por reducción de miembros, microtia, hidrocefalia, apéndice preauricular, síndrome de Down)	52
TABLA 15 Resultados de la comparación de gravidez entre los diferentes grupos de estudio.....	55

TABLA 16 Resultados de la comparación de espaciamiento promedio entre gestaciones entre los diferentes grupos de estudio	57
TABLA 17 Resultados de la comparación del total de AE previos entre los diferentes grupos de estudio.....	59
TABLA 18 Resultados de la comparación del total de pérdidas fetales previas entre los diferentes grupos de estudio.....	60
TABLA 19 Resultados de la comparación de dificultad materna para concebir entre los diferentes grupos de estudio.....	61

Índice de figuras

FIGURA 1 Diagrama de flujo: proceso de selección de la muestra (casos y controles).....	29
FIGURA 2 Resumen de los principales hallazgos estadísticamente significativos en los antecedentes reproductivos de relevancia.....	63

1. Introducción

El desarrollo embrionario y fetal es resultado de una serie de eventos ordenados y regulados de tres formas: espacial, jerárquica y temporal. Inicialmente, el desarrollo y crecimiento se realiza en un campo primario y con el tiempo, ocurre un proceso de diferenciación irreversible. El campo primario se transforma en regiones más especializadas y permite a la estructura asumir su morfología y orientación con respecto a otras regiones.^{1,2}

1.1 Definición

Las malformaciones congénitas son cualquier anomalía estructural o funcional ocasionada por un defecto en el desarrollo embrionario. Pueden afectar morfológicamente la estructura o número de un tejido, órgano, o región corporal específica.³ Las consecuencias de las MC se hacen evidentes en el bienestar físico, intelectual o social del individuo.⁴

1.2 Prevalencia e incidencia

La incidencia de las MC en NV es de 2 al 3%.³ Ocurren aproximadamente en 1 de cada 33 nacimientos.⁵ En NM la prevalencia de MC aumenta hasta el 15 al 20% y alcanza hasta el 19% en AE.^{6,7}

Existen variaciones en los reportes de prevalencia al nacimiento de MC. Esto se debe a diferentes motivos que se describen a continuación: la población y etnia del grupo estudiado; el sistema de detección y registro poblacional utilizado; y la inclusión de malformaciones mayores o menores, internas o externas en el estudio.⁸

Una malformación puede no ser evidente al nacimiento y manifestarse a cualquier edad; esto dependerá del grado de impacto fisiológico en el periodo prenatal. La prevalencia reportada por un registro poblacional dependerá del tiempo de vida extrauterina en el que se detecten las malformaciones y los métodos utilizados. Por ejemplo, en el Registro de Malformaciones Congénitas de Hungría, se identificaron aproximadamente el 60% de los malformados en el primer mes de vida extrauterina y 80% en los primeros 3 meses.⁹

1.3 Etiología

Cualquier estructura anatómica en desarrollo es susceptible de un evento adverso; dentro de estos se engloban los errores que ocurren durante el periodo embrionario o fetal y culminen en la presencia de defectos al nacimiento. Se incluyen como

causantes las alteraciones funcionales como los errores hereditarios del metabolismo y anomalías cromosómicas, entre otros.³

El desarrollo anormal y sus consecuencias se encuentran directamente asociadas al evento desencadenante y tiempo en el que ocurre la exposición. La gran mayoría suceden en una ventana de tiempo delimitada, entre la segunda y octava semana posterior a la fertilización. Este periodo es crucial, puesto que se establecen los cimientos para la embriogénesis y la formación de las estructuras corporales.¹⁰

Se puede determinar la etiología de las MC en aproximadamente el 50% de los NV malformados;³ esta cifra puede variar dependiendo de la población analizada. En algunos países se ha podido identificar la etiología en 1 de cada 5 malformados, mientras que en otros no fue posible en el 79.8%.⁴ Aquellos clasificados como idiopáticos probablemente son ocasionados por interacciones entre los perfiles genéticos del trinomio, y factores epidemiológicos previos, durante y posterior a la concepción.³

En las MC con etiología conocida el 15-25% corresponden a causas genéticas; aproximadamente la mitad representa alteraciones cromosómicas y un 2-10% se han asociado a enfermedades monogénicas.³

Un 8-12% se atribuye al ambiente; estos son eventos esporádicos con baja probabilidad de recurrencia si cesa la interacción entre exposición y susceptibilidad. En los factores ambientales se incluyen enfermedades maternas, factores uterinos/placentarios y teratógenos.³ Los teratógenos se definen como agentes con el potencial de inducir anomalías estructurales y aumentar la incidencia de un defecto en la población; cuando ocurren en individuos susceptibles durante periodos, duración y dosis específicas.¹¹

Por último, se le asigna una etiología multifactorial no definida al 20-25% en donde colaboran los factores genéticos y ambientales en conjunto.^{3,12} Las diferentes etiologías de las MC y sus correspondientes porcentajes se resumen en la **Tabla 1**.

1.4 Clasificación

Las malformaciones pueden clasificarse por su proceso patogénico causante en disrupciones, deformaciones y displasias. Las disrupciones ocurren cuando una estructura se ve dañada y de no ser por este insulto el desarrollo hubiera sido normal. Las deformaciones se deben a fuerzas mecánicas intrínsecas o extrínsecas que alteran la formación de la estructura. Finalmente, las displasias son ocasionadas por una estructura celular o tisular desorganizada subyacente.^{3,13-16}

Con base en las consecuencias médicas se clasifican en mayores y menores. Las malformaciones mayores limitan en grado considerable la función de las estructuras involucradas, con consecuencias médicas y sociales-adaptativas;^{3,14} por ejemplo, requieren tratamiento quirúrgico o ponen en riesgo la vida del individuo.

Tabla 1. Causas de las MC en recién nacidos vivos.

Causa	General %	Aislada %	Múltiple %
Genética	15-25	9-10	35-36
Cromosómica	10-15	6-7	24-25
Monogénica	2-10	2-3	10-11
Multifactorial	20-25	-	-
Ambiental	8-12	<0.5	3
Enfermedades maternas	6-8	-	-
Uterina/placentaria	2-3	-	-
Drogas/químicos	0.5-1	0.05	0.05
Embarazos gemelares (múltiples)	0.5-1	-	-
Desconocida	40-60	85.2	10.5%

Adaptada de Stevenson, *et al.* (2005) y Feldkamp, *et al.* (2017).

Las malformaciones graves son más prevalentes en embriones tempranos (10-15%) y la mayoría terminan en AE.¹⁰ Se consideran letales si ocasionan la muerte en más del 50% de los casos.^{6,9}

Los defectos menores son alteraciones relativamente frecuentes, se encuentran en aproximadamente el 4% de la población,^{14,15} aunque se ha descrito que al menos el 15% de los recién NV tienen 1 o más MC menores.³ Las consecuencias de los defectos menores son mínimas: afectan de forma leve el fenotipo, son de fácil reparación quirúrgica, y respetan la función de la estructura involucrada. Existe una variación importante entre etnias y razas, por lo que no hay una distinción clara entre variaciones normales poblacionales y malformaciones menores. La presencia de malformaciones menores puede ser indicativa de la coexistencia con otras malformaciones estructurales; aquellos recién NV sin malformaciones menores tienen 1% de riesgo de malformaciones mayores coexistentes, mientras que en la presencia de 3 o más MC menores existe un riesgo de 20%.³

Por sus características clínicas, se pueden clasificar en malformaciones aisladas y múltiples. Las aisladas son aquellas que involucran una estructura, órgano o región corporal, con o sin un defecto menor asociado. Múltiples se refiere a dos o más malformaciones mayores no relacionadas; se dividen en sindrómicas y no sindrómicas. Síndrome se define como un grupo de características vistas en

conjunto en múltiples individuos con una etiología en común; implica que se ha realizado un diagnóstico específico y se conocen los riesgos de recurrencia e historia natural. Las MC múltiples no sindrómicas son aquellas que no tienen un patrón etiológico identificable, con presentación probablemente esporádica.^{3,13,14,16}

Las secuencias se definen como un patrón de anomalías que ocurren como consecuencia de una alteración primaria única o un mismo factor mecánico. Algunos autores las consideran como malformaciones múltiples,^{3,13,14,16} sin embargo, en registros poblacionales se recomienda se codifique únicamente el defecto primario y como uno aislado.^{17,18}

1.5 Impacto médico, social y económico

Las MC son un problema importante de salud pública mundial y una causa significativa de morbilidad. En países desarrollados se considera la principal causa de muerte en el primer año de vida. De aquellos que sobreviven cada año un estimado de 3.2 millones puede tener una discapacidad de por vida.⁸ En México ocupan el segundo lugar de mortalidad en menores de un año (32.8%).¹⁹ El costo del tratamiento de las MC es elevado, por ejemplo, en Estados Unidos de América (EUA) se estimó un costo de 2.6 billones de dólares en el año 2004, sin considerar el efecto indirecto social a largo plazo.²⁰

Por otro lado, tener un hijo con una malformación congénita produce un corte biográfico en la historia de la pareja. Implica el inicio con prontitud de una evaluación multidisciplinaria; se asocia a miedos y preocupaciones sobre la recurrencia en embarazos futuros, o las repercusiones que pudieran encontrarse a largo plazo.

1.6 Programas de vigilancia y registro

Las MC pueden ser vigiladas y estudiadas con metodologías e investigaciones epidemiológicas. Los registros regionales, nacionales o internacionales, son utilizados para identificar nuevos teratógenos y factores de riesgo que pudieran aumentar la prevalencia de MC. El propósito de estos programas es la prevención y planeación de tamizajes, así como medidas diagnósticas y de tratamiento para las MC en el futuro.

El Instituto Internacional para la Vigilancia e Investigación de Defectos de Nacimiento o ICBDSR por sus siglas en inglés (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research), fue fundado en 1974. Es una organización internacional voluntaria, no lucrativa, que une distintos programas de vigilancia e investigación globales con alrededor de 42 miembros de diferentes regiones.²¹

El Registro Y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE), es un estudio colaborativo en población mexicana, en donde

participan voluntariamente una serie de establecimientos hospitalarios de distintas regiones de la República Mexicana. Fue fundado en 1977 y forma parte de la ICBDSR desde 1980.²²

2. Antecedentes

2.1 Gravidéz

La gravidéz y paridad en ocasiones son utilizados de forma indistinta, sin embargo, en este trabajo se definió gravidéz como el número de embarazos que alcanzan una edad gestacional de 20 semanas, sin importar el desenlace.²³⁻²⁶ Primigestas se definen como aquellas que han tenido un embarazo, y multigestas a aquellas con dos o más embarazos.²⁴

La gravidéz se ha asociado a múltiples características maternas y familiares. Por ejemplo, se ha reportado una interacción entre una gravidéz mayor a cuatro con un nivel socioeconómico bajo,²⁷ consumo de drogas e ingesta inadecuada de ácido fólico preconcepcional.^{28,29} Asimismo, se ha asociado la gravidéz con algunas MC, como las malformaciones cardíacas,³⁰ hendiduras faciales,^{27,31,32} y defectos en el cierre del tubo neural (DCTN).^{33,34}

Los estudios que analizan la gravidéz son heterogéneos y una variable de confusión reportada constantemente es la edad materna y paterna. Las madres de mayor edad se encuentran expuestas a un periodo mayor de infecciones y toxinas ambientales; ambos factores de riesgo asociados a MC.³ Por otro lado, la edad paterna avanzada pudiera interferir por medio de un aumento en la tasa de mutaciones asociadas a ciertos defectos; este mecanismo se ha reportado previamente en ciertas enfermedades monogénicas.³⁵ No obstante, algunos autores proponen que el efecto sobre las MC es independiente de las edades parentales,^{31,33,34,37} entre ellos, Clementi, *et al.* (1999) reportaron que la gravidéz actúa de forma independiente a la edad materna, al estudiar la prevalencia de síndrome de Down (SD) y comparar grupos de madres primíparas y multíparas de la misma edad.³⁶

La paridad o gravidéz pudieran reflejar una asociación indirecta entre estas variables y otras características de la pareja. Por ejemplo, existen diferencias en las influencias ambientales y sociales entre mujeres, que determinan la capacidad de tener acceso e interpretar información relacionada a la salud; como un seguimiento prenatal y diagnósticos.^{27,30,31,36,37} Se ha propuesto que una planeación familiar adecuada que tenga como consecuencia una reducción en el tamaño de las familias, puede contribuir en forma secundaria a la disminución en la prevalencia de MC.³⁰

2.2 Espaciamiento e intervalos entre gestaciones

En la literatura el tiempo que ocurre entre gestaciones se ha analizado de dos formas diferentes: como un intervalo intergenésico, definido como el tiempo entre la terminación de un embarazo y la concepción subsecuente;³⁸ y como intervalo interdesenlace, definido como el tiempo entre la fecha del desenlace del embarazo índice y el desenlace del embarazo previo.^{39,40}

2.2.1 Intervalos cortos

La mayoría de los estudios definen a los intervalos cortos como periodos intergenésicos menores a 12 meses. Algunos han considerado este periodo como un marcador independiente de riesgo para tener un hijo con un desenlace adverso; como AE, PF, nacimientos pretérmino, bajo peso al nacimiento, MC y muerte neonatal temprana.⁴¹⁻⁴⁵ Kozuki *et al.* (2013) describieron un efecto dosis-dependiente, en donde la magnitud del riesgo aumenta conforme los intervalos se acortan.⁴²

Una ramificación de este análisis ha estudiado los intervalos cortos seguidos de desenlaces de productos no vivos, como AE, inducidos y PF. Por ejemplo, Conde-Agudelo *et al.* (2005) reportaron que un intervalo intergenésico postaborto menor a seis meses se encuentra independientemente asociado a un aumento en el riesgo materno de anemia, ruptura prematura de membranas, bajo peso al nacimiento, muy bajo peso al nacimiento y parto pretérmino.⁴³ De igual manera, después de una PF los intervalos interdesenlace menores o iguales a 14 meses, se asociaron a un aumento del riesgo de un AE o de recurrencia de la PF.³⁹

Uno de los desenlaces adversos menos explorados en la literatura, es la asociación entre periodos intergenésicos cortos y MC. Algunos artículos refieren una asociación entre intervalos menores a seis meses y DCTN a pesar de haber tenido un RNV en el embarazo previo,⁴⁶ mientras que otros artículos solo han encontrado esta asociación si el desenlace previo fue un aborto.⁴⁷

Un factor que se debe tomar en cuenta en la evaluación de intervalos cortos es la edad materna.⁴⁴ En los EUA se reportó en mujeres de 35 años o mayores, que más del 20% tenían intervalos intergenésicos menores a 12 meses.⁴⁸ De igual forma, las mujeres con un primer hijo a edades mayores o iguales a 30 años tienen más embarazos planeados e intervalos intergenésicos más cortos en comparación con mujeres que tuvieron hijos a edades menores.^{49,50}

Existen diferentes hipótesis sobre la asociación entre intervalos cortos y desenlaces adversos al nacimiento. Una de estas sugiere la posible existencia de material residual trofoblástico remanente del embarazo anterior al recién nacido

malformado que interviene en el desarrollo fetal del siguiente embarazo. Se cree que este material es más probable se encuentre después de AE, lo que pudiera explicar porque en algunos estudios se observa una asociación entre intervalos cortos posteriores a este desenlace.^{43,46}

De igual forma, se ha sugerido remover quirúrgicamente el tejido fetal en AE o inducidos, ocasiona un daño en el endometrio y la cavidad uterina. Este daño pudiera asociarse al aumento en el riesgo de complicaciones asociadas a la placenta en los embarazos posteriores.⁵¹ No obstante, Conde-Agudelo *et al.* (2005) contradicen esta hipótesis dado que no encontraron una asociación entre el intervalo intergenésico posterior a un aborto y sangrados en el tercer trimestre por alteraciones placentarias, como placenta previa o hemorragia postparto.⁴³

Algunos autores proponen como posible explicación, una alteración en la expresión de proteínas asociadas a la contracción; como receptores unidos a proteína G. En dicho mecanismo, después de un intervalo corto existe una ausencia de regresión de estas proteínas a concentraciones observadas previas al embarazo, lo que predispone a partos pretérminos en el embarazo subsecuente.⁵²

Asimismo, se cree que la transmisión vertical de una infección es un mecanismo predisponente. En esta hipótesis, se considera que los intervalos cortos limitan el tiempo de recuperación antes de la siguiente concepción; por lo que la madre actúa como un reservorio de enfermedad latente en un sitio en donde el feto recién concebido puede ser infectado.³⁹ Fowler *et al.* (2004) evaluaron la seroconversión de citomegalovirus en mujeres con un intervalo interdesenlace igual o menor a 24 meses e intervalos mayores a 24 meses, y encontró un riesgo casi cuatro veces mayor de tener un hijo con infección congénita por citomegalovirus en aquellas con el intervalo más corto.⁵³

El embarazo y la subsecuente lactancia puede ocasionar depleción de proteínas, energía y reservas de micronutrientes.^{54,44} Algunos autores han identificado el denominado “síndrome de depleción nutricional materna” como un potencial mecanismo patológico en los intervalos cortos.^{39,52} Conde-Agudelo *et al.* (2012) observaron en su cohorte suficiente evidencia para sospechar que las mujeres en los primeros 3-4 meses postparto tienen deficiencia de folatos.⁵⁵ De igual forma, se ha reportado una cuenta promedio de eritrocitos y niveles séricos de ácido fólico menores en mujeres con intervalos cortos.⁵⁶

Previamente, se ha asociado la depleción de las reservas nutricionales como el folato, con un aumento en el riesgo de AE, PF, retraso en el crecimiento intrauterino, partos pretérminos y MC como DCTN.⁵⁷⁻⁶⁴ Se cree que el intervalo corto no permite un periodo de recuperación y repleción antes de la siguiente gestación y predispone a los riesgos previamente mencionados.^{39,57,58,65} No obstante, Smith *et al.* (2003) no

observaron una asociación entre el intervalo intergenésico corto y restricción en el crecimiento; lo que sugiere que este mecanismo es poco probable que actúe como único factor causante de desenlaces adversos.⁵² Se ha sugerido que el efecto de la depleción nutricional solo juega un papel cuando se encuentra acompañado del efecto acumulativo de tener múltiples hijos, o múltiples hijos con intervalos cortos, y por ende actúa como un indicador de mecanismos no biológicos.⁴²

Los desenlaces adversos al nacimiento son influenciados por etnicidad, inmigración y confusores ambientales que son difíciles de evaluar en su totalidad. Se ha propuesto que la estimación del riesgo de desenlaces adversos se relacione a áreas geográficas y poblaciones específicas. Por ejemplo, en un estudio realizado en población árabe, se consideró la elevada prevalencia de matrimonios arreglados intrafamiliares como un factor que puede influenciar la tasa elevada de MC.⁴⁴

Algunos autores han sugerido que la asociación entre intervalos cortos y el mayor riesgo de complicaciones en el producto pudiera deberse a una mayor prevalencia de embarazos no planeados. Uno de los factores asociados a una deficiente planeación es el abuso que experimentan algunas mujeres en sus relaciones interpersonales.^{66,67} La violencia causada por la pareja íntima se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la violencia emocional, física o sexual llevada a cabo por una pareja actual o previa.⁶⁸ Hasta un 36% de las mujeres en un metaanálisis experimentaron algún tipo de abuso por su pareja íntima. Esta violencia se asocia con una disminución en el uso de métodos de planificación familiar, un aumento de 26% en la probabilidad de tener un embarazo no planeado, y una disminución de los intervalos intergenésicos.⁶⁹ Se cree que esto se debe a un control subyacente de la pareja y coerción sobre la fertilidad y capacidad reproductiva de la madre, que puede manifestarse de diferentes formas; en la capacidad de negociar prácticas sexuales seguras, sabotaje hacia métodos de planificación familiar, presión para embarazarse, o presión para determinar el desenlace de un embarazo.⁷⁰⁻⁷²

Por último, pudiera ser que la asociación entre intervalos cortos y desenlaces adversos es un “fenómeno de reemplazo”. El desenlace previo adverso puede desencadenar un intervalo corto, por lo que una tendencia a desenlaces previos adversos puede aumentar el efecto estimado de los intervalos cortos. Se ha observado que la duración del intervalo se encuentra asociada al estado de supervivencia del nacido previo, ya que un intervalo menor a 18 meses ocurrió en el 23% de las parejas que habían tenido un producto no vivo, en comparación con un 3% cuando el producto era un nacido vivo.⁷³ En otro estudio, aproximadamente el 10% de las mujeres con un intervalo igual o menor a seis meses tuvieron un hijo que falleció en la etapa perinatal, en comparación con 1% en las mujeres con un

intervalo de 18 a 23 meses.⁵² En conclusión, los intervalos pudieran ser un producto del desenlace adverso, no una causa de estos.^{42,44,46,52}

El 60% de las mujeres en América Latina tienen un intervalo intergenésico menor a tres años.⁴⁵ La OMS recomienda un intervalo intergenésico posterior a un recién NV mínimo de 24 meses, que equivale a un intervalo interdesenlace de 33 meses. Con la evidencia disponible hasta el 2007, la OMS recomendó esperar un mínimo de seis meses después de un aborto para concebir nuevamente;⁷⁴ esta última recomendación se realizó basándose en dos estudios principalmente.^{43,75} A pesar de estas recomendaciones, algunos autores difieren y sugieren intervalos menores a los previamente establecidos para mujeres de todas las edades,^{43,48,76} lo que orienta a la necesidad de más estudios en diferentes poblaciones para homogeneizar la recomendación.

Algunos autores están en desacuerdo con las asociaciones previamente descritas y creen que una intervención de salud pública que aumente el intervalo no mejorará los desenlaces al nacimiento.^{59,76-79} Por ejemplo, un metaanálisis encontró que intervalos intergenésicos menores a seis meses después de un aborto, se asocian a menores riesgos de un aborto y parto pretérmino y aumentan las probabilidades de tener NV subsecuentes.⁷⁶

2.2.2 Intervalos largos

Los intervalos intergenésicos mayores a 59 meses e interdesenlace largos se han asociado a su vez a desenlaces adversos como parto pretérmino, talla y peso bajos al nacimiento y mortalidad infantil.^{42,43,66,80} Nonyane *et.al.* (2019) observaron que el riesgo de PF después de una muerte neonatal adopta una tendencia en forma de “U”, en donde el riesgo disminuye hasta 27 meses y aumenta después de 72 meses.³⁹

Algunos autores creen que la asociación entre periodos largos y muerte fetal o neonatal temprana, puede explicarse por el aumento en la incidencia o la coexistencia de otras complicaciones maternas como infertilidad, hipertensión y diabetes.⁴⁴ Sin embargo, en algunos estudios estos efectos fueron independientes de la edad materna,³⁹ por ejemplo, periodos mayores a 72 meses se asociaron a preeclampsia independientemente de la edad materna pero no a otros desenlaces maternos o del producto.⁴⁵

Se debe establecer una recomendación sobre el intervalo intergenésico máximo, dado que las mujeres de edades maternas mayores deben contraponer los riesgos asociados a edad materna avanzada e intervalos intergenésicos mayores, incluyendo abortos, infertilidad y anomalías cromosómicas;⁷⁶ contra los riesgos asociados a intervalos intergenésicos cortos.⁴⁸

La habilidad de las mujeres para tomar decisiones sobre sus vidas reproductivas es central para el desarrollo personal y familiar en diferentes ámbitos, como el educacional, económico y de salud. Recomendar un espaciamiento óptimo entre embarazos como una intervención de salud pública representa una forma de mejorar los desenlaces perinatales de forma fácil, accesible y económicamente sustentable.⁴⁴

2.3 Abortos espontáneos

El AE se define como la interrupción espontánea del embarazo, previo a la viabilidad del producto, es decir, antes de las 20 semanas de gestación o con un peso <500 gramos.²⁴

A partir de 14 semanas el riesgo acumulado de AE es de 10 por cada 1000 mujeres-semanas;⁴⁷ algunos estudios han encontrado tasas de AE hasta de 31%. Tiene una incidencia inversamente proporcional a las semanas de gestación, ya que el 80% ocurre en el primer trimestre.^{24,81}

En la etiología del AE se describen factores fetales, de los cuales en más de la mitad (61%) se encuentran como causantes las alteraciones cromosómicas.⁸² Por otro lado, los abortos euploides ocurren de forma más tardía y su etiología ha sido menos estudiada; se han asociado factores maternos como infecciones, diabetes mellitus mal controlada, obesidad, bajo peso materno, enfermedad tiroidea y enfermedades autoinmunes, entre otras.²⁴ El riesgo de AE puede incrementar con el uso crónico y excesivo de sustancias con efectos teratogénicos conocidos,²⁴ entre ellos, se han asociado los factores ocupacionales y ambientales como óxido nitroso, rayos X, fármacos antineoplásicos y químicos utilizados en la industria agropecuaria.^{83,84} Por último, una edad paterna avanzada se ha asociado a infertilidad y abortos; con un aumento en las alteraciones cromosómicas en la espermatogénesis como posible mecanismo causante.^{86,87}

Existe un riesgo elevado para desenlaces adversos cuando el embarazo índice es precedido de un AE;^{39,54} uno de estos desenlaces es un aborto subsecuente. Se ha observado que el riesgo de recurrencia de un AE es similar, ya sea después de dos o tres pérdidas previas del embarazo,^{87,88} por lo que se define a la pérdida habitual del embarazo como dos o más embarazos fallidos confirmados por examen ecográfico o histopatológico.^{89,90} Aproximadamente el 1% de las parejas fértiles se ven afectadas por esto,²⁴ sin embargo, las posibilidades de un embarazo exitoso incluso después de 5 pérdidas son mayores al 50%.⁸⁷

La etiología de la pérdida habitual del embarazo es desconocida en alrededor del 40-50% de los casos.⁹¹ En aquellos con etiología conocida, las enfermedades autoinmunes son una importante causa, así como, las anomalías estructurales del

tracto genital femenino (15%), factores endócrinos (8-12%) y anomalías cromosómicas parentales (2-4%).⁹²⁻⁹⁴

El riesgo de abortos incrementa con la edad materna. Algunos autores creen que esta asociación se debe a una relación entre una calidad o reserva ovárica disminuida y factores moleculares en común, que contribuyen a esta reserva y actúan en el desarrollo embrionario.⁹⁵⁻⁹⁷

El antecedente de un aborto previo se ha estudiado en relación con el riesgo de MC en el embarazo subsecuente. Se ha encontrado que las madres de malformados tienen al menos un aborto previo con mayor frecuencia que madres de controles no malformados.⁹⁸ Asimismo, Khoury, *et al.* (1993) estimó un riesgo de 2.5% para infantes con madres sin historia de abortos previos y un aumento a 4.2% para infantes de mujeres con tres o más abortos.⁹⁹ Se ha sugerido que el aborto enmascara un defecto en la concepción (que culminó en un aborto) y posteriormente, el defecto recurrió en el nacido vivo.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Otros autores atribuyen estos hallazgos a un mecanismo de disrupción vascular en común entre abortos y MC, e inclusive sugieren el tamizaje de trombofilias en madres con antecedente de hijos malformados previos.⁴²

Los mecanismos específicos pueden dilucidarse si se encuentra esta asociación en un patrón de malformaciones específicas.⁹⁹ En un estudio sobre defectos blastogénicos (aquellos que se producen o inducen en las primeras 4 semanas de la gestación) se observó una mayor proporción de AE en madres con hijos malformados en comparación con madres de controles no malformados.⁹⁸

Se ha encontrado esta asociación en algunas MC como hipospadias, gastrosquisis, onfalocelo y pie equino varo.⁴⁷ En 25.1% de infantes con DCTN se encontró un antecedente de AE anterior al recién NV.³³ Asimismo, en ciertos análisis se observó un comportamiento dosis-efecto para malformaciones específicas.⁴⁷ Por otro lado, para algunas malformaciones como DCTN y labio hendido c/s paladar hendido (LH c/s PH) algunos autores han reportado de forma paradójica a los abortos previos como un factor protector para la malformación en el embarazo subsecuente.^{34,46}

2.4 Pérdidas fetales

Las definiciones de PF varían dependiendo de la bibliografía revisada,¹⁰¹ en este trabajo se define como la muerte antes de la expulsión completa o extracción de un producto de la concepción mayor a 20 semanas de gestación o con un peso mayor a 500 gramos, que no corresponda a una interrupción provocada del embarazo.²⁴

Se identifica una causa probable en el 76% de los casos,²⁴ entre ellas se encuentran las complicaciones obstétricas (29%), las anomalías placentarias (24%),

las malformaciones fetales (14%), infecciones (13%), y enfermedades maternas (17%).¹⁰²

Se han evaluado diferentes factores de riesgo asociados a muerte fetal, como edad materna avanzada, tabaquismo, diabetes pregestacional, hipertensión crónica, obesidad y nuliparidad. Los desenlaces adversos en embarazos previos, como nacimientos prematuros, restricción en el crecimiento intrauterino o PF previas también han visto que contribuyen a estos riesgos.¹⁰²

Pocos estudios han evaluado el antecedente de PF previas y desenlaces adversos. En un estudio se asoció con un riesgo de recurrencia cinco veces mayor.¹⁰³ De igual forma, se ha encontrado que aquellas madres con una muerte fetal previa debida a eventos vasculares de la placenta, tienen un mayor riesgo de resultados perinatales adversos posteriores.¹⁰⁴

Los eventos adversos como MC han sido menos explorados. En algunos artículos se ha visto que los antecedentes de PF y muertes neonatales son particularmente comunes en el embarazo anterior a los NV con EB.¹⁰⁵ Sin embargo, las PF continúan siendo uno de los desenlaces obstétricos menos estudiados en relación con MC.

2.5 Subfertilidad

La subfertilidad se define como la falla para establecer un embarazo clínico después de 12 meses de sexo regular sin protección. Se divide en primaria y secundaria; la primaria aplica a aquellas personas que nunca han podido lograr un embarazo clínico, mientras que la secundaria aplica a aquellos incapaces de establecer un embarazo subsecuente.³⁸

Algunos estudios han asociado el antecedente de tratamientos para la subfertilidad y tecnologías de reproducción asistida con MC, por ejemplo hipospadias y EB.^{41,47,107-109}

Los medicamentos compuestos de hormonas sexuales, como la progesterona y sus derivados, pueden ser prescritos como estimulantes de la ovulación para el tratamiento de la subfertilidad o durante el embarazo por disfunciones en la fase lútea. Se han sugerido diferentes hipótesis para explicar la asociación con hipospadias. Algunos autores refieren que el antecedente de consumo de hormonas sexuales sugiere una interferencia endocrina directa en el desarrollo de los genitales masculinos; pudiendo interponerse en la unión de hormonas sexuales o inhibir la conversión de testosterona a dihidrotestosterona.¹⁰⁷ No obstante, algunos autores debaten estas asociaciones y consideran que es difícil establecer una relación causal, ya que existe una heterogeneidad de progestinas, indicaciones y temporalidades en sus usos.^{107,110}

En la literatura, son pocos los estudios que han intentado diferenciar el efecto entre el tratamiento y la infertilidad subyacente. Zhu *et al.* (2006) realizaron un análisis y utilizando como controles a las parejas con infertilidad que concibieron de forma natural y observaron una asociación independiente entre tratamiento recibido y los nacimientos con MC, con un aumento proporcional al tiempo en el que se lograba el embarazo.¹¹¹ Uno de los factores sugeridos es el estrés psicológico ocasionado por la subfertilidad,¹¹² sin embargo, esta asociación aún se encuentra lejos de ser dilucidada.

3. Justificación y pregunta del estudio

Las MC son un verdadero desafío para la medicina y salud pública por su elevada prevalencia y consecuencias a lo largo de la vida tanto para el individuo afectado, como para la familia y población.

Desde la mitad del siglo XX se han identificado múltiples factores de riesgo asociados a MC. A pesar de esto, en la mayoría de los casos aún desconocemos su etiología.³ Es importante investigar y esclarecer el papel de antecedentes que pudieran actuar como factores predisponentes y aumentar el riesgo de MC en embarazos posteriores. Asimismo, asesorar e informar a las parejas reproductivas sobre estos riesgos contribuye a una decisión informada para prevenir y vigilar complicaciones en embarazos subsecuentes.

Los antecedentes reproductivos adversos, como AE, PF y subfertilidad; son factores sumamente frecuentes en la población general.²⁴ Su asociación con MC ha sido poco estudiada hasta el momento y se encuentra lejos de ser esclarecida. El propósito de estudios de investigación como el actual, es participar en el diseño de intervenciones efectivas para la vigilancia epidemiológica y prevención de factores predisponentes; con el fin de disminuir el impacto individual, familiar y poblacional de las MC. Por lo mencionado anteriormente, el presente trabajo de investigación se propone responder la siguiente pregunta:

¿Existe alguna relación entre antecedentes reproductivos de la pareja y el riesgo de MC en embarazos subsecuentes?

4. Hipótesis

Los antecedentes reproductivos como número de gestaciones, el espaciamiento entre ellas, AE, PF y subfertilidad, en parejas reproductivas son indicadores de riesgo para diversas malformaciones congénitas aisladas en embarazos subsecuentes.

5. Objetivo general

Determinar en una muestra de recién NV de la población mexicana, si ciertos antecedentes reproductivos como gravidez, espaciamiento entre embarazos, antecedente de AE y PF, y subfertilidad; son posibles indicadores de riesgo para MC aisladas específicas en los embarazos subsecuentes.

5.1 Objetivos específicos

- Examinar la frecuencia y comportamiento en los diferentes grupos de estudio de antecedentes reproductivos (gravidez, espaciamiento entre gestaciones, AE, PF, subfertilidad).
- Determinar si el comportamiento de los antecedentes reproductivos varía entre malformaciones.
- Inferir sobre posibles estrategias de investigación en el futuro y recomendaciones para las parejas reproductivas.

6. Material y métodos

6.1 Diseño del estudio

El presente es un estudio de casos y controles, descriptivo, mediante un análisis retrolectivo de antecedentes clínico-genéticos, reproductivos y ambientales de los progenitores y NV.

6.2 Recolección de datos y selección de la muestra

La información fue obtenida de forma retrospectiva de la base de datos del RYVEMCE, durante el periodo comprendido entre enero de 1978 a diciembre de 2019. El número total de recién NV examinados fue de 1,219,090, con datos de 51 hospitales participantes de 20 estados del país.

Todos los hospitales participantes utilizan una metodología estandarizada, en los cuales pediatras, neonatólogos o genetistas examinan a todos los recién NV y recién NM. Se realiza la identificación de MC mayores y menores, externas e internas; las cuales se diagnostican y describen en detalle. También, seleccionan al recién nacido control, definido como el nacimiento siguiente, vivo no malformado, del mismo sexo y nacido en el mismo hospital; integrándose así un grupo control pareado por sexo, lugar y momento de nacimiento.

A continuación, el mismo médico interroga a la madre del malformado y del control utilizando un cuestionario (ficha técnica), especialmente diseñada para el programa RYVEMCE, donde se consigna información correspondiente al malformado y al control como: descripción de la malformación(es), características antropométricas del producto; datos de la familia como su genealogía, consanguinidad, características socioeconómicas, demográficas, antecedentes reproductivos, y finalmente; información respecto al embarazo como exposiciones maternas y embriofetales a enfermedades agudas, crónicas, agentes químicos, físicos y biológicos.

La información se codifica y almacena en una base de datos electrónica central. Todos los diagnósticos notificados son evaluados, clasificados y codificados por médicos genetistas de acuerdo con la versión extendida de la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (International Classification of Diseases, ICD-9) de la OMS.

6.3 Criterios de inclusión

Únicamente se consideraron aquellas parejas reproductivas que tuvieran mínimo una gestación previa al recién nacido malformado o caso índice.

Se consideró como caso a incluir en el estudio a todo aquel RNV que presentaba una MC aislada detectada durante el tiempo de permanencia del producto en el hospital. Se consideraron como MC aisladas aquellas malformaciones que afectaban una estructura, órgano o región corporal, con o sin un defecto menor asociado. De igual forma, se consideró como malformación aislada a aquellas que eran parte del evento inicial de una secuencia.

En específico se seleccionaron catorce MC aisladas, por su elevada frecuencia en población mexicana; trece MC mayores, una malformación congénita menor que se utilizó como control interno y una anomalía cromosómica. A continuación, se encuentran enlistadas y agrupadas con sus respectivas definiciones (**Tabla 2**).

Tabla 2. Definiciones de las MC y cromosomopatía incluidas en el estudio.

Defectos de línea media	
Anencefalia	Falla en el desarrollo completo del cierre del tubo neural cefálico que resulta en una formación incompleta de la bóveda craneal y exposición del cerebro y meninges. Se puede dividir en total (holo) o parcial (mero).
Encefalocele	Falla en el cierre cefálico completo del tubo neural que ocasiona un defecto en la línea media de la bóveda craneal y herniación del cerebro y/o meninges. Puede encontrarse cubierto por piel o con exposición del contenido.
EB	DCTN espinal que ocasiona elementos posteriores espinales deficientes y herniación de médula espinal y/o meninges. La lesión puede ser abierta (expuesta) o cerrada (cubierta por piel).
LH c/s PH	Defecto en el labio superior, medial o lateral al surco del filtrum; ocasionado por la falla parcial o completa del proceso medial nasal para establecer continuidad con el proceso maxilar, con o sin falla en la fusión
	medial de los procesos palatinos.
PH	Hendidura en el paladar ocasionada por una fusión incompleta de los procesos palatinos.
Gastrosquisis	Defecto en la pared abdominal lateral al ombligo, con herniación de los contenidos abdominales directamente a la cavidad amniótica, sin una membrana protectora.
Hipospadias	Desplazamiento del meato uretral de forma ventral y proximal en varones.

Continúa Tabla 2.

Continúa Tabla 2.

Atresias	
ATRE	Malformación congénita que se caracteriza en un esófago encuentra asociada de forma frecuente a una comunicación anómala entre el esófago y la tráquea (fístula traqueoesofágica).
AA	Desarrollo incompleto del intestino posterior que ocasiona un ano imperforado y grados de atresia rectal variables.
Alteraciones en miembros	
Polidactilia	Presencia de un dígito supernumerario o la duplicación de una parte de él. Se divide en preaxial o postaxial dependiendo si la duplicación es del primer dígito o en el resto de los dedos, respectivamente.
ARM	Ausencia o hipoplasia grave de las estructuras esqueléticas de una extremidad o parte de ella.
Misceláneas	
Microtia	Malformación congénita del oído en donde el pabellón auricular se encuentra poco desarrollado. Incluye un espectro de alteraciones, desde una disminución del tamaño del oído externo (menor a dos desviaciones estándar de la media) con una conformación normal, hasta la ausencia completa del tejido y conducto auricular externo.
Hidrocefalia	Aumento del líquido cerebroespinal intracraneal en relación con el parénquima cerebral (no se incluye aquellas que resultan de atrofia del parénquima). Puede o no estar acompañada de un aumento de la presión intracraneal.
Malformación menor	
Apéndice preauricular (AP)	Montículos auriculares accesorios, color piel que se presentan como nódulos o protrusiones que contienen tejido cartilaginoso y están cubiertos de piel.
Anomalía cromosómica	
Síndrome de Down (SD)	Síndrome genético caracterizado por la presencia de un tercer cromosoma 21, completo o parcial.

Stevenson, *et al.* (2005) y OMS, *et al.* Quick Reference Handbook of selected congenital anomalies and infections (2021).

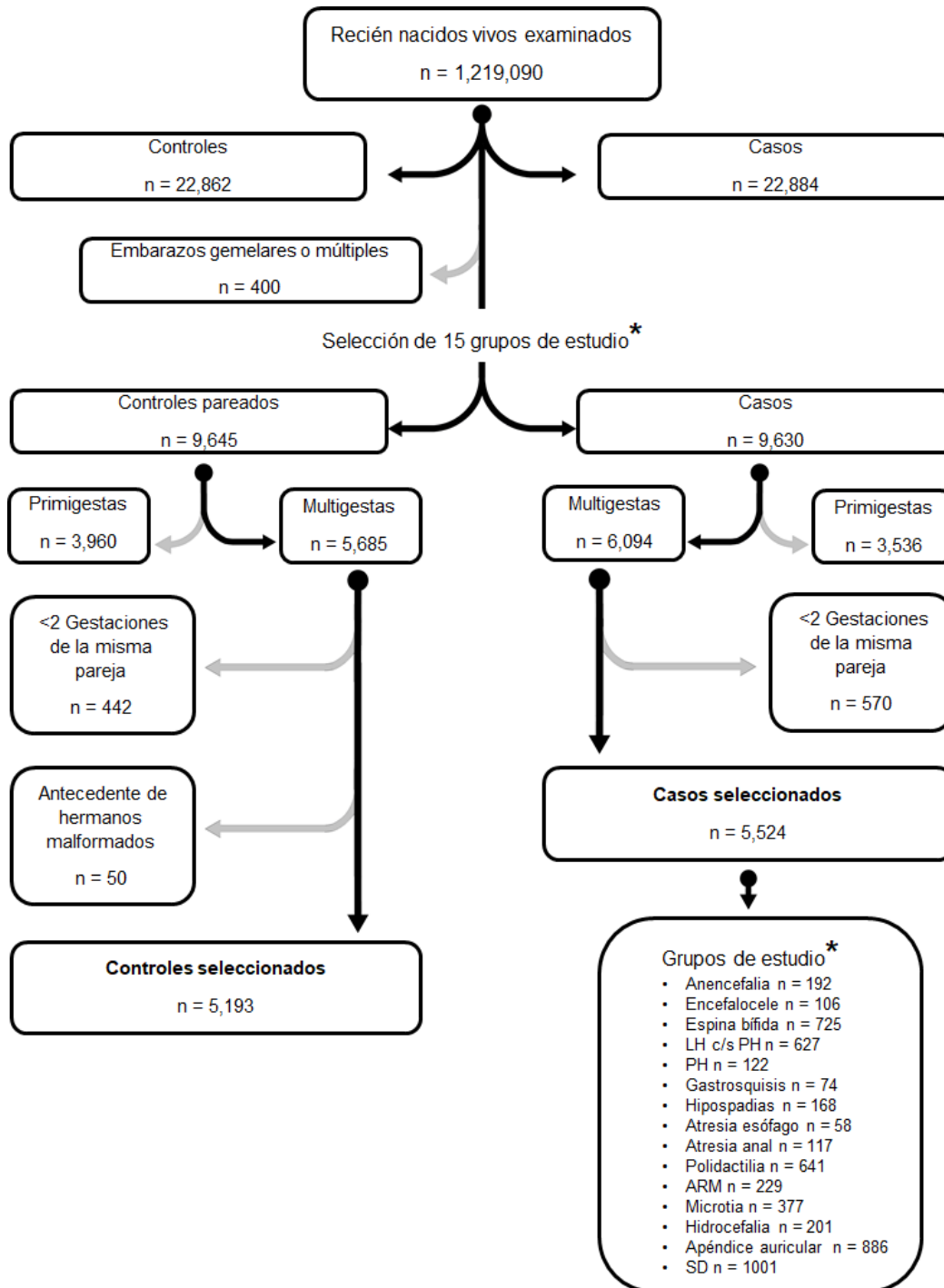
6.4 Criterios de exclusión

Se excluyeron los recién nacidos que formaran parte de embarazos gemelares o múltiples, ya que se consideran una población diferente, expuesta a una combinación distinta de factores de riesgo. Se excluyeron aquellos controles que tuvieran antecedente de un hermano malformado previo. En los casos de parejas con antecedente de un aborto inducido previo, no se consideró el antecedente de aborto, sin embargo, se consideró la gestación dentro de la gravidez.

6.5 Diagrama de flujo de selección de muestra

En nuestro estudio la muestra se obtuvo de un total de 1,219,090 RNV examinados. Se identificaron 22,886 controles y 22,884 casos. De ellos se incluyeron en el análisis 5,524 casos, correspondientes a 14 MC y SD, y en conjunto sus 5,193 controles pareados. El número de individuos por grupo de estudio se muestra en la **Figura 1**.

Figura 1. Diagrama de flujo que demuestra el proceso de selección de la muestra (casos y controles). Las flechas en gris señalan los individuos excluidos.



LH c/s PH, labio hendido con/sin paladar hendido. PH, paladar hendido. ARM, anomalía por reducción de miembros. SD, Síndrome de Down.

7. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se realizó un grupo de comparación con el conjunto de controles pareados de cada una de las malformaciones. El rango de la relación caso:control dependía del grupo de estudio, con un rango de 1:5 (SD) a 1:90 (AE).

7.1 Variables

7.1.1 Variables independientes (predictoras)

Se consideraron como variables independientes a estudiar a aquellas que formaran parte de los antecedentes reproductivos de la pareja y pudieran tener un impacto en los desenlaces de la siguiente concepción. Se incluyeron: el número de gestaciones, el espaciamiento entre ellas, antecedente de AE previos, PF previas y subfertilidad (**Tabla 3**).

Tabla 3. Descripción de variables independientes consideradas en el estudio.

Variable	Tipo de variable	Categorización
Número de gestaciones de la pareja reproductiva	Cuantitativa, ordinal	2, 3 y ≥ 4
Espaciamiento promedio entre gestaciones	Cuantitativa, continua	1 - 10
Antecedente de abortos espontáneos	Cuantitativa, discreta	1, 2, 3, etc.
Antecedente de pérdidas fetales	Cuantitativa, discreta	1, 2, 3, etc.
Antecedente de subfertilidad	Cualitativa, dicotómica	Si No

La variable de espaciamiento corresponde al valor en años enteros del lapso promedio entre embarazos que hayan culminado en un producto vivo o no vivo. Se calculó obteniendo el número de meses enteros entre la fecha del comienzo de convivencia con el padre y la fecha del nacimiento del propósito, posteriormente se obtuvo el número de gestaciones ocurridas durante este tiempo, incluyendo el propósito. A continuación, se calculó el cociente del primer valor sobre el segundo.

Los antecedentes de AE y PF eran referidos por la madre durante la entrevista. Se seleccionaron los antecedentes que correspondieran a la misma pareja reproductiva que el propósito. Se analizaron por separado de diferentes formas: como variables cuantitativas discretas y como proporciones considerando el número total de gestaciones en el grupo de estudio.

En este estudio la evaluación de la subfertilidad se realizó preguntando a la madre durante la entrevista “¿se embaraza usted con facilidad?” y respuesta, si o no.

7.1.2 Variable dependiente (desenlace)

En el estudio se consideraron 15 variables dependientes; cada una de las MC y el SD.

7.1.3 Variables confusoras

Se seleccionaron como posibles variables de confusión aquellas que estuvieran directamente relacionadas y pudieran afectar el desenlace del siguiente embarazo. Se describen en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Descripción de variables confusoras consideradas en el estudio.

Variable	Tipo de variable	Categorización
Edad materna	Cuantitativa, continua	Años cumplidos
Edad paterna	Cuantitativa, continua	Años cumplidos
Escolaridad materna	Cualitativa, dicotómica	< 6 años ≥ 6 años
Escolaridad paterna	Cualitativa, dicotómica	< 6 años ≥ 6 años
Antecedente de trabajo periconcepcional paterno de riesgo	Cualitativa, dicotómica	Si No
Nivel socioeconómico	Cuantitativa, continua	1 - 8
Antecedente de consanguinidad en padres	Cualitativa, dicotómica	Si No
Antecedente materno de diabetes crónica (tipo 1 y tipo 2)	Cualitativa, dicotómica	Si No
Antecedente de influenza o gripe durante el primer trimestre	Cualitativa, dicotómica	Si No
Antecedente de ingesta de antibióticos	Cualitativa, dicotómica	Si No

Se consideró como trabajo periconcepcional paterno de riesgo aquellos que involucraban procesos de la producción industrial, agropecuaria y de la construcción; tres meses antes del embarazo y/o durante el primer trimestre de embarazo. Más del 80% de las mujeres captadas en la muestra se dedicaban al

hogar, por lo que esta variable no fue incluida en el análisis. Se consideró como nivel socioeconómico bajo un valor menor o igual a cuatro y se calculó con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Escolaridad materna} + \text{Escolaridad paterna} + \text{Ocupación paterna}}{3}$$

Se analizaron las enfermedades maternas crónicas presentes en la muestra, y se consideró en el análisis el antecedente de Diabetes Mellitus por su relevancia y prevalencia en la muestra, de este grupo se excluyeron aquellos casos con diabetes gestacional. De igual forma, se analizó el antecedente de enfermedades agudas en el primer trimestre y se consideró el antecedente de influenza/gripe por su frecuencia dentro de la muestra. En cuanto a la ingesta de factores químicos únicamente se incluyó la ingesta de antibióticos durante el primer trimestre.

7.2 Pruebas estadísticas

Se utilizaron medidas de tendencia central para realizar un análisis descriptivo. Para el análisis estadístico se utilizaron diferentes pruebas y se consideró significancia estadística alfa a un valor de $p < 0.05$. En el análisis bivariado se utilizó la prueba de chi cuadrada y exacta de Fisher. La distribución de la muestra no fue paramétrica por lo que se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para las variables continuas.

Se realizó una categorización utilizando la variable de gravidez como cuantitativa ordinal (2, 3 y ≥ 4 gestaciones). Posteriormente se realizó un análisis con la prueba de Mantel-Haenzel ajustada para estas categorías.

Se realizaron dos modelos de RLM. En el primer modelo se ajustó para edad materna y gravidez. Posteriormente, en el segundo modelo se ajustó para las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado previo, excepto el número de gestaciones, el cual se incluyó fuera o no estadísticamente significativo.

El análisis estadístico se realizó con el software Stata v.15.1.

8. Resultados

8.1 Análisis descriptivo y bivariado

Se realizó el análisis descriptivo de las características basales demográficas, socioeconómicas y reproductivas de los 15 grupos de estudio y el grupo control (Tablas 5, 6 y 7).

8.1.1 Edades parentales

La mediana de edad materna observada en controles es de 26 años, se observó una mediana igual en encefalocele, EB, LH c/s PH, AA, ARM, microtia, hidrocefalia y AP. La mediana de edad se encontró por arriba de uno o más años a lo observado en controles, con una DES en hipospadias (med 27/Z-2.207/p=0.027), AE (med 29/Z-2.508/p=0.012) y polidactilia (med 27/Z-3.576/p<0.001, pat: med 29/Z-2.780/p=0.005); siendo SD el grupo de estudio con la mediana de edad materna mayor (med 34/Z-24.113/p<0.001).

En referencia a la mediana de edad paterna, se observaron valores mayores en comparación con controles, con un valor de p estadísticamente significativo en hipospadias (pat: med 31/Z-3.368/p=0.001), AE (pat: med 31/Z-2.715/p=0.007), polidactilia (pat: med 29/Z-2.780/p=0.005) y SD (pat: med 35/Z-19.763/p<0.001). Estos valores eran concordantes a los observados para edad materna. De igual forma, encefalocele (med:30/Z-1.977/p=0.046), EB (med:29/Z-2.073/p=0.038) y LH c/s PH (med:29/Z-2.188/p=0.029) mostraron significancia estadística únicamente para una edad paterna mayor en comparación con controles.

Por otro lado, en gastrosquisis, se observaron medianas de edades parentales (materna y paterna) menores que en controles, como era de esperarse (mat: med 22/Z-6.393/p<0.001, pat: med 24/Z-5.466/p<0.001).

8.1.2 Factores asociados a nivel socioeconómico

En la gran mayoría de los grupos de estudio, incluidos controles, se observó más de la mitad de la población con un nivel socioeconómico bajo. Se encontró una mayor frecuencia de niveles socioeconómicos bajos, con DES en todos los DCTN como anencefalia (78.1%/Z-5.915/p=0.003), encefalocele (74.5%/Z-4.682/p<0.001) y EB (74.9%/Z-9.719/p<0.001). De igual forma, se encontró un comportamiento similar en hidrocefalia (66.1%/Z-3.171/p=0.02), LH c/s PH (61.8%/Z-2.255/p=0.024), AP (56.1%/Z-2.269/p=0.023) y SD (63.6%/Z-4.037/p<0.001). En gastrosquisis se reportó una menor frecuencia de niveles socioeconómicos bajos en comparación con controles (33.8%/Z-3.204/p=0.001).

Tabla 5. Características de los casos y controles, n(%) a menos de que se especifique lo contrario.

Características	Controles n=5193 ^a	Anencefalia n=192 ^a	Encefalocele n=106 ^a	Espina bífida n=725 ^a	LH c/s PH n=627 ^a	PH n=122 ^a
Demográficas de la pareja						
Mediana edad materna (c:25/75)	26 (22/30)	25 (22/30)	26 (22/32)	26 (22/31)	26 (23/30)	26 (22/31)
Mediana edad paterna (c:25/75)	29 (25/34)	28 (24/34)	30 (25/36)*	29 (25/35)*	29 (25/35)*	28 (25/36)
Madres con <6 años escolaridad	2930 (43.3)	2142 (75.1)***	82 (78.1)***	490 (68.1)***	362 (58.3)	71 (58.7)
Padres con <6 años escolaridad	2525 (50.5)	125 (69.1)***	70 (68.0)***	477 (67.9)***	338 (55.9)*	65 (53.7)
Exposición paterna periconcepcional ^b	1844 (38.6)	95 (57.2)***	45 (48.4)	357 (52.7)***	242 (42.0)	41 (36.0)
Nivel socioeconómico bajo	3051 (58.9)	150 (78.1)**	79 (74.5)***	542 (74.9)***	387 (61.8)*	78 (62.3)
Consanguinidad	32 (0.6)	3 (1.6)	2 (1.9)	14 (1.9)**	14 (2.2)***	2 (1.6)
Antecedentes reproductivos						
Madres con dificultad para la concepción	218 (4.3)	9 (4.8)	5 (4.9)	36 (5.1)	27 (4.4)	6 (4.9)
Diabetes materna	30 (0.6)	1 (0.5)	5 (4.7)***	6 (0.8)	10 (1.6)**	5 (4.1)**
Influenza/gripe ⁺	152 (2.9)	19 (9.9)***	12 (11.4)***	39 (5.4)**	26 (5.8)***	10 (8.2)**
Ingesta de antibióticos ⁺	131 (2.5)	6 (3.2)	3 (2.9)	21 (2.9)	19 (3.1)	8 (6.6)*
Espaciamiento promedio entre gestaciones (DE)	2.1 (±1.2)	1.8 (±1.0)***	2.0 (±1.2)	2.0 (±1.2)	2.1 (±1.2)	2.1 (±1.3)
Gravidez						
2 gestas	2354 (45.3)	70 (36.5)	39 (36.8)	252 (34.8)	251 (40.0)	47 (38.5)
3 gestas	1350 (26.0)	48 (25.0)	25 (23.6)	183 (25.2)	160 (25.5)	31 (25.4)
≥4 gestas	1489 (28.7)	74 (38.5)	42 (39.6)	290 (39.7)	216 (34.5)	44 (36.1)
No. promedio de abortos espontáneos (DE)	0.3 (±0.6)	0.4 (±0.7)**	0.3 (±0.8)	0.4 (±0.7)***	0.3 (±0.7)	0.4 (±0.8)*
No. promedio de pérdidas fetales (DE)	0.0 (±0.2)	0.8 (±0.3)***	0.1 (±0.3)	0.1 (±0.2)***	0.8 (±0.3)**	0.1 (±0.3)***

Significancia estadística en análisis bivariado entre casos-contróles *p <0.05; **p<0.01; ***p<0.001. Prueba de chi cuadrada (o exacta de Fisher n<5) para las variables categóricas y U de Mann-Whitney para variables continuas.

^aLos totales marginales para algunas variables pueden ser diferentes debido a valores perdidos. ^bProcesos de la producción industrial, agropecuaria y de la construcción 3 meses antes del embarazo y/o durante el primer trimestre de embarazo. ⁺Antecedente materno durante el primer trimestre del embarazo.

DE, desviación estándar.(c:25/75), cuartil 25/cuartil 75. LH, labio hendido. PH, paladar hendido

Tabla 6. Características de los casos y controles, n(%) a menos de que se especifique lo contrario.

Características	Controles n=5193 ^a	Gastrosquisis n=74 ^a	Hipospadias n=168 ^a	ATRE n=58 ^a	AA n=117 ^a	Polidactilia n=641 ^a
Demográficas de la pareja						
Mediana edad materna (c:25/75)	26 (22/30)	22 (20/22) ^{***}	27 (23/32)*	29 (23/34)*	26 (23/32)	27 (23/32) ^{***}
Mediana edad paterna (c:25/75)	29 (25/34)	24 (22/28) ^{***}	31 (26/35)**	31 (27/38)**	30 (25/35)	29 (25/35)**
Madres con <6 años escolaridad	2930 (43.3)	23 (31.1) ^{***}	93 (55.7)	34 (58.6)	74 (64.3)	360 (56.5)
Padres con <6 años escolaridad	2525 (50.5)	17 (24.3) ^{***}	87 (51.8)	35 (62.5)	68 (59.6)	317 (51.4)
Exposición paterna periconcepcional ^b	1844 (38.6)	20 (27.8)	51 (34.0)	17 (35.4)	44 (42.7)	225 (37.6)
Nivel socioeconómico bajo	3051 (58.9)	25 (33.8)**	99 (58.9)	36 (62.1)	78 (66.7)	378 (59.2)
Consanguinidad	32 (0.6)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (2.5) ^{***}
Antecedentes reproductivos						
Madres con dificultad para la concepción	218 (4.3)	3 (4.1)	16 (9.7)**	4 (7.3)	8 (6.8)	29 (4.6)
Diabetes materna	30 (0.6)	2 (2.7)	4 (2.4)*	1 (1.7)	1 (0.9)	13 (2.0) ^{***}
Influenza/gripe ⁺	152 (2.9)	2 (2.7)	4 (2.4)	3 (5.4)	9 (7.7)**	22 (3.5)
Ingesta de antibióticos ⁺	131 (2.5)	1 (1.4)	5 (3.0)	1 (1.7)	13 (11.3) ^{***}	8 (1.3)
Espaciamiento promedio entre gestaciones (DE)	2.1 (±1.2)	1.8 (±1.1)**	3.0 (±1.5)	2.0 (±1.5)	2.2 (±1.5)	2.1 (±1.3)
<i>Gravidez</i>						
2 gestas	2354 (45.3)	49 (66.2)	79 (43.0)	24 (41.4)	41 (35.0)	264 (41.2)
3 gestas	1350 (26.0)	18 (24.3)	41 (24.4)	15 (25.9)	28 (23.9)	151 (23.6)
≥4 gestas	1489 (28.7)	7 (9.5)	48 (32.6)	19 (32.7)	48 (41.1)	226 (35.2)
No. promedio de abortos espontáneos (DE)	0.3 (±0.6)	0.4 (±0.7)**	0.3 (±0.7)	0.2 (±0.5)	0.4 (±0.7) ^{***}	0.3 (±0.6)
No. promedio de pérdidas fetales (DE)	0.0 (±0.2)	0.1 (±0.2)	0.1 (±0.3)*	0.0 (±0.2)	0.1 (±0.3)	0.1 (±0.3)

Significancia estadística en análisis bivariado entre casos-contróles *p <0.05; **p<0.01; ***p<0.001. Prueba de chi cuadrada (o exacta de Fisher n<5) para las variables categóricas y U de Mann-Whitney para variables continuas.

^aLos totales marginales para algunas variables pueden ser diferentes debido a valores perdidos. ^bProcesos de la producción industrial, agropecuaria y de la construcción 3 meses antes del embarazo y/o durante el primer trimestre de embarazo. ⁺Antecedente materno durante el primer trimestre del embarazo.

ATRE, atresia esofágica. AA, atresia anal. DE, desviación estándar. (c:25/75), cuartil 25/cuartil 75.

Tabla 7. Características de los casos y controles, n(%) a menos de que se especifique lo contrario.

Características	Controles n=5193 ^a	ARM n=229 ^a	Microtia n=377 ^a	Hidrocefalia n=201 ^a	AP n=886 ^a	SD n=1001 ^a
Demográficas de la pareja						
Mediana edad materna (c:25/75)	26 (22/30)	26 (23/30)	26 (22/32)	26 (22/30.5)	26 (22/30)	34 (26/39) ^{***}
Mediana edad paterna (c:25/75)	29 (25/34)	28 (25/34)	29 (25/35)	29 (24/34)	29 (25/34)	35 (29/42) ^{***}
Madres con <6 años escolaridad	2930 (43.3)	130 (57.0)	217 (57.6)	130 (65.0)*	484 (54.9)	610 (62.1) ^{**}
Padres con <6 años escolaridad	2525 (50.5)	123 (55.4)	193 (52.7)	116 (59.2)*	404 (47.1)	576 (59.3) ^{***}
Exposición paterna periconcepcional ^b	1844 (38.6)	82(40.2)	151 (43.4)	92 (51.7) ^{**}	319 (38.2)	364 (39.6)
Nivel socioeconómico bajo	3051 (58.9)	139 (60.7)	231 (61.4)	133 (66.2) ^{**}	495 (56.1)*	633 (63.6) ^{***}
Consanguinidad	32 (0.6)	3 (1.3)	3 (0.8)	3 (1.5)	9 (1.0)	6 (0.6)
Antecedentes reproductivos						
Madres con dificultad para la concepción	218 (4.3)	7 (3.1)	25 (6.9)*	9 (4.7)	44 (5.1)	50 (5.1)
Diabetes materna	30 (0.6)	4 (1.7)	8 (2.1) ^{**}	2 (1.0)	13 (1.5) ^{**}	6 (0.6)
Influenza/gripe ⁺	152 (2.9)	18 (7.9) ^{***}	17 (4.5)	13 (6.5)*	32 (3.6)	59 (5.9) ^{***}
Ingesta de antibióticos ⁺	131 (2.5)	12 (5.3)*	13 (3.5)	10 (5.1)*	26 (3.0)	32 (3.2)
Espaciamiento promedio entre gestaciones (DE)	2.1 (±1.2)	2.0 (±1.2)	2.1 (±1.2)	2.0 (±1.3)	2.2 (±1.2) ^{**}	2.5 (±1.47) ^{***}
Gravidez						
2 gestas	2354 (45.3)	90 (39.3)	163 (43.2)	97 (48.3)	402 (45.4)	283 (28.3)
3 gestas	1350 (26.0)	68 (29.7)	91 (24.1)	36 (17.9)	241 (27.2)	202 (20.2)
≥4 gestas	1489 (28.7)	71 (31.0)	123 (32.7)	68 (33.8)	243 (27.4)	516 (51.5)
No. promedio de abortos espontáneos (DE)	0.3 (±0.6)	0.4 (±0.7) ^{**}	0.3 (±0.7)	0.4 (±0.8)*	0.3 (±0.6)	0.4 (±0.8) ^{***}
No. promedio de pérdidas fetales (DE)	0.0 (±0.2)	0.0 (±0.3)	0.0 (±0.2)	0.1 (±0.3) ^{**}	0.0 (±0.2)	0.0 (±0.2) ^{***}

Significancia estadística en análisis bivariado entre casos-contróles *p <0.05; **p<0.01; ***p<0.001. Prueba de chi cuadrada (o exacta de Fisher n<5) para las variables categóricas y U de Mann-Whitney para variables continuas.

^aLos totales marginales para algunas variables pueden ser diferentes debido a valores perdidos. ^bProcesos de la producción industrial, agropecuaria y de la construcción 3 meses antes del embarazo y/o durante el primer trimestre de embarazo. ⁺Antecedente materno durante el primer trimestre del embarazo.

AP, apéndice preauricular. SD, síndrome de Down. DE, desviación estándar. (c:25/75), cuartil 25/cuartil 75. ARM, anomalía por reducción de miembros.

Con respecto a la escolaridad materna, la frecuencia de escolaridades menores a seis años era mayor en comparación con controles, con una DES en anencefalia (75.1%/RM 2.30/IC95% 1.64-3.29), encefalocele (78.1%/RM 2.72/IC95% 1.69-4.54/ $p<0.001$), EB (68.1%/RM 1.62/IC95% 1.37-1.92/ $p<0.001$), hidrocefalia (65.0%/RM 1.42/IC95% 1.04-1.93/ $p=0.021$) y SD (62.1%/RM 1.25/IC95% 1.08-1.44/ $p=0.002$).

En la escolaridad paterna se observó una mayor frecuencia de escolaridades menores a la primaria en comparación con controles, con un valor de p estadísticamente significativo en anencefalia (69.1%/RM 2.19/IC95% 1.58-3.07/ $p<0.001$), encefalocele (68.0%/RM 2.08/IC95% 1.35-3.26/ $p<0.001$), EB (67.9%/RM 2.07/IC95% 1.74-2.46/ $p<0.001$), hidrocefalia (59.2%/RM 1.42/IC95% 1.05-1.92/ $p=0.017$), SD (pat: 59.3%/RM 1.43/IC95% 1.24-1.65/ $p<0.001$), y LH c/s PH (55.9%/RM 1.24/IC95% 1.04-1.48/ $p=0.013$).

En gastrosquisis se observó una mayor frecuencia de escolaridades ≥ 6 años en comparación con controles (mat: med 22/Z-6.393/ $p<0.001$, pat: med 24/Z-5.466/ $p<0.001$).

En todos los grupos de estudio más de una cuarta parte de los padres tenían un trabajo periconcepcional que involucrara procesos de la producción industrial, agropecuaria y de la construcción. Se obtuvo significancia estadística en anencefalia (57.2%/RM 2.13/IC95% 1.54-3.00/ $p=<0001$), EB (52.7%/RM 1.77/IC95% 1.50-2.09/ $p<0.001$) e hidrocefalia (51.7%/RM 1.71/IC95% 1.25-2.33/ $p=0.001$).

8.1.3 Consanguinidad

La frecuencia de parejas consanguíneas en la muestra no sobrepasó el 2.5% por grupo de estudio. Inclusive en algunos grupos (hipospadias, AE y AA) no se reportó. En el análisis bivariado se encontró una DES en EB (1.9%/RM 3.18/ IC95% 1.56-6.16/ $p=0.001$), LH c/s PH (2.2%/RM 3.68/IC95% 1.80-7.15/ $p<0.001$) y polidactilia (2.5%/RM 4.13/IC95% 2.10-7.80/ $p<0.001$).

8.1.4 Dificultad para la concepción

La frecuencia de DMPC en todos los grupos de estudio fue menor al 10%. Solo se observó una DES en comparación con en hipospadias (9.7%/RM 2.40/IC95% 1.31-4.11/ $p=0.001$) y microtia (6.9%/RM 1.66/IC95% 1.03-2.55/ $p=0.020$).

8.1.5 Diabetes materna

La frecuencia de diabetes materna en la cohorte fue menor al 5% en todos los grupos de estudio. Encefalocele fue la MC donde se observó una mayor frecuencia

en comparación con controles (4.7%) y fue el único de los DCTN en donde se encontró significancia estadística (RM 8.52/IC95% 2.53-22.78/ $p<0.001$). Otros grupos en donde se encontró una mayor frecuencia de diabetes materna fueron en las hendiduras orofaciales como LH c/s PH (1.6%/RM 2.79/IC95% 1.21-5.90/ $p=0.008$), PH (4.1%/RM 7.35/IC95% 2.19-19.60/ $p=0.001$); hipospadias (2.4%/RM 4.20/IC95% 1.06-12.11/ $p=0.021$); polidactilia (2.0%/RM 3.56/IC95% 1.70-7.08/ $p<0.001$); microtia (2.1%/RM 3.73/IC95% 1.47-8.40/ $p=0.003$) y AP (1.5%/RM 2.56/IC95% 1.22-5.09/ $p=0.008$).

8.1.6 Factores asociados a infecciones por microorganismos (influenza/gripe y consumo de antibióticos)

Se observó una mayor frecuencia de antecedentes de influenza o gripe materna durante el primer trimestre con una DES en todos los DCTN y hendiduras orofaciales; como anencefalia (9,9%/RM 3.64/IC95% 2.08-6.06/ $p<0.001$), encefalocele (11.4%/RM 4.25/IC95% 2.08-8.00/ $p<0.001$), EB (5.4%/RM 1.89/IC95% 1.28-2.73/ $p=0.001$), LH c/s PH (5.8%/RM 2.04/IC95% 1.36-2.98/ $p<0.001$), PH (8.2%/RM 2.94/IC95% 1.35-5.76/ $p=0.004$). También se observaron hallazgos similares en AA (7.7%/RM 2.75/IC95% 1.20-5.55/ $p=0.009$), ARM (7.9%/RM 2.83/IC95% 1.60-4.73/ $p<0.001$), hidrocefalia (6.5%/RM 2.30/IC95% 1.18-4.16/ $p=0.010$) y SD (5.9%/RM 2.08/IC95% 1.50-2.85/ $p<0.001$).

Por otro lado, se observó una mayor frecuencia de antecedente de consumo materno de antibióticos durante el primer trimestre en comparación con controles, con un valor de p estadísticamente significativo en PH (6.6%/RM 2.71/IC95% 1.12 - 5.67/ $p=0.014$), AA (11.3%/RM 4.87/IC95% 2.45-8.99/ $p<0.001$), ARM (5.3%/RM 2.14/IC95% 1.06-3.95/ $p=0.019$) e hidrocefalia (5.1%/RM 2.04/IC95% 0.94-3.96/ $p=0.040$).

8.1.7 Espaciamiento promedio entre gestaciones

En anencefalia y gastrosquisis se encontró una menor diferencia de años entre gestaciones al comparar con controles, con una DES (med 1.8/Z-4.054.328/ $p<0.001$ y med 1.8/Z-3.073/ $p=0.002$, respectivamente).

En AP y SD la significancia estadística se relacionó con un mayor tiempo promedio entre gestaciones en comparación con controles (med 2.2/Z-2.650/ $p=0.008$ y med 2.5/Z-6.886/ $p<0.001$, respectivamente).

8.1.8 Gravidéz

La gravidéz en la mayoría de los grupos de estudio sigue una tendencia similar a la observada en controles, en donde el grupo de 3 gestaciones es el menos frecuente.

Por otro lado, en cinco grupos de estudio (anencefalia, encefalocele, EB, AA y SD) el grupo de ≥ 4 gestaciones fue el más frecuente, sin embargo, en ninguno de estos hubo DES.

En gastrosquisis el comportamiento de la gravidez es diferente, puesto que es el único grupo en donde se muestra una tendencia definida con una disminución de la frecuencia inversamente proporcional al aumento en el grupo de gestaciones, sin embargo, no hubo una DES.

8.1.9 Antecedente de abortos espontáneos

El número promedio de AE fue menor a 0.5 por pareja reproductiva en todos los grupos de estudio. En la mayoría de los defectos de línea media se encontró un promedio mayor de AE en comparación con controles con DES, como en anencefalia (med 0.4/Z-3.239/ $p=0.001$), EB (med 0.4/Z-4.474/ $p<0.001$), PH (med 0.4/Z-2.92/ $p=0.022$), gastrosquisis (med 0.4/Z-2.827/ $p=0.005$), AA (med 0.4/Z-3.662/ $p<0.001$), ARM (med 0.4/Z-2.981/ $p=0.003$), hidrocefalia (med 0.4Z-2.120/ $p=0.034$), SD (med 0.4/Z-6.510/ $p<0.001$).

AE fue el único grupo en donde se encontró una menor frecuencia de abortos en comparación con controles, sin embargo, esta no fue estadísticamente significativa (med 0.2/Z-0.330/ $p=0.742$).

8.1.10 Antecedente de pérdidas fetales

Se observó una mayor frecuencia de PF en comparación con controles para los DCTN (anencefalia med 0.8/Z-4.463/ $p<0.001$, EB med 0.1/Z-4.693/ $p<0.001$), hendiduras orofaciales (LH c/s PH med 0.8/Z-2.173/ $p=0.007$, PH media 0.1/Z-3.449/ $p=0.001$), hidrocefalia (med 0.1/Z-3.338/ $p=0.001$) y SD (med 0.0/Z-3.652/ $p<0.001$).

Al considerar los desenlaces reproductivos adversos el grupo de estudio que destaca es hipospadias, puesto que esta es la única malformación que obtuvo una mayor frecuencia de PF con un valor de p estadísticamente significativo al compararse con controles (med 0.1/Z-2.471/ $p=0.013$).

8.1.11 Número total de desenlaces adversos previos (abortos espontáneos y pérdidas fetales)

En las **Tablas 8 y 9**, se muestra el análisis del número total de eventos adversos. En este análisis se sumó el número total de gestaciones y el número total de desenlaces adversos previos (AE o PF) que tuvieron las parejas reproductivas del mismo grupo de estudio. Se calcularon frecuencias del número de desenlaces

adversos en el total de gestaciones y número de desenlaces adversos promedio por pareja reproductiva por grupo de estudio.

En el grupo control las parejas tuvieron un AE en aproximadamente 8 de cada 100 gestaciones, con un valor similar en AP (8.5 por cada 100 gestaciones) (**Tabla 8**). En tres MC se reportó una frecuencia menor a la observada en controles (encefalocele, AE, polidactilia), sin embargo, esta diferencia no tiene significancia estadística.

Tabla 8. Frecuencia, media y resultados de la comparación entre casos y controles del número total de abortos espontáneos.

Grupo de estudio	No. de gestaciones totales	No. de abortos espontáneos totales			Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher (n<5)		
	n	n	%	Media	RM	IC 95%	p
Controles	16869	1358	8.05	0.26		Referencia	
Anencefalia	688	76	11.05	0.40	1.42	1.10-1.81	0.005*
Encefalocele	421	32	7.60	0.30	0.94	0.63-1.37	0.738
Espina bífida	2790	270	9.68	0.37	1.22	1.06-1.41	0.004*
LH c/s PH	2181	199	9.12	0.32	1.15	0.98-1.34	0.085
PH	436	48	11.01	0.39	1.41	1.02-1.92	0.026*
Gastrosquisis	191	32	16.75	0.43	2.3	1.51-3.39	<0.001*
Hipospadias	583	56	9.61	0.33	1.21	0.90-1.61	0.176
ATRE	189	13	6.88	0.22	0.84	0.44-1.49	0.556
AA	431	50	11.60	0.43	1.50	1.09-2.03	0.008*
Polidactilia	2251	177	7.86	0.28	0.97	0.83-1.15	0.759
ARM	787	86	10.93	0.38	1.40	1.10-1.77	0.004*
Microtia	1263	120	9.50	0.32	1.20	0.98-1.47	0.069
Hidrocefalia	739	78	10.55	0.39	1.35	1.05-1.72	0.015*
AP	2799	238	8.50	0.27	1.06	0.92-1.23	0.417
SD	4679	431	9.21	0.43	1.16	1.03-1.30	0.011*

*Significancia estadística alfa si $p < 0.05$. Se compararon casos y controles con chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher si $n < 5$.

% (no. de abortos totales=nominador, no. de gestaciones totales=denominador).

LH, labio hendido. PH, paladar hendido. ARM, anomalía por reducción de miembros. ATRE, atresia esofágica. AA, atresia anal. AP, apéndice preauricular. SD, síndrome de Down. RM, razón de momios. IC, intervalos de confianza.

La frecuencia de AE se duplicó en gastrosquisis en comparación con controles, con un valor de p estadísticamente significativo (16.75/100 gestaciones/RM 2.30/IC95%

1.51-3.39/ $p<0.001$), seguido de AA (11.6/100 gestaciones/RM 1.50/IC95% 1.09-2.03/ $p=0.012$) y anencefalia (1.05/100 gestaciones/RM 1.42/IC95% 1.10-1.82/ $p=0.007$). Otras malformaciones en donde se observaron DES fueron EB (9.68/100 gestaciones,RM 1.22/IC95% 2.06-1.41/ $p=0.005$), PH (11.01/100 gestaciones,RM 1.41/IC95% 1.02-1.92/ $p=0.033$), ARM (10.93/100 gestaciones,RM 1.40/IC95% 1.10-1.77/ $p=0.005$), hidrocefalia (10.55/100 gestaciones/RM 1.35/IC95% 1.05-1.72/ $p=0.019$) y SD (9.21/100 gestaciones/RM 1.16/IC95% 1.03-1.30/ $p=0.012$).

Tabla 9. Frecuencia, media y resultados de la comparación entre casos y controles del número total de pérdidas fetales.

Grupo de estudio	No. de gestaciones totales	No. de pérdidas fetales totales			Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher ($n<5$)		
	n	n	%	Media	RM	IC 95%	p
Controles	16869	118	0.70	0.02		Referencia	
Anencefalia	688	16	2.33	0.08	3.38	1.86-5.76	<0.001*
Encefalocele	421	6	1.43	0.06	2.05	0.73-4.64	0.081
Espina bífida	2790	37	1.33	0.05	1.91	1.28-2.79	0.005*
LH c/s PH	2181	31	1.42	0.05	2.05	1.33-3.07	<0.001*
PH	436	8	1.83	0.07	2.65	1.11-5.45	0.006*
Gastrosquisis	191	0	-	-	-	-	-
Hipospadias	583	10	1.72	0.06	2.48	1.15-4.75	0.005*
ATRE	189	2	1.06	0.03	1.52	0.18-5.68	0.385
AA	431	6	1.39	0.05	2.00	0.72-4.53	0.092
Polidactilia	2251	30	1.33	0.05	1.92	1.24-2.89	0.001*
ARM	787	9	1.14	0.04	1.64	0.73-3.24	0.150
Microtia	1263	11	0.87	0.03	1.25	0.60-2.32	0.484
Hidrocefalia	739	12	1.62	0.06	2.34	1.17-4.27	0.004*
AP	4679	23	0.82	0.03	1.18	0.72-1.85	0.478
SD	2799	44	0.94	0.04	1.35	0.93-1.92	0.092

*Significancia estadística alfa si $p<0.05$. Se compararon casos y controles con chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher si $n<5$.

% (no. de abortos totales=nominador, no. de gestaciones totales=denominador).

LH, labio hendido. PH, paladar hendido. ARM, anomalía por reducción de miembros. ATRE, atresia esofágica. AA, atresia anal. AP, apéndice preauricular. SD, síndrome de Down. RM, razón de momios. IC, intervalos de confianza.

En el grupo control tuvieron aproximadamente menos de una PF por cada 100 gestaciones (0.07%) (**Tabla 9**). En AP la frecuencia fue la más baja de los grupos de estudio y similar a los controles (0.82%). En ningún grupo de estudio se observó una frecuencia ni media menor a los controles, excepto en gastrosquisis en donde no se reportaron PF.

Se encontró una mayor frecuencia y media de PF en comparación con controles en anencefalia (2.33/100 gestaciones/RM 3.38/IC95% 1.86-5.76/p=0.001), seguida de PH (1.83/100 gestaciones/RM 2.65/IC95% 1.11-5.45/P=0.015) e hipospadias (1.72/100 gestaciones/RM 2.48/IC95% 1.15-4.75/p=0.012). Otras malformaciones en donde se observó una frecuencia elevada fueron EB (1.33/100 gestaciones/RM 1.91/IC95% 1.28-2.79/p=0.001), LH c/s PH (1.42/100 gestaciones/RM 2.05/IC95% 1.33-3.07/p=0.001), polidactilia (1.33/100 gestaciones/RM 1.92/IC95% 1.24-2.89/p=0.001) e hidrocefalia (1.62/100 gestaciones/RM 1.62/IC95% 1.17-4.27/p=0.012).

Los grupos de estudio en donde se observó una mayor frecuencia de ambos desenlaces adversos reproductivos en comparación con controles, con valores de p significativos fueron gastrosquisis, AA, ARM y SD.

En comparación al análisis bivariado (**Tablas 5, 6 y 7**), el comportamiento de los desenlaces adversos reproductivos es similar entre los dos tipos de análisis. Únicamente al analizar el número total de AE en LH c/s PH en comparación con controles, se pierde la significancia estadística. De igual forma, en SD al comparar el número total de PF entre casos y controles el valor de p deja de ser estadísticamente significativo. Por otro lado, en polidactilia ocurre un fenómeno inverso, en donde se adquiere significancia estadística en el análisis entre el número total de PF en casos y controles.

8.2 Análisis por grupo de gestación

En este análisis se realizó una estratificación de las parejas por número de gestación (2 gestaciones, 3 gestaciones y ≥ 4 gestaciones) en los diferentes grupos de estudio. Se aplicó la prueba de Mantel-Haenzel en casos vs. controles ajustada por número de gestaciones (**Tablas 10 y 11**).

8.2.1 Escolaridad materna

Conforme aumenta el número de gestaciones, aumenta de forma proporcional el número de madres con escolaridad menor a 6 años (**Tabla 10**). Dicha tendencia únicamente fue estadísticamente significativa para anencefalia (RM 2.16/IC95% 1.5-3.1/p<0.001), encefalocele (RM 2.60/IC95% 1.6-4.2/p<0.001), EB (RM 1.47/IC95% 1.2-1.7/p<0.001) e hidrocefalia (RM 1.40/IC95% 1.0-1.9/p=0.031).

Tabla 10. Resultados del análisis en los diferentes grupos de estudio, estratificados por número de gestaciones.

Grupo de estudio	Escolaridad materna			Escolaridad paterna			Exposición paterna periconcepcional ^b			Consanguinidad		
	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p
Controles	Referencia			Referencia			Referencia			Referencia		
Anencefalia	2.16	1.5-3.1	<0.001*	2.12	1.5-3.0	<0.001*	1.53	0.5-4.9	0.467	2.44	0.7-8.1	0.132
Encefalocele	2.60	1.6-4.2	<0.001*	1.95	1.3-3.0	0.003*	0.51	0.2-1.3	0.143	2.96	0.7-12.5	0.123
Espina bífida	1.47	1.2-1.7	<0.001*	1.91	1.6-2.3	<0.001*	1.15	0.7-1.9	0.594	3.04	1.6-5.7	<0.001*
LH c/s PH	1.00	0.8-1.2	0.992	1.18	1.0-1.4	0.056	1.00	0.6-1.7	0.998	3.57	1.9-6.8	<0.001*
PH	1.00	0.7-1.5	0.991	1.06	0.7-1.5	0.762	3.14	0.4-22.6	0.230	2.62	0.6-11.1	0.174
Gastrosquisis	0.41	0.2-0.7	<0.001*	0.36	0.2-0.6	<0.001*	2.08	0.3-15.1	0.460	2.43	0.3-18.3	0.375
Hipospadias	0.96	0.7-1.3	0.799	1.11	0.8-1.5	0.517	0.52	0.3-1.1	0.078	-	-	-
ATRE	1.03	0.6-1.8	0.907	1.55	0.9-2.7	0.103	0.66	0.2-2.8	0.576	-	-	-
AA	1.21	0.8-1.8	0.326	1.29	0.9-1.9	0.192	0.47	0.2-1.1	0.069	-	-	-
Polidactilia	0.99	0.8-1.2	0.345	0.97	0.8-1.2	0.717	0.69	0.4-1.1	0.101	4.02	2.2-7.4	<0.001*
ARM	0.97	0.7-1.3	0.846	1.18	0.9-1.6	0.230	0.95	0.4-2.2	0.906	2.12	0.6-6.9	0.201
Microtia	1.02	0.8-1.3	0.844	1.09	0.9-1.4	0.597	0.69	0.4-1.2	0.191	1.28	0.4-4.2	0.682
Hidrocefalia	1.40	1.0-1.9	0.031*	1.40	1.0-1.9	0.029*	0.61	0.3-1.3	0.181	2.41	0.7-8.0	0.133
AP	0.94	0.8-1.1	0.371	0.87	0.8-1.0	0.079	1.17	0.7-1.9	0.508	1.66	0.8-3.5	0.175
SD	0.96	0.8-1.1	0.571	1.14	1.0-1.3	0.074	0.90	0.6-1.4	0.639	0.90	0.4-2.2	0.807

*Significancia estadística alfa si $p < 0.05$. Se realizó la prueba estadística de Mantel-Haenzel en grupos por número de gestación.

LH, labio hendido. PH, paladar hendido. ARM, anomalía por reducción de miembros. ATRE, atresia esofágica. AA, atresia anal. AP, apéndice preauricular. SD, síndrome de Down. RM, razón de momios. IC, intervalo de confianza.

El único grupo de estudio que perdió significancia estadística en comparación con el análisis bivariado fue SD (RM 0.96/IC95% 0.8-1.1/p=0.571).

8.2.2 Escolaridad paterna

En escolaridad paterna se observó una tendencia similar a la escolaridad materna; conforme aumenta el número de gestaciones, aumenta de forma proporcional la frecuencia de escolaridades bajas (**Tabla 10**). Se demostró una significancia estadística para las mismas malformaciones que en escolaridad materna: anencefalia (RM 2.12/IC95% 1.5-3.0/p<0.001), encefalocele (RM 1.95/IC95% 1.3-3.0/p=0.003), EB (RM 1.91/IC95% 1.6-2.3/p<0.001) e hidrocefalia (RM 1.40/IC95% 1.0-1.9/p=0.029). De igual forma, la tendencia es similar en gastrosquisis, sin embargo, en esta malformación se observó una mayor frecuencia de padres con ≥ 6 años de escolaridad en comparación con controles (RM 0.36/IC95% 0.2-0.6/p<0.001).

Los grupos de estudio que perdieron significancia estadística en comparación con el análisis bivariado fueron LH c/s PH (RM 1.18/IC95% 1.0-1.4/p=0.056) y SD (RM 1.14/IC95% 1.0-1.3/p=0.074).

8.2.3 Exposición paterna periconcepcional

No se observó una DES en alguno de los grupos de estudio. Tres malformaciones perdieron significancia estadística en comparación con el análisis bivariado: anencefalia (RM 1.53/IC95% 0.5-4.9/p=0.467), EB (RM 1.15/IC95% 0.7-1.9/p=0.594) e hidrocefalia (RM 0.61/IC95% 0.3-1.3/p=0.181) (**Tabla 10**).

8.2.4 Consanguinidad

Se encontró una mayor frecuencia estadísticamente significativa en los casos en comparación con controles en EB (RM 3.04/IC95% 1.6-5.7/p<0.001), LH c/s PH (RM 3.57/IC95% 1.9-6.8/p<0.001), polidactilia (RM 4.02/IC95% 2.2-7.4/p<0.001) (**Tabla 10**).

8.2.5 Dificultad para concebir

En el análisis mantuvieron una frecuencia elevada en comparación con controles y su significancia el grupo de hipospadias (RM 2.38/IC95% 1.4-4.1/p=0.001) y microtia (RM 1.70/IC95% 1.1-2.6/p=0.015). SD fue un grupo que previamente en el análisis bivariado no había sido significativo, sin embargo, al estratificar por número de gestaciones se obtuvo significancia estadística (RM 1.39/IC95% 1.0-1.9/p=0.046) (**Tabla 11**).

Tabla 11. Resultados del análisis en los diferentes grupos de estudio, estratificados por número de gestaciones.

Grupo de estudio	Dificultad para concebir			Diabetes materna			Influenza o gripe ⁺			Consumo de antibióticos ⁺		
	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p
Controles	Referencia			Referencia			Referencia			Referencia		
Anencefalia	1.20	0.6-2.4	0.604	0.86	0.1-6.4	0.881	3.61	2.2-5.9	<0.001*	1.31	0.6-3.0	0.522
Encefalocele	1.25	0.5-3.1	0.630	8.24	3.12-21.7	<0.001*	4.20	2.2-7.8	<0.001*	1.21	0.4-3.9	0.752
Espina bífida	1.28	0.9-1.8	0.186	1.36	0.6-3.3	0.495	1.88	1.3-2.7	<0.001*	1.20	0.7-1.9	0.458
LH c/s PH	1.07	0.7-1.6	0.749	2.70	1.3-5.6	0.006*	2.02	1.4-2.9	<0.001*	1.25	0.8-2.0	0.378
PH	1.26	0.5-2.9	0.586	7.16	2.7-18.9	<0.001*	2.91	1.3-5.8	0.001*	2.77	1.3-5.8	0.005*
Gastrosquisis	0.82	0.3-2.7	0.747	5.34	1.3-22.8	0.011*	0.96	0.2-4.0	0.955	0.50	0.1-3.7	0.488
Hipospadias	2.38	1.4-4.1	0.001*	4.25	1.5-12.2	0.004*	0.81	0.3-2.2	0.684	1.18	0.5-2.9	0.716
ATRE	1.80	0.7-5.1	0.246	2.96	0.4-22.0	0.263	1.86	0.6-6.0	0.294	0.73	0.1-5.3	0.754
AA	1.80	0.9-3.8	0.113	1.41	0.2-10.6	0.735	2.71	1.3-5.4	0.004*	5.09	2.8-9.3	<0.001*
Polidactilia	1.13	0.8-1.7	0.548	3.51	1.8-6.8	0.001*	1.17	0.7-1.8	0.496	0.51	0.2-1.0	0.058
ARM	0.74	0.3-1.6	0.432	2.97	1.0-8.5	0.034*	2.79	1.7-4.6	<0.001*	2.17	1.2-4.0	0.010*
Microtia	1.70	1.1-2.6	0.015*	3.69	1.7-8.1	0.006*	1.56	0.9-2.6	0.088	1.39	0.8-2.5	0.266
Hidrocefalia	1.10	0.6-2.2	0.784	1.73	0.4-7.5	0.440	2.33	1.3-4.2	0.004*	2.05	1.1-4.0	0.029*
AP	1.20	0.9-1.7	0.288	2.57	1.3-5.0	0.003*	1.25	0.9-1.8	0.264	1.17	0.8-1.8	0.470
SD	1.39	1.0-1.9	0.046*	0.90	0.4-2.3	0.828	2.03	1.5-2.8	<0.001*	1.35	0.9-2.0	0.144

*Significancia estadística alfa si $p < 0.05$. Se realizó la prueba estadística de Mantel-Haenzel en grupos por número de gestación.

⁺Antecedente materno durante el primer trimestre del embarazo.

LH, labio hendido. PH, paladar hendido. ARM, anomalía por reducción de miembros. ATRE, atresia esofágica. AA, atresia anal. AP, apéndice preauricular. SD, síndrome de Down. RM, razón de momios. IC, intervalo de confianza.

8.2.6 Diabetes materna

Al igual que en el análisis bivariado se observaron las mismas variables con significancia estadística (encefalocele RM 8.24/IC 95% 3.12-2.17/ $p < 0.001$, LH c/s PH RM 2.70/IC95% 1.3-5.6/ $p = 0.006$, PH RM 7.16/IC95% 2.7-18.9/ $p < 0.001$, hipospadias RM 4.25/IC95% 1.5-12.2/ $p = 0.004$, polidactilia RM 3.51/IC95% 1.8-6.8/ $p = 0.001$, ARM RM 2.97/IC95% 1.0-8.5/ $p = 0.034$), microtia RM 3.69/IC95% 1.7-8.1/ $p = 0.006$, AP RM 2.57/IC95% 1.3-5.0/ $p = 0.003$). En gastrosquisis, la variable de diabetes materna no había sido significativa en el análisis bivariado, sin embargo, al estratificar por gestaciones hubo DES (RM 5.34/IC95% 1.3-22.8/ $p = 0.011$) (**Tabla 11**).

8.2.7 Factores asociados a infecciones por microorganismos (influenza/gripe y consumo de antibióticos)

En las variables de influenza/gripe y consumo de antibióticos, mantuvieron significancia estadística los mismos grupos de estudio que en el análisis bivariado (**Tabla 11**).

8.3 Regresión logística múltiple

Para estimar el efecto de las variables de antecedentes reproductivos en el riesgo de las MC seleccionadas se utilizaron 2 análisis distintos secuenciales. Primero se realizó un análisis en un modelo ajustado para edad materna para evaluar los efectos independientes entre gravidez y edad materna, y finalmente en un modelo ajustado para posibles variables confusoras. Este análisis se resume en la **Tablas 12, 13 y 14. Anexos 1, 2 y 3**.

8.3.1 Anencefalia

Al analizar anencefalia (**Tabla 12**), las variables de exposición paterna periconcepcional de riesgo (RM 1.66/IC95% 1.17-2.35/ $p = 0.005$), influenza/gripe (RM 3.34/IC95% 1.89-5.88/ $p < 0.001$), y PF (RM 2.28/IC95% 1.41-3.69/ $p = 0.001$) conservaron la significancia estadística. La asociación consiste en un aumento en la frecuencia de la variable estudiada en comparación con controles. De igual forma, en el espaciamiento promedio entre gestaciones (RM 0.82/IC95% 0.71-0.95/ $p = 0.010$) se mantuvo la DES, sin embargo, esta asociación es con respecto a espaciamientos más cortos en anencefalia en comparación con controles.

Por otro lado, la escolaridad paterna (RM 1.01/IC95% 0.82-1.26/ $p = 0.897$), escolaridad materna (RM 0.93/IC95% 0.76-1.15/ $p = 0.528$), nivel socioeconómico ((RM 0.81/IC95% 0.52-1.26/ $p = 0.479$), antecedente de AE (RM 1.09/IC95% 0.85-

Tabla 12. Resultados del análisis bivariado y de regresión logística múltiple.

Variables ^b	Modelo	Anencefalia			Encefalocele			Espina bífida			LH c/s PH			PH		
		RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p
Factores parentales																
Edad materna	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Edad paterna	NA	-	-	-	1.03	1.00-1.05	0.034*	1.02	1.00 - 1.03	0.004*	1.02	1.01-1.03	0.007*	-	-	-
	A	-	-	-	1.02	0.99-1.04	0.287	1.00	0.99 - 1.02	0.599	1.01	1.00-1.02	0.089	-	-	-
Escolaridad materna	NA	0.75	0.68-0.83	<0.001*	0.72	0.63-0.82	<0.001*	0.79	0.76 - 0.84	<0.001*	-	-	-	-	-	-
	A	0.93	0.76-1.15	0.528	0.80	0.62-1.02	0.069	0.98	0.87 - 1.01	0.658	-	-	-	-	-	-
Escolaridad paterna	NA	0.82	0.76-0.89	<0.001*	0.82	0.73-0.91	<0.001*	0.84	0.80 - 0.88	<0.001*	0.97	0.92-1.01	0.149	-	-	-
	A	1.01	0.82-1.26	0.897	0.99	0.76-1.29	0.931	1.01	0.90 - 1.13	0.859	1.10	0.99-1.22	0.084	-	-	-
Exposición pat. periconcepcional ^a	NA	2.13	1.56-2.92	<0.001*	-	-	-	1.77	1.51 - 2.08	<0.001*	-	-	-	-	-	-
	A	1.66	1.17-2.35	0.005*	-	-	-	1.37	1.14 - 1.65	0.001*	-	-	-	-	-	-
Nivel socioeconómico	NA	0.70	0.62-0.79	<0.001*	0.69	0.58-0.81	<0.001*	0.74	0.69 - 0.79	<0.001*	0.92	0.86-0.98	0.010*	-	-	-
	A	0.81	0.52-1.26	0.344	0.88	0.53-1.45	0.609	0.80	0.64 - 1.00	0.048*	0.83	0.73-0.96	0.012*	-	-	-
Consanguinidad	NA	-	-	-	-	-	-	3.18	1.68 - 5.98	<0.001*	3.68	1.95-6.94	<0.001*	-	-	-
	A	-	-	-	-	-	-	2.44	1.25 - 4.75	0.009*	3.49	1.84-6.62	<0.001*	-	-	-
Antecedentes reproductivos																
Dificultad para concebir	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diabetes materna	NA	-	-	-	8.52	3.24-22.41	<0.001*	-	-	-	2.79	1.36-5.73	0.005*	7.35	2.80-19.29	<0.001*
	A	-	-	-	9.04	3.33-24.58	<0.001*	-	-	-	2.61	1.25-5.46	0.011*	6.53	2.41-17.68	<0.001*
Influenza/gripe ⁺	NA	3.64	2.21-6.00	<0.001*	4.25	2.28-7.93	<0.001*	1.89	1.32 - 2.72	0.001*	2.04	1.40-2.96	<0.001*	2.94	1.51-5.73	0.002*
	A	3.34	1.89-5.88	<0.001*	4.25	2.26-7.98	<0.001*	1.77	1.20 - 2.63	0.004*	2.09	1.43-3.04	<0.001*	2.70	1.37-5.33	0.004*
Ingesta de antibióticos ⁺	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.71	1.29-5.66	0.008*
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.45	1.15-5.20	0.020*
Espaciamiento prom. entre gest.	NA	0.76	0.67-0.87	<0.001*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A	0.82	0.71-0.95	0.010*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abortos espontáneos	NA	1.35	1.11-1.63	0.002*	-	-	-	1.30	1.16-1.45	<0.001*	1.15	1.01-1.30	0.029*	1.34	1.05-1.69	0.016
	A	1.09	0.85-1.41	0.479	-	-	-	1.20	1.06-1.37	0.004*	1.10	0.96-1.25	0.194	1.18	0.91-1.54	0.212
Pérdidas fetales	NA	2.68	1.70-4.20	<0.001*	-	-	-	1.94	1.39-2.72	<0.001*	1.77	1.26-2.49	<0.001*	2.27	1.23-4.20	0.001*
	A	2.28	1.41-3.69	0.001*	-	-	-	1.49	1.04-2.13	0.029*	1.44	1.00-2.07	0.050	1.79	0.92-3.48	0.085
Gravidez^c																
3 gestas	NA	1.20	0.82-1.74	0.348	4.25	2.28-7.93	<0.001*	1.27	1.03-1.55	0.022*	1.11	0.90-1.37	0.322	1.15	0.73-1.82	0.550
	A	1.07	0.72-1.60	0.739	0.98	0.58-1.65	0.945	1.15	0.93-1.43	0.196	1.05	0.85-1.30	0.660	1.10	0.69-1.74	0.691
≥4 gestas	NA	1.67	1.20-2.33	0.003*	1.70	1.10-2.65	0.018*	1.82	1.52-2.18	<0.001*	1.36	1.12-1.65	0.002*	1.48	0.98-2.24	0.065
	A	1.10	0.73-1.66	0.644	1.11	0.67-1.85	0.688	1.33	1.06-1.68	0.015*	1.10	0.87-1.39	0.412	1.25	0.80-1.97	0.325

^aProcesos de la producción industrial, agropecuaria y de la construcción 3 meses antes del embarazo y/o durante el primer trimestre de embarazo. ^bSolo se incluyeron las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado. ^cAntecedente materno durante el primer trimestre del embarazo. ⁺2 gestaciones fue utilizado de referencia.

*Significancia estadística alfa si p<0.05. Modelo: (NA) = análisis bivariado entre casos-contróles (prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher si n<5 para las variables categóricas y U de Mann-Whitney para variables continuas), (A) = regresión logística múltiple ajustada para las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado.

RM, razón de momios. IC, intervalos de confianza. LH, labio hendido. PH, paladar hendido.

1.41/p=0.528) y gravidez ≥ 4 gestas (RM 1.10/IC95% 0.73-1.66/p=0.644) perdieron significancia estadística al ajustar para variables confusoras.

8.3.2 Encefalocele

En encefalocele (**Tabla 12**), las variables de diabetes materna e influenza o gripe se mantuvieron estadísticamente significativas (RM 9.04/IC95% 3.33-24.58/p<0.001 y RM 4.25/IC95% 2.26-7.98/p<0.001, respectivamente), siendo más frecuentes en casos en comparación con controles.

Por otro lado, la edad paterna (RM 1.02/IC95% 0.99-1.04/p=0.287), escolaridad materna (RM 0.80/IC95% 0.62-1.02/p=0.069), escolaridad paterna (RM 0.99/IC95% 0.76-1.29/p=0.931), nivel socioeconómico (RM 0.88/IC95% 0.53-1.45/p=0.609), y gravidez (3 gestas RM 0.98/IC95% 0.58-1.65/p=0.945, ≥ 4 gestas RM 1.11/IC95% 0.67-1.85/p=0.015) no conservaron la significancia estadística al ajustar para variables de confusión.

8.3.3 Espina bífida

En EB (**Tabla 12**), las variables de exposición paterna periconcepcional de riesgo (RM 1.37/IC95% 1.14-1.65/p=0.001), consanguinidad (RM 2.44/IC95% 1.25-4.75/p=0.009), influenza/gripe (RM 1.77/IC95% 1.20-2.63/p=0.004), AE (RM 1.66/IC95% 1.17-2.35/p=0.005), PF (RM 1.20/IC95% 1.06-1.37/p=0.004) conservaron la significancia estadística y la asociación consiste en un aumento en la frecuencia de la variable estudiada en comparación con controles. Al considerar gravidez ≥ 4 se mantuvo la significancia estadística en el análisis ajustado para edad materna, así como en el modelo ajustado para variables de confusión (RM 1.49/IC95% 1.04-2.13/p=0.029) (**Anexo 1**).

De igual forma, en nivel socioeconómico (RM 0.80/IC95% 0.64-1.00/p=0.048) se mantuvo la DES, sin embargo, esta asociación es con respecto a menores niveles socioeconómicos en casos en comparación con controles.

La edad paterna (RM 1.00/IC95% 0.99-1.02/p=0.599), escolaridad materna (RM 0.98/IC95% 0.87-1.01/p=0.858), escolaridad paterna (RM 1.01/IC95% 0.90-1.13/p=0.859) y gravidez 3 gestas (RM 1.15/IC95% 0.93-1.43/p=0.196) perdieron significancia estadística al ajustar para variables de confusión.

8.3.4 Labio hendido c/s paladar hendido

Al analizar LH c/s PH (**Tabla 12**), las variables de consanguinidad (RM 3.49/IC95% 1.84-6.62/p<0.001), diabetes materna (RM 2.61/IC95% 1.25-5.46/p=0.011), e influenza/gripe (RM 2.09/IC95% 1.43-3.04/p<0.001) conservaron la significancia estadística y la asociación consiste en un aumento en la frecuencia de la variable

estudiada en comparación con controles. Asimismo, en nivel socioeconómico (RM 0.83/IC95% 0.73-0.96/p=0.012) se mantuvo la DES, sin embargo, esta asociación es con respecto a menores niveles socioeconómicos en casos en comparación con controles.

La edad materna (RM 1.01/IC95% 1.00-1.02/p=0.089), antecedente de AE (RM 1.10/IC95% 0.96-1.25/p=0.194), PF (RM 1.44/IC95% 1.00-2.07/p=0.050) y gravidez ≥ 4 gestas (RM 1.10/IC95% 0.87-1.39/p=0.412) perdieron significancia estadística al ajustar para variables confusoras.

8.3.5 Paladar hendido

En PH (**Tabla 12**), las variables de diabetes materna, influenza/gripe e ingesta de antibióticos se mantuvieron estadísticamente significativas (RM 6.53/IC95% 2.41-17.68/p<0.001, RM 2.70/IC95% 1.37-5.33/p=0.004 y RM 2.45/IC95% 1.15-5.20/p=0.020, respectivamente), siendo más frecuentes en casos en comparación con controles. La única variable que perdió significancia fueron las PF (RM 0.050/IC95% 0.92-3.48/p=0.085).

8.3.6 Gastrosquisis

Al analizar gastrosquisis (**Tabla 13**), las variables de nivel socioeconómico (RM 1.36/IC95% 1.12-1.66/p=0.002), diabetes materna (RM 13.08/IC95% 2.78-61.5/p=0.001) y AE (RM 2.08/IC95% 1.42-3.03/p<0.001) conservaron la DES y la asociación consiste en un aumento en los valores de la variable estudiada en comparación con controles. De igual forma, en edad materna (RM 1.66/IC95% 1.17-2.35/p=0.005), se mantuvo la significancia estadística, sin embargo, esta asociación es inversa y se asocia a edades maternas más jóvenes en comparación con controles. Por otro lado, la edad paterna, espaciamiento entre gestaciones y gravidez ≥ 4 no conservaron la significancia estadística al ajustar para variables confusoras (RM 0.97/IC95% 0.92-1.03/p=0.383, RM 0.111/IC95% 0.86-1.43/p=0.410 y RM 0.44/IC95% 0.17-1.17/p=0.101, respectivamente).

8.3.7 Hipospadias

En hipospadias (**Tabla 13**), las variables de edad paterna (RM 1.05/IC95% 1.02-1.06/p<0.001), DPMC (RM 2.03/IC95% 1.18-3.50/p=0.011), diabetes materna (RM 3.15/IC95% 1.04-9.51/p=0.042) y PF (RM 1.90/IC95% 1.07-3.35/p=0.027) mantuvieron valores de p significativos con frecuencias más elevadas de la variable estudiada en casos en comparación con controles. La única variable que no obtuvo DES al ajustar para variables potencialmente confusoras fue edad materna (RM 0.99/IC95% 0.96-1.03/p=0.747).

Tabla 13. Resultados del análisis bivariado y de regresión logística múltiple.

Variables ^b	Modelo	Gastrosquisis			Hipospadias			ATRE			AA			Polidactilia		
		RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p
Factores parentales																
Edad materna	NA	1.34	1.05-1.69	0.016*	1.03	1.01-1.06	0.018*	1.06	1.01-1.10	0.010*	-	-	-	1.03	1.01-1.04	<0.001*
	A	0.84	0.77-0.91	<0.001*	0.99	0.96-1.03	0.747	1.03	0.97-1.10	0.320	-	-	-	1.01	0.99-1.03	0.320
Edad paterna	NA	0.89	0.85-0.93	<0.001*	1.04	1.02-1.06	<0.001*	1.05	1.01-1.08	0.005*	-	-	-	1.02	1.01-1.03	<0.001*
	A	0.97	0.92-1.03	0.383	1.05	1.02-1.07	0.001*	1.03	0.98-1.08	0.184	-	-	-	1.01	0.99-1.03	0.313
Escolaridad materna	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Escolaridad paterna	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Exposición pat. periconcepcional ^a	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nivel socioeconómico	NA	1.18	1.01-1.39	0.039*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A	1.36	1.12-1.66	0.002*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Consanguinidad	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.13	2.25-7.58	<0.001*
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.19	2.28-7.71	<0.001*
Antecedentes reproductivos																
Dificultad para concebir	NA	-	-	-	2.40	1.41-4.09	0.001*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A	-	-	-	2.03	1.18-3.50	0.011*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diabetes materna	NA	4.78	1.12-2.38	0.034*	4.20	1.46-12.05	0.008*	-	-	-	-	-	-	3.56	1.85-6.87	<0.001*
	A	13.08	2.78-61.5	0.001*	3.15	1.04-9.51	0.042*	-	-	-	-	-	-	2.82	1.39-5.72	0.004*
Influenza/gripe ⁺	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.75	1.37-5.53	0.005*	-	-	-
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.16	1.04-4.45	0.038*	-	-	-
Ingesta de antibióticos ⁺	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.87	2.67-8.90	<0.001*	-	-	-
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.47	2.40-8.32	<0.001*	-	-	-
Espaciamiento prom. entre gest.	NA	0.75	0.61-0.94	0.011*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A	1.11	0.86-1.43	0.410	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abortos espontáneos	NA	1.42	1.07-1.90	0.015*	-	-	-	-	-	-	1.42	1.12-1.79	0.003*	-	-	-
	A	2.08	1.42-3.03	<0.001*	-	-	-	-	-	-	1.22	0.94-1.58	0.138	-	-	-
Pérdidas fetales	NA	-	-	-	2.08	0.03-0.04	<0.001*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A	-	-	-	1.90	1.07-3.35	0.027*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gravidez*																
3 gestas	NA	0.64	0.37-1.10	0.109	0.9	0.62-1.33	0.609	1.09	0.57-2.08	0.795	1.19	0.73-1.93	0.480	1.00	0.81-1.23	0.980
	A	0.80	0.45-1.44	0.458	0.84	0.57-1.24	0.374	0.95	0.49-1.83	0.874	1.09	0.66-1.80	0.732	0.97	0.79-1.21	0.836
≥4 gestas	NA	0.23	0.10-0.50	<0.001*	0.96	0.67-1.38	0.829	1.25	0.68-2.29	0.468	1.85	1.21-2.82	0.004*	1.35	1.12-1.64	0.002*
	A	0.44	0.17-1.17	0.101	0.68	0.44-1.03	0.071	0.8	0.40-1.59	0.522	1.71	1.09-2.68	0.020*	1.19	0.96-1.48	0.120

^aProcesos de la producción industrial, agropecuaria y de la construcción 3 meses antes del embarazo y/o durante el primer trimestre de embarazo. ^bSolo se incluyeron las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado. *Antecedente materno durante el primer trimestre del embarazo. *2 gestaciones fue utilizado de referencia.

*Significancia estadística alfa si p<0.05. Modelo: (NA) = análisis bivariado entre casos-contróles (prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher si n<5 para las variables categóricas y U de Mann-Whitney para variables continuas), (A) = regresión logística múltiple ajustada para las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado.

ATRE, atresia esofágica. AA, atresia anal. RM, razón de momios. IC, intervalos de confianza.

8.3.8 Atresia esofágica

En el análisis de los casos con ATRE, a pesar de tener un valor de p estadísticamente significativo en edad materna y paterna en el análisis bivariado, se perdió la significancia estadística cuando se ajustó para variables confusoras (RM 1.03/IC95% 0.97-1.10/p=0.320 y RM 1.03/IC95% 0.98-1.08/p=0.184, respectivamente). Ninguna otra variable fue significativa (**Tabla 13**).

8.3.9 Atresia anal

En AA (**Tabla 13**), las variables de influenza/gripe e ingesta de antibióticos se mantuvieron estadísticamente significativas (RM 2.16/IC95% 1.04-4.45/p<0.001, RM 4.47/IC95% 2.40-8.32/p<0.001, respectivamente), siendo más frecuentes en casos en comparación con controles. Al considerar gravidez ≥ 4 se mantuvo la significancia estadística en el análisis ajustado para edad materna, así como en el modelo ajustado para confusores (RM 1.71/IC95% 1.09-2.68/p=0.020) (**Anexo 2**). La única variable que perdió significancia fue el antecedente de AE (RM 1.22/IC95% 0.94-1.58/p=0.138).

8.3.10 Polidactilia

Al analizar los casos con polidactilia (**Tabla 13**), las variables de consanguinidad (RM 4.19/IC95% 2.28-7.71/p<0.001) y diabetes materna (RM 2.82/IC95% 1.39-5.72/p=0.004), conservaron la DES y la asociación consiste en un aumento en la frecuencia de la variable estudiada en comparación con controles.

La edad materna (RM 1.01/IC95% 0.99-1.03/p=0.320), edad paterna (RM 1.01/IC95% 0.99-1.03/p=0.313) y gravidez ≥ 4 gestas (RM 1.19/IC95% 0.96-1.48/p=0.120) perdieron significancia estadística al ajustar para variables de confusión.

8.3.11 Anomalía por reducción de miembros

En ARM (**Tabla 14**), las variables de diabetes materna (RM 2.99/IC95% 1.04-8.61/p=0.043), influenza o gripe (RM 2.53/IC95% 1.49-4.27/p=0.001), ingesta de antibióticos (RM 1.98/IC95% 1.07-3.66/p=0.029) y AE (RM 1.23/IC95% 1.01-1.50/p=0.042) mantuvieron valores de p significativos con frecuencias más elevadas de la variable estudiada en casos en comparación con controles. No se perdió significancia estadística para ninguna de las variables.

8.3.12 Microtia

En los casos con microtia (**Tabla 14**), el antecedente de DMPC y diabetes materna (RM 1.64/IC95% 1.06-2.52/p=0.026 y RM 3.22/IC95% 1.38-4.47/p=0.007)

Tabla 14. Resultados del análisis bivariado y de regresión logística múltiple.

Variables ^b	Modelo	ARM			Microtia			Hidrocefalia			AP			SD			
		RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	
Factores parentales																	
Edad materna	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.16	1.15-1.17	<0.001*
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.15	1.13-1.18	<0.001*
Edad paterna	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.10	1.09-1.11	<0.001*
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.00	0.99-1.02	0.858
Escolaridad materna	NA	-	-	-	-	-	-	0.87	0.79-0.95	0.004*	-	-	-	-	1.10	1.09-1.11	<0.001*
	A	-	-	-	-	-	-	0.94	0.77-1.15	0.569	-	-	-	-	0.96	0.87-1.05	0.337
Escolaridad paterna	NA	-	-	-	-	-	-	0.89	0.83-0.97	0.007*	-	-	-	-	0.90	0.86-0.94	<0.001*
	A	-	-	-	-	-	-	1.01	0.82-1.25	0.906	-	-	-	-	1.00	0.90-1.11	0.943
Exposición pat. periconcepcional ^a	NA	-	-	-	-	-	-	1.71	1.26-2.30	<0.001*	-	-	-	-	-	-	-
	A	-	-	-	-	-	-	1.54	1.10-2.15	0.013*	-	-	-	-	-	-	-
Nivel socioeconómico	NA	-	-	-	-	-	-	0.83	0.74-0.92	0.001*	1.05	1.00-1.11	0.050	0.94	0.90-0.98	0.002*	
	A	-	-	-	-	-	-	0.91	0.62-1.35	0.651	1.04	0.99-1.10	0.114	1.01	0.85-1.20	0.919	
Consanguinidad	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antecedentes reproductivos																	
Dificultad para concebir	NA	-	-	-	1.66	1.08-2.54	0.021*	-	-	-	-	-	-	-	1.20	0.87-1.64	0.265
	A	-	-	-	1.64	1.06-2.52	0.026*	-	-	-	-	-	-	-	0.98	0.70-1.39	0.919
Diabetes materna	NA	3.06	1.07-8.76	0.037*	3.73	1.70-8.20	0.001*	-	-	-	2.56	1.33-4.93	0.005*	-	-	-	-
	A	2.99	1.04-8.61	0.043*	3.22	1.38-4.47	0.007*	-	-	-	2.52	1.30-4.85	0.006*	-	-	-	-
Influenza/gripe ⁺	NA	2.83	1.70-4.69	<0.001*	-	-	-	2.30	1.28-4.14	0.005*	-	-	-	2.08	1.53-2.83	<0.001*	
	A	2.53	1.49-4.27	0.001*	-	-	-	2.31	1.24-4.30	0.008*	-	-	-	2.08	1.47-2.94	<0.001*	
Ingesta de antibióticos ⁺	NA	2.14	1.17-3.93	0.014*	-	-	-	2.04	1.06-3.95	0.034*	-	-	-	-	-	-	-
	A	1.98	1.07-3.66	0.029*	-	-	-	2.05	1.04-4.03	0.038*	-	-	-	-	-	-	-
Espaciamiento prom. entre gest.	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.07	1.01-1.13	0.024*	1.20	1.14-1.26	<0.001*	
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.06	1.00-1.12	0.061	0.98	0.93-1.04	0.547	
Abortos espontáneos	NA	1.30	1.08-1.55	0.005*	-	-	-	1.32	1.09-1.59	0.004*	-	-	-	1.41	1.29-1.55	<0.001*	
	A	1.23	1.01-1.50	0.042*	-	-	-	1.37	1.10-1.70	0.004*	-	-	-	1.07	0.97-1.20	0.187	
Pérdidas fetales	NA	-	-	-	-	-	-	2.12	1.27-3.55	0.004*	-	-	-	1.70	1.25-2.32	0.001*	
	A	-	-	-	-	-	-	1.65	0.90-3.02	0.105	-	-	-	1.05	0.73-1.52	0.784	
Gravidez*																	
3 gestas	NA	1.32	0.95-1.82	0.093	0.97	0.75-1.27	0.842	0.65	0.44-0.95	0.028*	1.05	0.88-1.24	0.616	1.24	1.03-1.51	0.026	
	A	1.26	0.90-1.74	0.175	0.96	0.73-1.26	0.771	0.53	0.35-0.82	0.004*	1.04	0.87-1.24	0.677	0.91	0.74-1.12	0.361	
≥4 gestas	NA	1.25	0.91-1.71	0.173	1.19	0.94-1.52	0.155	1.11	0.81-1.52	0.525	0.96	0.80-1.13	0.605	2.88	2.46-3.38	<0.001*	
	A	1.13	0.80-1.58	0.488	1.22	0.95-1.56	0.120	0.79	0.54-1.16	0.233	0.97	0.81-1.16	0.732	0.96	0.78-1.18	0.683	

^aProcesos de la producción industrial, agropecuaria y de la construcción 3 meses antes del embarazo y/o durante el primer trimestre de embarazo. ^bSolo se incluyeron las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado. *Antecedente materno durante el primer trimestre del embarazo. *2 gestaciones fue utilizado de referencia.

*Significancia estadística alfa si p<0.05. Modelo: (NA) = análisis bivariado entre casos-contróles (prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher si n<5 para las variables categóricas y U de Mann-Whitney para variables continuas), (A) = regresión logística múltiple ajustada para las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado.

AP, apéndice preauricular. SD, síndrome de Down. RM, razón de momios. IC, intervalos de confianza. ARM, anomalía por reducción de miembros.

mantuvieron valores de p significativos con una tasa más elevadas de la variable estudiada en casos en comparación con controles. Ninguna otra variable fue significativa en el análisis bivariado ni el modelo ajustado.

8.3.13 Hidrocefalia

En hidrocefalia (**Tabla 14**), la exposición paterna periconcepcional de riesgo (RM 1.54/IC95% 1.10-2.15/p=0.013), influenza/gripe (RM 2.31/IC95% 1.24-4.30/p=0.008), ingesta de antibióticos (RM 2.05/IC95% 1.04-4.03/p=0.038) y antecedente de AE (RM 1.37/IC95% 1.10-1.70/p=0.004), conservaron la DES y la asociación consiste en un aumento en la frecuencia de la variable estudiada en comparación con controles. Asimismo, en gravidez (3 gestas) se mantuvo la significancia estadística en el análisis ajustado para edad materna, así como en el modelo ajustado para variables de confusión (RM 0.53/IC95% 0.35-0.82/p=0.004) (**Anexo 3**), sin embargo, esta asociación es con respecto a una menor frecuencia en casos en comparación con controles.

Por otro lado, escolaridad materna (RM 0.94/IC95% 0.77-1.15/p=0.569), escolaridad paterna (RM 1.01/IC95% 0.82-1.25/p=0.906), nivel socioeconómico (RM 0.91/IC95% 0.62-1.35/p=0.651) y PF (RM 1.65/IC95% 0.90-3.02/p=0.105) perdieron significancia estadística al ajustar para variables confusoras.

8.3.14 Apéndice preauricular

En AP (**Tabla 14**), la única variable que permaneció con valores de p estadísticamente significativos fue diabetes materna (RM 2.52/IC95% 1.30-4.85/p=0.006) con una tasa más elevadas en casos en comparación con controles. El espaciamiento promedio entre gestaciones perdió significancia (RM 1.07/IC95% 1.00-1.12/p=0.061).

8.3.15 Síndrome de Down

En los casos con SD (**Tabla 14**), las variables de edad materna e influenza/gripe conservaron la DES y la asociación consiste en un aumento en los valores de la variable estudiada en comparación con controles (RM 1.13/IC95% 1.13-1.18/p<0.001 y RM 2.08/IC95% 1.47-2.94/p<0.001, respectivamente). Por otra parte, la edad paterna (RM 1.00/IC95% 0.99-1.02/p=0.858), escolaridad materna (RM 0.96/IC95% 0.87-1.05/p=0.337), escolaridad paterna (RM 1.00/IC95% 0.90-1.11/p=0.943), nivel socioeconómico (RM 1.01/IC95% 0.85-1.20/p=0.919), espaciamiento entre gestaciones (RM 0.98/IC95% 0.93-1.04/p=0.547), AE (RM 1.07/IC95% 0.97-1.20/p=0.187), PF (RM 1.05/IC95% 0.73-1.52/p=0.784) y gravidez (3 gestas RM 0.91/IC95% 0.74-1.12/p=0.361, 4 gestas RM 0.96/IC95% 0.78-

1.18/p=0.683) no conservaron la significancia estadística al ajustar para variables confusoras.

8.4 Comparación de antecedentes reproductivos: malformación vs. malformación

En este análisis se realizó una comparación entre todos los grupos de estudio (sin incluir controles) para cinco variables: gravidez, espaciamento promedio entre gestaciones, DMPC, antecedentes de AE y PF. Los datos obtenidos se encuentran en las **Tablas 15, 16, 17, 18, y 19**.

8.4.1 Gravidez

En la variable de gravidez, EB mostró mayor número de gestaciones al compararlo con LH c/s PH (Z-2.30/p=0.022), gastrosquisis (Z-5.87/p<0.001), hipospadias (Z-3.20/p=0.001), polidactilia (Z-2.37/p=0.018), ARM (Z-2.09/p=0.037), microtia (Z-2,88/p=0.004) e hidrocefalia (Z-2.81/p=0.005) (**Tabla 15**).

La malformación con un menor número de gestaciones fue gastrosquisis en comparación con las demás MC y SD, con un valor de p estadísticamente significativo en todos los casos (anencefalia Z-4.99/p=0.001, encefalocele Z-4.56/p<0.001, EB Z-5.87/p<0.001, LH c/s PH Z-4.85/p<0.001, PH Z-4.33/p<0.001, hipospadias Z-3.25/p=0.001, AE Z-3.32/p=0.001, AA Z-4.88/p<0.001, polidactilia Z-4.75/p<0.001, ARM Z-4.40/p<0.001, microtia Z-4.21/p<0.001, hidrocefalia Z-3.43/p=0.001, AP Z-3.85/p<0.001, SD (Z-7.59/p<0.001) (**Tabla 15**).

Al analizar hipospadias, se encontró un mayor número de gestaciones con DES al comparar con encefalocele (Z-1.97/p=0.049), gastrosquisis (Z-3.25/p=0.001) y AA (Z-2.33/p=0.020) (**Tabla 15**).

Asimismo, se compararon los casos con AP contra las demás MC (**Tabla 15**) y se encontró un mayor número de gestaciones, excepto para SD, con un valor de p significativo para anencefalia (Z-2.92/p=0.003), encefalocele (Z-2.33/p=0.020), EB (Z-5.38/p<0.001), LH c/s PH (Z-2.80/p=0.005), PH (Z-1.86/p=0.062), gastrosquisis (Z-3.85/p<0.0001), AA (Z-2.82/p=0.005) y polidactilia (Z-2.62/p=0.009).

En los casos con SD, se encontró un mayor número de gestaciones en este grupo en comparación con todos los demás, con valores de p significativos en todas las comparaciones (anencefalia Z-4.18/p=0.001, encefalocele Z-2.35/p=0.019/, EB Z-4.38/p<0.001, LH c/s PH Z-2.74/p=0.006, PH Z-3.16/p=0.002, gastrosquisis Z-7.59/p<0.001, hipospadias Z-5.76/p<0.001, AE Z-2.78/p=0.005, AA Z-2.10/0.036, polidactilia Z-6.62/p<0.001, ARM Z-5.14/p<0.001, microtia Z-6.45/p<0.001, hidrocefalia Z-5.45/p<0.001, AP Z-10.27/p<0.001) (**Tabla 15**).

Tabla 15. Resultados de la comparación de gravedad entre los diferentes grupos de estudio.

	Anen	Ence	EB	LHc/s PH	PH	Gast	Hipos	ATRE	AA	Poli	ARM	Mic	Hidro	AP	SD
Anen		+	•	•	+	+	+	+	+	•	•	•	+	•	•
Ence	-0.07 (0.941)		+	•	•	+	•	+	•	•	•	•	•	•	•
EB	-0.45 (0.654)	-0.26 (0.794)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	•	•
LHc/sPH	-1.07 (0.283)	-0.92 (0.358)	-2.30 (0.022)		+	+	+	+	+	•	+	•	+	•	•
PH	-0.45 (0.651)	-0.46 (0.647)	-0.91 (0.362)	-0.37 (0.715)		+	•	+	•	•	•	•	•	•	•
Gast	-4.99 (<0.001)	-4.56 (<0.001)	-5.87 (<0.001)	-4.85 (<0.001)	-4.33 (<0.001)		•	•	•	•	•	•	•	•	•
Hipos	-2.25 (0.025)	-1.97 (0.049)	-3.20 (0.001)	-1.5 (0.144)	-1.56 (0.118)	-3.25 (0.001)		+	+	•	•	•	•	•	•
AE	-0.82 (0.410)	-0.80 (0.422)	-1.18 (0.239)	-0.26 (0.798)	-0.45 (0.656)	-3.32 (0.001)	-0.76 (0.445)		•	•	•	•	•	•	•
AA	-0.39 (0.700)	-0.27 (0.789)	-0.09 (0.926)	-1.32 (0.186)	-0.75 (0.452)	-4.88 (<0.001)	-2.33 (0.020)	-1.05 (0.296)		•	•	•	•	•	•
Poli	-1.12 (0.262)	-0.96 (0.339)	-2.37 (0.018)	-0.09 (0.929)	-0.41 (0.680)	-4.75 (<0.001)	-1.65 (0.099)	-0.22 (0.829)	-1.36 (0.175)		+	+	+	•	•
ARM	-1.23 (0.219)	-1.09 (0.275)	-2.09 (0.037)	-0.38 (0.704)	-0.59 (0.554)	-4.40 (<0.001)	-1.24 (0.215)	-0.05 (0.963)	-1.46 (0.144)	-0.31 (0.758)		•	+	•	•
Mic	-1.65 (0.098)	-1.40 (0.161)	-2.88 (0.004)	-0.9 (0.350)	-0.91 (0.362)	-4.21 (<0.001)	-0.97 (0.331)	0.17 (0.862)	-1.80 (0.072)	-0.82 (0.412)	-0.38 (0.703)		+	•	•
Hidro	-1.89 (0.059)	-1.65 (0.100)	-2.81 (0.005)	-1.32 (0.187)	-1.23 (0.217)	-3.43 (0.001)	-0.34 (0.733)	-0.50 (0.616)	-2.00 (0.046)	-1.25 (0.213)	-0.86 (0.392)	-0.58 (0.565)		•	•
AP	-2.92 (0.003)	-2.33 (0.020)	-5.38 (<0.001)	-2.80 (0.005)	-1.86 (0.062)	-3.85 (<0.001)	-0.13 (0.899)	-0.80 (0.425)	-2.82 (0.005)	-2.62 (0.009)	-1.59 (0.111)	-1.33 (0.185)	-0.335 (0.738)		•
SD	-4.18 (0.001)	-2.35 (0.019)	-4.38 (<0.001)	-2.74 (0.006)	-3.16 (0.002)	-7.59 (<0.001)	-5.76 (<0.001)	-2.78 (0.005)	-2.10 (0.036)	-6.62 (<0.001)	-5.14 (<0.001)	-6.45 (<0.001)	-5.45 (<0.001)	-10.27 (<0.001)	

Z (p). Significancia estadística alfa si $p < 0.05$. Se realizó la prueba estadística de U de Mann-Whitney para comparar entre malformaciones.

•Suma de rangos mayor en la malformación de la columna.

+Suma de rangos mayor en la malformación de la fila.

Anen, anencefalia. Ence, encefalocele. EB, espina bífida. LHc/sPH, labio hendido con o sin paladar hendido. PH, paladar hendido. Gast, gastrosquisis. Hipos, hipospadias. ATRE, atresia de esófago. AA, atresia anal. Poli, polidactilia. ARM, anomalía por reducción de miembros. Mic, microtia. Hidro, hidrocefalia. AP, apéndice preauricular. SD, síndrome de Down.

8.4.2 Espaciamiento promedio entre gestaciones

Los grupos de malformaciones con un menor espaciamiento fueron anencefalia y gastrosquisis. En anencefalia (**Tabla 16**) se obtuvieron valores de p estadísticamente significativos al comparar con EB (Z-2.94/p=0.003), LH c/s PH (Z-3.51/p<0.001), polidactilia (Z-3.25/p=0.001), ARM (Z-2.13/p=0.033), microtia (Z-3.65/p<0.001), AP (Z-4.89/p<0.001), SD (Z-6.35/. Por otro lado, el espaciamiento promedio entre gestaciones fue mayor y estadísticamente significativo en comparación con hipospadias (Z-3.57/p<0.001) y AA (Z-2.73/p=0.006).

En gastrosquisis se observó un menor espaciamiento en comparación con las demás MC y SD (**Tabla 16**), con un valor de p estadísticamente significativo para encefalocele (Z-1.98/p=0.048), LH c/s PH (Z-2.80/p=0.005), hipospadias (Z-3.19/p=0.001), AA (Z-2.60/p=0.009), polidactilia (Z-2.77/p=0.007), ARM (Z-2.03/0.043), microtia (Z-3.07/p=0.002), AP (Z-3.72/p<0.001) y SD (Z-3.27/p=0.001).

Asimismo, se compararon los casos con AP contra las demás MC y se encontró un mayor promedio de años en comparación con todos los grupos, excepto para SD, con un valor de p significativo para anencefalia (Z-4.89/p<0.001), encefalocele (Z-1.97/p0.049), EB (Z-3.28/p=0.001), gastrosquisis (Z-4.60/p0<0.001), polidactilia (Z-2.28/p=0.023), ARM (Z-2.58/p=0.010) e hidrocefalia (Z-2.63/p=0.009) (**Tabla 16**).

En los casos con SD, se encontró un promedio de años mayor en este grupo en comparación con las demás MC, con valores de p significativos para: anencefalia (Z-6.35/p<0.001), encefalocele (Z-3.31/p=0.001), EB (Z-6.19/p<0.001), LH c/s PH (Z-4.60/p<0.001), gastrosquisis (Z-3.27/p=0.001), AE (Z-2.68/p=0.007), AA (Z-2.00/p=0.045), polidactilia (Z-5.00/p<0.001), ARM (Z-4.38/p<0.001), microtia (Z-3.46/p=0.001), hidrocefalia (Z-4.24/p<0.001), AP (Z-3.10/p=0.002) (**Tabla 16**).

8.4.3 Abortos espontáneos previos

Al comparar el número total de AE previos entre gastrosquisis y el resto de las MC y SD (**Tabla 17**) se encontró un mayor número de abortos totales con valores de p estadísticamente significativos en todos los grupos de estudio: anencefalia (RM 1.6/IC95% 1.0-2.6/p=0.045), encefalocele (RM 2.5/IC95% 1.4-4.3/p=0.001), EB (RM 1.9/IC95% 1.2-2.8/p=0.004), LH c/s PH (RM 2.0/IC95% 1.3-3.0/p=0.001), hipospadias (RM 1.9/IC95% 1.1-3.1/p=0.009), AE (RM 1.6/IC95% 1.0-2.6/p=0.004), polidactilia (RM 2.4/IC95% 1.5-3.6/p=0.001), ARM (RM 1.6/IC95% 1.0-2.6/p=0.035), microtia (RM 1.9/IC95% 1.2-3.0/p=0.005), hidrocefalia (RM 1.7/IC95% 1.1-2.7/p=0.023), AP (RM 2.2/IC95% 1.4-3.3/p=0.001) y SD (RM 2.0/IC95% 1.3-3.0/p=0.001).

Tabla 16. Resultados de la comparación de espaciamento promedio entre gestaciones entre los diferentes grupos de estudio.

	Anen	Ence	EB	LHc/s PH	PH	Gast	Hipos	AE	AA	Poli	ARM	Mic	Hidro	AP	SD
Anen		+	•	•	+	+	+	+	+	•	•	•	+	•	•
Ence	-1.79 (0.074)		+	•	•	+	•	+	•	•	•	•	•	•	•
EB	-2.94 (0.003)	-0.38 (0.703)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	•	•
LHc/sPH	-3.51 (<0.001)	-0.90 (0.367)	-1.12 (0.264)		+	+	+	+	+	•	+	•	+	•	•
PH	-1.87 (0.061)	-0.13 (0.899)	-0.00 (0.998)	-0.53 (0.593)		+	•	+	•	•	•	•	•	•	•
Gast	-0.34 (0.732)	-1.98 (0.048)	-2.51 (0.012)	-2.80 (0.005)	-1.81 (0.071)		•	•	•	•	•	•	•	•	•
Hipos	-3.57 (<0.001)	-1.55 (0.122)	-1.70 (0.090)	-0.95 (0.341)	-1.18 (0.237)	-3.19 (0.001)		+	+	•	•	•	•	•	•
AE	-0.45 (0.657)	-0.68 (0.498)	-0.96 (0.339)	-1.28 (0.200)	-0.77 (0.441)	-0.57 (0.570)	-1.70 (0.089)		•	•	•	•	•	•	•
AA	-2.73 (0.006)	-1.03 (0.305)	-0.97 (0.333)	-0.38 (0.707)	-0.72 (0.474)	-2.60 (0.009)	-0.38 (0.704)	-1.30 (0.194)		•	•	•	•	•	•
Poli	-3.25 (0.001)	-0.75 (0.451)	-0.77 (0.444)	-0.35 (0.725)	-0.34 (0.731)	-2.77 (0.007)	-1.17 (0.244)	-1.14 (0.253)	-0.57 (0.568)		+	+	+	•	•
ARM	-2.13 (0.033)	-0.03 (0.976)	-0.47 (0.637)	-1.16 (0.247)	-0.17 (0.867)	-2.03 (0.043)	-1.80 (0.072)	-0.73 (0.463)	-1.13 (0.260)	-0.94 (0.347)		•	+	•	•
Mic	-3.65 (<0.001)	-1.19 (0.236)	-1.50 (0.133)	-0.50 (0.618)	-0.81 (0.420)	-3.07 (0.002)	-0.54 (0.588)	-1.44 (0.149)	-0.08 (0.934)	-0.79 (0.428)	-1.48 (0.139)		+	•	•
Hidro	-1.77 (0.770)	-0.26 (0.798)	-0.68 (0.495)	-1.31 (0.189)	-0.40 (0.693)	-1.66 (0.098)	-1.85 (0.064)	-0.59 (0.533)	-1.24 (0.217)	-1.09 (0.276)	-0.26 (0.793)	-1.63 (0.104)		•	•
AP	-4.89 (<0.001)	-1.97 (0.049)	-3.28 (0.001)	-1.89 (0.058)	-1.53 (0.126)	-3.72 (<0.001)	-0.20 (0.838)	-1.92 (0.055)	-0.59 (0.557)	-2.28 (0.023)	-2.58 (0.010)	-1.10 (0.269)	-2.63 (0.009)		•
SD	-6.35 (<0.001)	-3.31 (0.001)	-6.19 (<0.001)	-4.60 (<0.001)	-2.82 (0.005)	-3.27 (0.001)	-1.88 (0.060)	-2.68 (0.007)	-2.00 (0.045)	-5.00 (<0.001)	-4.38 (<0.001)	-3.46 (0.001)	-4.24 (<0.001)	-3.10 (0.002)	

Z (p). Significancia estadística alfa si $p < 0.05$. Se realizó la prueba estadística de U de Mann-Whitney para comparar entre malformaciones.

• Suma de rangos mayor en la malformación de la columna.

+ Suma de rangos mayor en la malformación de la fila.

Anen, anencefalia. Ence, encefalocele. EB, espina bífida. LHc/sPH, labio hendido con o sin paladar hendido. PH, paladar hendido. Gast, gastrosquisis. Hipos, hipospadias. ATRE, atresia de esófago. AA, atresia anal. Poli, polidactilia. ARM, anomalía por reducción de miembros. Mic, microtia. Hidro, hidrocefalia. AP, apéndice preauricular. SD, síndrome de Down.

En polidactilia se observó un menor número de abortos totales con un valor de p estadísticamente significativo en comparación con anencefalia (RM 2.4/IC95% 1.5-3.6/p=0.001), EB (RM 0.8/IC95% 0.7-1.0/p=0.025), PH (RM 0.7/IC95% 0.5-1.0/p=0.037), gastrosquisis (RM 0.4/IC95% 0.3-0.7/p=0.001), AA (RM 0.7/IC95% 0.5-0.9/p=0.014), ARM (RM 0.7/IC95% 0.5-0.9/p=0.010) e hidrocefalia (RM 0.7/IC95% 0.5-1.0/p=0.028) (**Tabla 17**).

Por otro lado, al analizar AA, únicamente se encontró un mayor número de abortos con significancia estadística al comparar con encefalocele (RM 1.6/IC95% 1.0-2.6/p=0.049) (**Tabla 17**). Por último, se comparó el número total de abortos en AP contra todos los grupos de estudio (**Tabla 17**) y se encontró un menor número de abortos en comparación con anencefalia (RM 0.8/IC95% 0.6-1.0/p=0.044), AA (RM 0.7/IC95% 0.5-1.0/p=0.045) y ARM (RM 0.8/IC95% 0.6-1.0/p=0.041).

8.4.4 Antecedente de pérdidas fetales

Al analizar el número total de PF, se encontró una mayor frecuencia y DES cuando se comparó el número de pérdidas en anencefalia en comparación con microtia (RM 2.7/IC95% 1.2-6.5/p=0.013), AP (RM 2.9/IC95% 1.4-5.7/p=0.002) y SD (RM 2.5/IC95% 1.3-4.6/p=0.003) (**Tabla 18**).

8.4.5 Dificultad para la concepción

En hipospadias se encontró una mayor frecuencia de DMPC en comparación con EB (RM 2.0/IC95% 1.0-3.8/p=0.029), LH c/s PH (RM 2.3/IC95% 1.1-4.6/p=0.012), polidactilia (RM 2.2/IC95% 1.1-4.4/p=0.021), ARM (RM 3.3/IC95% 1.3-9.8/p=0.008), AP (RM 2.0/IC95% 1.0-3.7/p=0.029) y SD (RM 2.0/IC95% 1.0-3.7/p=0.028) (**Tabla 19**).

Tabla 17. Resultados de la comparación del total de AE previos entre los diferentes grupos de estudio.

	Anen	Ence	EB	LHc/sPH	PH	Gast	Hipos	ATRE	AA	Poli	ARM	Mic	Hidro	AP	SD
Anen		1.5 (1.0-2.4) 0.061	1.2 (0.9-1.5) 0.286	1.2 (0.9-1.7) 0.138	1.0 (0.7-1.5) 1.000	0.6 (0.4-1.0) 0.045	1.2 (0.8-1.7) 0.408	1.7 (0.9-3.4) 0.103	1.0 (0.6-1.4) 0.772	1.5 (1.1-1.0) 0.010	1.0 (0.7-1.4) 1.000	1.2 (0.9-1.6) 0.306	1.1 (0.7-1.5) 0.798	1.3 (1.0-1.8) 0.044	1.2 (0.9-1.6) 0.125
Ence	0.7 (0.4-1.0) 0.061		0.8 (0.5-1.1) 0.209	0.8 (0.5-1.2) 0.350	0.7 (0.4-1.1) 0.100	0.4 (0.2-0.7) 0.001	0.9 (0.5-1.2) 0.309	1.1 (0.6-2.4) 0.867	0.6 (0.4-1.0) 0.049	1.0 (0.6-1.4) 0.921	0.7 (0.4-1.0) 0.067	0.8 (0.5-1.2) 0.280	0.7 (0.4-1.1) 0.118	0.9 (0.6-1.3) 0.573	0.8 (0.5-1.2) 0.289
EB	0.9 (0.7-1.1) 0.286	1.3 (0.9-2.0) 0.209		1.1 (0.9-1.3) 0.525	0.9 (0.6-1.2) 0.388	0.5 (0.4-0.8) 0.004	1.0 (0.7-1.4) 1.000	1.5 (0.8-2.8) 0.248	0.8 (0.6-1.2) 0.226	1.3 (1.0-1.5) 0.025	0.9 (0.7-1.1) 0.312	1.0 (0.8-1.3) 0.909	0.9 (0.7-1.2) 0.488	1.2 (1.0-1.4) 0.136	1.1 (0.9-1.2) 0.512
LHc/sPH	0.8 (0.6-1.1) 0.138	1.2 (0.8-1.9) 0.350	0.9 (0.8-1.1) 0.525		0.8 (0.6-1.2) 0.243	0.5 (0.3-0.8) 0.001	0.9 (0.7-1.3) 0.747	1.4 (0.8-2.7) 0.353	0.8 (0.6-1.1) 0.127	1.2 (1.0-1.5) 0.145	0.8 (0.6-1.1) 0.158	1.0 (0.8-1.2) 0.715	0.9 (0.6-1.1) 0.246	1.1 (0.9-1.3) 0.449	1.0 (0.8-1.2) 0.929
PH	1.0 (0.7-1.5) 1.000	1.5 (0.9-2.5) 0.100	1.2 (0.8-1.6) 0.388	1.2 (0.9-1.7) 0.243		0.6 (0.4-1.0) 0.052	1.2 (0.8-1.8) 0.466	1.7 (0.9-3.5) 0.142	0.9 (0.6-1.5) 0.830	1.5 (1.0-2.1) 0.037	1.0 (0.7-1.5) 1.000	1.2 (0.8-1.7) 0.354	1.1 (0.7-1.6) 0.845	1.3 (0.9-1.9) 0.102	1.2 (0.9-1.7) 0.228
Gast	1.6 (1.0-2.6) 0.045	2.5 (1.4-4.3) 0.001	1.9 (1.2-2.8) 0.004	2.0 (1.3-3.0) 0.001	1.6 (1.0-2.7) 0.052		1.9 (1.1-3.1) 0.009	2.7 (1.3-5.9) 0.004	1.5 (0.9-2.5) 0.095	2.4 (1.5-3.6) 0.001	1.6 (1.0-2.6) 0.035	1.9 (1.2-3.0) 0.005	1.7 (1.1-2.7) 0.023	2.2 (1.4-3.3) 0.001	2.0 (1.3-3.0) 0.001
Hipos	0.9 (0.6-1.3) 0.408	1.3 (0.8-2.1) 0.309	1.0 (0.7-1.4) 1.000	1.1 (0.8-1.5) 0.747	0.9 (0.6-1.3) 0.466	0.5 (0.3-0.9) 0.009		1.4 (0.8-2.9) 0.305	0.8 (0.5-1.2) 0.350	1.3 (0.9-1.7) 0.176	0.9 (0.6-1.3) 0.474	1.0 (0.7-1.4) 0.932	0.9 (0.6-1.3) 0.583	1.1 (0.8-1.6) 0.375	1.1 (0.8-1.4) 0.762
AE	0.6 (0.3-1.1) 0.103	0.9 (0.4-1.8) 0.867	0.7 (0.4-1.2) 0.248	0.7 (0.4-1.3) 0.353	0.6 (0.3-1.2) 0.142	0.4 (0.2-0.8) 0.004	0.7 (0.3-1.3) 0.305		0.6 (0.3-1.1) 0.083	0.9 (0.4-1.6) 0.777	0.6 (0.3-1.1) 0.108	0.7 (0.4-1.3) 0.281	0.6 (0.3-1.2) 0.169	0.8 (0.4-1.4) 0.500	0.7 (0.4-1.3) 0.365
AA	1.1 (0.7-1.6) 0.772	1.6 (1.0-2.6) 0.049	1.2 (0.9-1.7) 0.226	1.3 (0.9-1.8) 0.127	1.1 (0.7-1.7) 0.830	0.7 (0.4-1.1) 0.095	1.2 (0.8-1.9) 0.350	1.8 (0.9-3.7) 0.083		1.5 (1.1-2.2) 0.014	1.1 (0.7-1.6) 0.775	1.3 (0.9-1.8) 0.227	1.1 (0.8-1.7) 0.628	1.4 (1.0-2.0) 0.045	1.3 (0.9-1.8) 0.120
Poli	0.7 (0.5-0.9) 0.010	1.0 (0.7-1.6) 0.921	0.8 (0.7-1.0) 0.025	0.9 (0.7-1.1) 0.145	0.7 (0.5-1.0) 0.037	0.4 (0.3-0.7) 0.001	0.8 (0.6-1.1) 0.176	1.2 (0.6-2.3) 0.777	0.7 (0.5-0.9) 0.014		0.7 (0.5-0.9) 0.010	0.8 (0.6-1.1) 0.100	0.7 (0.5-1.0) 0.028	0.9 (0.8-1.1) 0.440	0.8 (0.7-1.0) 0.063
ARM	1.0 (0.7-1.4) 1.000	1.5 (1.0-2.4) 0.067	1.2 (0.9-1.5) 0.312	1.2 (0.9-1.6) 0.158	1.0 (0.7-1.5) 1.000	0.6 (0.4-1.0) 0.035	1.2 (0.8-1.7) 0.474	1.7 (0.9-3.3) 0.108	0.9 (0.6-1.4) 0.775	1.4 (1.1-1.9) 0.010		1.8 (0.9-1.6) 0.326	1.0 (0.7-1.5) 0.869	1.3 (1.0-1.7) 0.041	1.2 (0.9-1.6) 0.130
Mic	0.9 (0.6-1.2) 0.306	1.3 (0.8-2.0) 0.280	1.0 (0.8-1.2) 0.909	1.1 (0.8-1.3) 0.715	0.9 (0.6-1.2) 0.354	0.5 (0.3-0.8) 0.005	1.0 (0.7-1.4) 0.932	1.4 (0.8-2.8) 0.281	0.8 (0.6-1.2) 0.227	1.2 (1.0-1.6) 0.100	0.9 (0.6-1.2) 0.326		0.9 (0.7-1.2) 0.485	1.1 (0.9-1.4) 0.310	1.0 (0.8-1.3) 0.743
Hidro	1.0 (0.7-1.4) 0.798	1.4 (0.9-2.3) 0.118	1.1 (0.8-1.4) 0.488	1.2 (0.9-1.6) 0.246	1.0 (0.6-1.4) 0.845	0.6 (0.4-1.0) 0.023	1.1 (0.8-1.6) 0.583	1.6 (0.9-3.2) 0.169	0.9 (0.6-1.3) 0.628	1.4 (1.0-1.8) 0.028	1.0 (0.7-1.4) 0.869	1.1 (0.8-1.5) 0.485		1.3 (1.0-1.7) 0.095	1.2 (0.9-1.5) 0.249
AP	0.8 (0.6-1.0) 0.044	1.1 (1.8-1.7) 0.573	0.9 (0.7-1.1) 0.136	0.9 (0.8-1.1) 0.482	0.8 (0.5-1.1) 0.102	0.5 (0.3-0.7) 0.001	0.9 (0.6-1.2) 0.375	1.3 (0.7-2.5) 0.500	0.7 (0.5-1.0) 0.045	1.1 (0.9-1.3) 0.440	0.8 (0.6-1.0) 0.041	0.9 (0.7-1.1) 0.310	0.8 (0.6-1.1) 0.095		1.1 (0.9-1.3) 0.315
SD	0.8 (0.6-1.1) 0.125	1.2 (0.9-1.9) 0.289	1.0 (0.8-1.1) 0.512	1.0 (0.8-1.2) 0.929	0.8 (0.6-1.12) 0.226	0.5 (0.3-0.8) 0.001	1.0 (0.7-1.3) 0.762	1.4 (0.8-2.7) 0.365	0.8 (0.6-1.1) 0.120	1.2 (1.0-1.4) 0.063	0.8 (0.7-1.1) 0.130	1.0 (0.8-1.2) 0.743	0.9 (0.7-1.1) 0.249	0.9 (0.8-1.1) 0.315	

RM (IC) p. Significancia estadística alfa si $p < 0.05$. Se realizó la prueba exacta de Fisher para comparar entre malformaciones.

RM, razón de momios. IC, intervalos de confianza 95%. Anen, anencefalia. Ence, encefalocele. EB, espina bífida. LHc/sPH, labio hendido con o sin paladar hendido. PH, paladar hendido. Gast, gastrosquisis. Hipos, hipospadias. ATRE, atresia de esófago. AA, atresia anal. Poli, polidactilia. ARM, anomalía por reducción de miembros. Mic, microtia. Hidro, hidrocefalia. AP, apéndice preauricular. SD, síndrome de Down.

Tabla 18. Resultados de la comparación del total de pérdidas fetales previas entre los diferentes grupos de estudio.

	Anen	Ence	EB	LHc/s PH	PH	Gast	Hipos	ATRE	AA	Poli	ARM	Mic	Hidro	AP	SD
Anen		1.7 (0.6-5.2) 0.377	1.8 (0.9-3.3) 0.080	1.7 (0.8-3.1) 0.120	1.3 (0.5-3.5) 0.675	-	1.4 (0.6-3.4) 0.552	2.2 (0.5-20.1) 0.390	1.7 (0.6-5.3) 0.377	1.8 (0.9-3.4) 0.078	2.1 (0.9-5.3) 0.105	2.7 (1.2-6.5) 0.013	1.4 (0.6-3.4) 0.348	2.9 (1.4-5.7) 0.002	2.5 (1.3-4.6) 0.003
Ence	0.6 (0.2-1.7) 0.377		1.1 (0.4-2.6) 0.820	1.0 (0.3-2.5) 1.000	0.8 (0.2-2.6) 0.789	-	0.8 (0.3-2.5) 0.803	1.4 (0.2-13.8) 1.000	1.0 (0.3-3.9) 1.000	1.1 (0.4-2.6) 0.819	1.3 (0.4-4.0) 0.786	1.7 (0.5-4.9) 0.396	0.9 (0.3-2.5) 1.000	1.7 (0.6-4.4) 0.260	1.5 (0.5-3.6) 0.301
EB	0.6 (0.3-1.1) 0.080	0.9 (0.4-2.7) 0.820		0.9 (0.6-1.6) 0.806	0.7 (0.3-1.8) 0.380	-	0.8 (0.4-1.8) 0.440	1.3 (0.3-10.8) 1.000	1.0 (0.4-2.8) 0.823	1.0 (0.6-1.7) 1.000	1.2 (0.6-2.8) 0.858	1.5 (0.8-3.3) 0.272	0.8 (0.4-1.7) 0.595	1.6 (0.9-2.9) 0.070	1.4 (0.9-2.3) 0.133
LHc/s PH	0.6 (0.3-1.2) 0.120	1.0 (0.4-2.9) 1.000	1.1 (0.6-1.8) 0.806		0.8 (0.3-2.0) 0.515	-	0.8 (0.4-1.9) 0.566	1.4 (0.3-11.7) 1.000	1.0 (0.4-3.0) 1.000	1.1 (0.6-1.8) 0.898	1.2 (0.6-3.0) 0.719	1.6 (0.8-3.6) 0.197	0.9 (0.4-1.9) 0.724	1.7 (1.0-3.1) 0.053	1.5 (0.9-2.5) 0.081
PH	0.8 (0.3-2.0) 0.675	1.3 (0.4-4.6) 0.789	1.4 (0.6-3.1) 0.380	1.3 (0.5-2.9) 0.515		-	1.1 (0.4-3.0) 1.000	1.8 (0.3-17.0) 0.731	1.3 (0.4-4.7) 0.789	1.4 (9.5-3.1) 0.380	1.6 (0.5-4.8) 0.320	2.1 (0.7-5.8) 0.113	1.1 (0.4-3.0) 0.818	2.3 (0.9-5.3) 0.059	2.0 (0.8-4.3) 0.081
Gast	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipos	0.7 (0.3-1.7) 0.552	1.2 (0.4-4.1) 0.803	1.3 (0.6-2.7) 0.440	1.2 (0.5-2.6) 0.566	0.9 (0.3-2.8) 1.000	-		1.6 (0.3-15.4) 0.740	1.2 (0.4-4.2) 0.802	1.3 (0.6-2.7) 0.438	1.5 (0.6-4.2) 0.484	2.0 (0.8-5.2) 0.154	1.1 (0.4-2.7) 1.000	2.1 (0.9-4.6) 0.061	1.8 (0.8-3.7) 0.083
AE	0.5 (0.1-1.9) 0.390	0.7 (0.1-4.2) 1.000	0.8 (0.1-3.1) 1.000	0.7 (0.1-3.0) 1.000	0.6 (0.1-2.9) 0.731	-	0.6 (0.1-2.9) 0.740		0.8 (0.1-4.3) 1.000	0.8 (0.1-3.2) 1.000	0.9 (0.1-4.5) 1.000	1.2 (0.1-5.6) 0.682	0.7 (0.1-3.0) 0.747	1.3 (0.2-5.3) 0.670	1.1 (0.1-4.4) 0.699
AA	0.6 (0.2-1.6) 0.377	1.0 (0.3-3.7) 1.000	1.1 (0.4-2.5) 0.823	1.0 (0.3-2.4) 1.000	0.8 (0.2-2.5) 0.789	-	0.8 (0.2-2.5) 0.802	1.3 (0.2-13.5) 1.000		1.1 (0.4-2.6) 0.822	1.2 (0.4-3.9) 0.787	1.6 (0.5-4.8) 0.400	0.9 (0.3-2.5) 0.812	1.7 (0.6-4.3) 0.266	1.5 (0.5-3.5) 0.311
Poli	0.6 (0.3-1.1) 0.078	0.9 (0.4-2.8) 0.819	1.0 (0.6-1.7) 1.000	0.9 (0.6-1.6) 0.898	0.7 (0.3-1.8) 0.380	-	0.8 (0.4-1.8) 0.438	1.3 (0.3-10.9) 1.000	1.0 (0.4-2.8) 0.822		1.2 (0.5-2.8) 0.854	1.5 (0.8-3.4) 0.254	0.8 (0.4-1.8) 0.589	1.6 (0.9-3.0) 0.095	1.4 (0.9-2.3) 0.136
ARM	0.5 (0.2-1.2) 0.105	0.8 (0.3-2.8) 0.786	0.9 (0.4-1.8) 0.858	0.8 (0.3-1.7) 0.719	0.6 (0.2-1.9) 0.320	-	0.7 (0.2-1.8) 0.484	1.1 (0.2-10.4) 1.000	0.8 (0.3-2.8) 0.787	0.9 (0.4-1.9) 0.854		1.3 (0.5-3.5) 0.645	0.7 (0.3-1.8) 0.512	1.4 (0.6-3.2) 0.393	1.2 (0.5-2.5) 0.556
Mic	0.4 (0.2-0.9) 0.013	0.6 (0.2-2.0) 0.396	0.7 (0.3-1.3) 0.272	0.6 (0.3-1.3) 0.197	0.5 (0.2-1.4) 0.113	-	0.5 (0.2-1.3) 0.154	0.8 (0.2-7.7) 0.682	0.6 (0.2-2.1) 0.400	0.7 (0.3-1.3) 0.254	0.8 (0.3-2.1) 0.645		0.5 (0.2-1.3) 0.134	1.1 (0.5-2.3) 0.854	0.9 (0.4-1.8) 1.000
Hidro	0.7 (0.3-1.6) 0.348	1.1 (0.4-3.7) 1.000	1.2 (0.6-2.4) 0.595	1.1 (0.5-2.3) 0.724	0.9 (0.3-2.5) 0.818	-	1.0 (0.4-2.5) 1.000	1.5 (0.3-14.3) 0.747	1.2 (0.4-3.8) 0.812	1.2 (0.6-2.5) 0.589	1.4 (0.6-3.9) 0.512	1.9 (0.85- 4.7) 0.134		2.0 (0.9-4.2) 0.059	1.7 (0.8-3.4) 0.113
AP	0.4 (0.2-0.7) 0.002	0.6 (0.2-1.7) 0.260	0.6 (0.4-1.1) 0.070	0.6 (0.3-1.0) 0.053	0.4 (0.2-1.2) 0.059	-	0.5 (0.2-0.1) 0.061	0.8 (0.2-6.8) 0.670	0.6 (0.2-1.8) 0.266	0.6 (0.3-1.2) 0.095	0.7 (0.3-1.8) 0.393	0.9 (0.4-2.2) 0.854	0.5 (0.2-1.1) 0.059		0.9 (0.5-1.5) 0.704
SD	0.4 (0.2-0.8) 0.003	0.7 (0.3-1.9) 0.301	0.7 (0.4-1.1) 0.133	0.7 (0.4-1.1) 0.081	0.5 (0.2-1.3) 0.081	-	0.5 (0.3-1.2) 0.083	0.9 (0.2-7.6) 0.699	0.7 (0.3-1.9) 0.311	0.7 (0.4-1.2) 0.136	0.8 (0.4-1.9) 0.556	1.1 (0.6-2.3) 1.000	0.6 (0.3-1.2) 0.113	1.6 (0.7-2.0) 0.704	

RM (IC) p. Significancia estadística alfa si $p < 0.05$. Se realizó la prueba exacta de Fisher para comparar entre malformaciones.

RM, razón de momios. IC, intervalos de confianza 95%. Anen, anencefalia. Ence, encefalocele. EB, espina bífida. LHc/sPH, labio hendido con o sin paladar hendido. PH, paladar hendido. Gast, gastrosquisis. Hipos, hipospadias. ATRE, atresia de esófago. AA, atresia anal. Poli, polidactilia. ARM, anomalía por reducción de miembros. Mic, microtia. Hidro, hidrocefalia. AP, apéndice preauricular. SD, síndrome de Down.

Tabla 19. Resultados de la comparación de DMPC entre los diferentes grupos de estudio,

	Anen	Ence	EB	LHc/s PH	PH	Gast	Hipos	ATRE	AA	Poli	ARM	Mic	Hidro	AP	SD
Anen		1.0 (0.3-3.8) 1.000	0.9 (0.4-2.0) 1.000	1.1 (0.4-2.4) 0.841	0.9 (0.3-3.3) 1.000	1.2 (0.3-7.0) 1.000	0.5 (0.2-1.2) 0.095	0.6 (0.2-3.0) 0.497	0.7 (0.2-2.1) 0.452	1.0 (0.4-2.3) 1.000	1.6 (0.5-5.0) 0.448	0.7 (0.3-1.5) 0.357	1.0 (0.4-3.0) 1.000	0.9 (0.4-2.0) 1.000	0.9 (0.4-2.0) 1.000
Ence	1.0 (0.3-3.5) 1.000		1.0 (0.3-2.6) 1.000	1.1 (0.3-3.1) 0.796	1.0 (0.2-3.9) 1.000	1.2 (0.2-8.1) 1.000	0.5 (0.1-1.4) 0.241	0.7 (0.1-3.5) 0.721	0.7 (0.2-2.5) 0.582	1.1 (0.3-2.9) 0.803	1.6 (0.4-6.0) 0.526	0.7 (0.2-1.9) 0.649	1.1 (0.3-3.6) 1.000	1.0 (0.3-2.5) 1.000	1.0 (0.3-2.5) 1.000
EB	1.1 (0.5-2.6) 1.000	1.0 (0.4-3.5) 1.000		1.2 (0.7-2.0) 0.606	1.0 (0.4-3.0) 1.000	1.3 (0.4-6.6) 1.000	0.5 (0.2-2.7) 0.029	0.7 (0.3-1.9) 0.522	0.7 (0.3-1.9) 0.382	1.1 (0.7-1.9) 0.705	1.7 (0.7-4.5) 0.275	0.7 (0.4-1.3) 0.264	1.1 (0.5-2.6) 1.000	1.0 (0.6-1.6) 1.000	1.0 (0.6-1.6) 1.000
LHc/s PH	0.9 (0.4-2.3) 0.841	0.9 (0.3-3.0) 0.796	0.9 (0.5-1.5) 0.606		0.9 (0.3-2.6) 0.808	1.1 (0.3-5.8) 1.000	0.4 (0.2-0.9) 0.012	0.6 (0.2-2.4) 0.311	0.6 (0.3-1.6) 0.243	1.0 (0.5-1.7) 0.892	1.4 (0.6-4.0) 0.553	0.6 (0.3-1.1) 0.105	0.9 (0.4-2.3) 0.843	0.9 (0.5-1.4) 0.540	0.9 (0.5-1.4) 0.551
PH	1.1 (0.3-3.5) 1.000	1.0 (0.3-4.5) 1.000	1.0 (0.3-2.5) 1.000	1.2 (0.4-3.0) 0.808		1.3 (0.3-8.1) 1.000	0.5 (0.2-1.4) 0.181	0.7 (0.2-3.5) 0.728	0.7 (0.2-2.5) 0.595	1.1 (0.4-2.8) 0.813	1.7 (0.5-5.9) 0.382	0.7 (0.2-1.9) 0.666	1.1 (0.3-3.6) 1.000	1.0 (0.3-2.4) 1.000	1.0 (0.3-2.4) 1.000
Gast	0.9 (0.1-3.5) 1.000	0.8 (0.1-4.4) 1.000	0.8 (0.2-2.6) 1.000	0.9 (0.2-3.1) 1.000	0.8 (0.1-3.8) 1.000		0.4 (0.1-1.4) 0.196	0.5 (0.1-3.4) 0.459	0.6 (0.1-2.5) 0.534	0.9 (0.2-2.9) 1.000	1.3 (0.2-6.0) 0.713	0.6 (0.1-2.0) 0.446	0.9 (0.2-3.6) 1.000	0.8 (0.2-2.5) 1.000	0.8 (0.2-2.5) 1.000
Hipos	2.2 (0.9-5.7) 0.095	2.1 (0.7-7.5) 0.241	2.0 (1.0-3.8) 0.029	2.3 (1.1-4.6) 0.012	2.0 (0.7-6.4) 0.181	2.5 (0.7-14.0) 0.196		1.4 (0.4-5.9) 0.788	1.5 (0.6-4.1) 0.517	2.2 (1.1-4.4) 0.021	3.3 (1.3-9.8) 0.008	1.5 (0.7-2.9) 0.294	2.2 (0.9-5.8) 0.094	2.0 (1.0-3.7) 0.029	2.0 (1.0-3.7) 0.028
AE	1.6 (0.3-5.9) 0.497	1.5 (0.3-7.4) 0.721	1.5 (0.4-4.3) 0.522	1.7 (0.4-5.2) 0.311	1.5 (0.3-6.5) 0.728	1.9 (0.3-13.2) 0.459	0.7 (0.2-2.4) 0.788		1.1 (0.2-4.2) 1.000	1.6 (0.4-4.9) 0.329	2.4 (0.5-10.0) 0.235	1.1 (0.3-3.2) 1.000	1.6 (0.4-6.0) 0.493	1.5 (0.4-4.2) 0.525	1.5 (0.4-4.2) 0.524
AA	1.5 (0.5-4.4) 0.452	1.4 (0.4-5.7) 0.582	1.4 (0.5-3.1) 0.382	1.6 (0.6-3.7) 0.243	1.4 (0.4-5.0) 0.595	1.7 (0.4-10.5) 0.534	0.7 (0.2-1.8) 0.517	0.9 (0.2-4.5) 1.000		1.5 (0.6-3.5) 0.350	2.3 (0.7-7.6) 0.161	1.0 (0.4-2.4) 1.000	1.5 (0.5-4.5) 0.447	0.4 (0.5-3.0) 0.387	1.4 (0.6-3.0) 0.385
Poli	1.0 (0.4-2.4) 1.000	0.9 (0.4-3.2) 0.803	0.9 (0.5-1.5) 0.705	1.1 (0.6-1.9) 0.892	0.9 (0.4-2.7) 0.813	1.1 (0.3-6.0) 1.000	0.5 (0.2-0.9) 0.021	0.6 (0.2-2.5) 0.329	0.7 (0.3-1.7) 0.350		1.5 (0.6-4.1) 0.440	0.7 (0.4-1.2) 0.146	1.0 (0.5-2.4) 1.000	0.9 (0.5-1.5) 0.716	0.9 (0.5-1.5) 0.724
ARM	0.6 (0.2-2.0) 0.448	0.6 (0.2-2.6) 0.526	0.6 (0.2-1.4) 0.275	0.7 (0.3-1.7) 0.553	0.6 (0.2-2.2) 0.382	0.8 (0.2-4.7) 0.713	0.3 (0.1-0.8) 0.008	0.4 (1.1-2.0) 0.235	0.4 (0.1-1.4) 0.161	0.7 (0.2-1.6) 0.440		0.4 (0.2-1.1) 0.061	0.7 (0.2-2.0) 0.452	0.6 (0.2-1.4) 0.287	0.6 (0.2-1.4) 0.294
Mic	1.5 (0.7-3.7) 0.357	1.4 (0.5-4.9) 0.649	1.4 (0.8-2.4) 0.264	1.6 (0.9-2.9) 0.105	1.4 (0.5-4.2) 0.666	1.8 (0.5-9.3) 0.446	0.7 (0.3-1.4) 0.294	1.0 (0.3-3.9) 1.000	1.0 (0.4-2.7) 1.000	1.5 (0.9-2.8) 0.146	2.3 (1.0-6.4) 0.061		1.5 (0.7-3.8) 0.355	1.4 (0.8-2.3) 0.224	1.4 (0.8-2.3) 0.227
Hidro	1.0 (0.3-2.9) 1.000	1.0 (0.3-3.7) 1.000	0.9 (0.4-2.0) 1.000	1.1 (0.4-2.4) 0.843	0.9 (0.3-3.2) 1.000	1.2 (0.3-6.8) 1.000	0.5 (0.2-1.1) 0.094	0.6 (0.2-2.9) 0.493	0.7 (0.2-2.1) 0.447	1.0 (0.4-2.3) 1.000	1.5 (0.5-4.9) 0.452	0.7 (0.3-1.5) 0.355		1.0 (0.4-1.9) 1.000	1.0 (0.4-1.9) 1.000
AP	1.1 (0.5-2.6) 1.000	1.1 (0.4-3.5) 1.000	1.0 (0.6-1.6) 1.000	1.2 (0.7-2.0) 0.540	1.0 (0.4-3.0) 1.000	1.3 (0.4-6.6) 1.000	0.5 (0.2-2.7) 0.029	0.7 (0.3-1.9) 0.525	0.7 (0.3-1.9) 0.387	1.2 (0.7-1.9) 0.716	1.7 (0.7-4.5) 0.287	0.7 (0.4-1.3) 0.224	1.1 (0.5-2.6) 1.000		1.0 (0.7-1.6) 1.000
SD	1.1 (0.5-2.5) 1.000	1.0 (0.4-3.4) 1.000	1.0 (0.6-1.6) 1.000	1.2 (0.7-2.0) 0.551	1.0 (0.4-2.9) 1.000	1.3 (0.4-6.5) 1.000	0.5 (0.2-2.7) 0.028	0.7 (0.2-2.7) 0.524	0.7 (0.3-1.8) 0.385	1.1 (0.7-1.8) 0.724	1.7 (0.7-4.4) 0.294	0.7 (0.4-1.2) 0.294	1.1 (0.5-2.6) 1.000	1.0 (0.6-1.5) 1.000	

RM (IC) p. Significancia estadística alfa si $p < 0.05$. Se realizó la prueba exacta de Fisher para comparar entre malformaciones.

RM, razón de momios. IC, intervalos de confianza 95%. Anen, anencefalia. Ence, encefalocele. EB, espina bífida. LHc/sPH, labio hendido con o sin paladar hendido. PH, paladar hendido. Gast, gastrosquisis. Hipos, hipospadias. ATRE, atresia de esófago. AA, atresia anal. Poli, polidactilia. ARM, anomalía por reducción de miembros. Mic, microtia. Hidro, hidrocefalia. AP, apéndice preauricular. SD, síndrome de Down.

9. Discusión

En el presente estudio se describen las características epidemiológicas de una muestra de 5,193 casos y 5,524 controles, examinados en un periodo de 41 años (1978-2019). Estos datos fueron obtenidos del programa mexicano RYVEMCE, diseñado como un estudio multicéntrico de casos y controles. El objetivo de la investigación fue determinar la posible asociación entre determinados antecedentes reproductivos con diversas MC. Los principales hallazgos estadísticamente significativos en las variables reproductivas de interés se resumen en la **Figura 2**.

9.1 Gravidéz y espaciamento

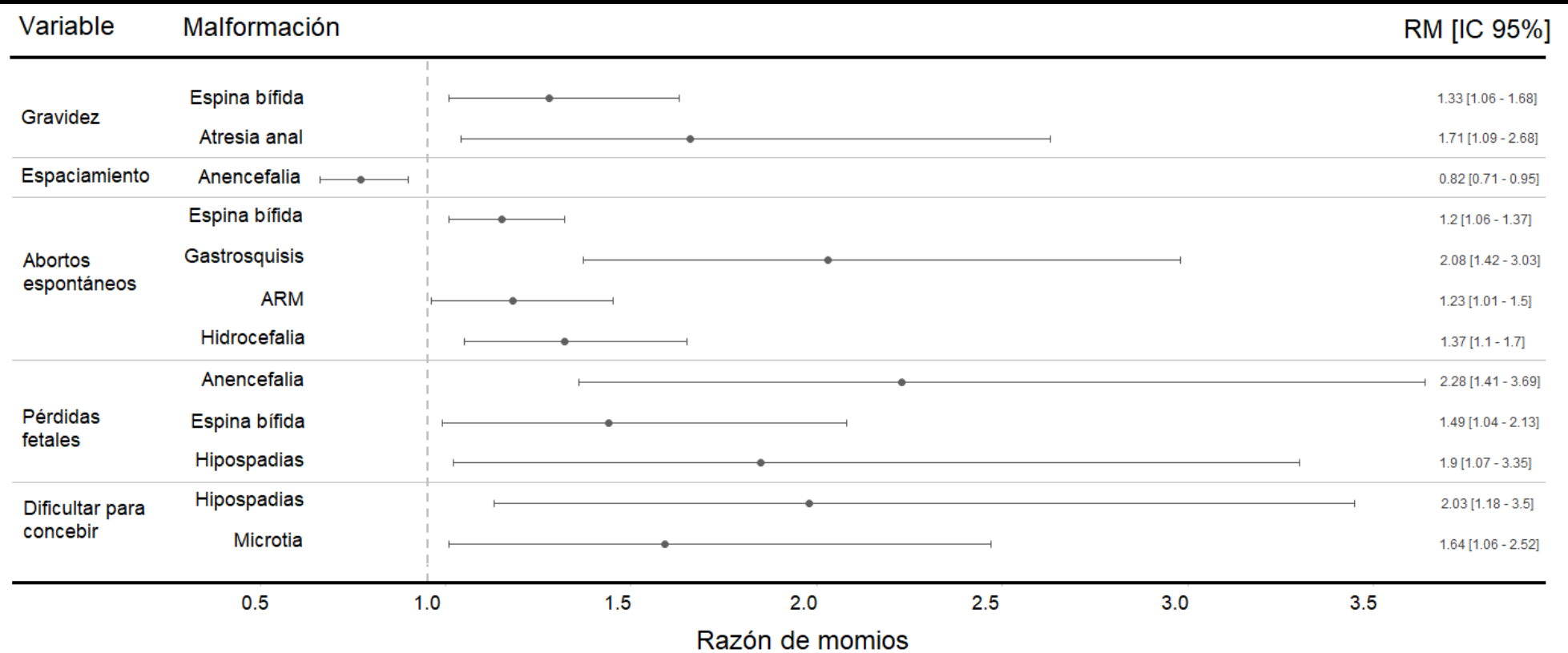
Una malformación que se observó frecuentemente asociada con los antecedentes reproductivos adversos analizados fue EB. En comparación con el grupo control mostró un número significativamente mayor de gestaciones, consistente en los diversos modelos de regresión, siendo independiente de la edad materna y otras variables relacionadas. De igual forma, la comparación con las otras MC y SD, se observó una mayor frecuencia del número de gestaciones en EB, que mostró DES respecto a gastrosquisis, hipospadias, polidactilia, ARM, microtia e hidrocefalia.

Sin embargo, otros DCTN como anencefalia y encefalocele no mostraron un comportamiento similar para gravidéz en los diferentes modelos de RLM. Estas malformaciones tienen un mecanismo embriológico en común, al ser DCTN, y se ha observado en estudios previos que comparten factores de riesgo.¹¹³ El tamaño de la muestra de EB es considerablemente mayor en comparación con los otros DCTN, lo que pudo influenciar los resultados de las múltiples comparaciones.

No obstante, la asociación observada entre EB y gravidéz es congruente con reportes previos de correlaciones entre multiparidad y DCTN.³³ Dicha asociación pudiera explicarse por ciertas observaciones que muestran una relación de ciertas características maternas y familiares con gravidéz mayor a 4, en especial con un nivel socioeconómico bajo.²⁷ Los resultados del presente estudio concuerdan con lo reportado, en el cual se observó asociación significativa de EB y anencefalia, con nivel socioeconómico bajo, educación materna u ocupación paterna.

Otra MC que mostró DES en el análisis de gravidéz fueron las AA; con mayor número de gestaciones en comparación con los controles. El número de gestaciones en las parejas reproductivas con hijos con AA, ha sido poco explorada. Algunos estudios lo incluyen como variable de confusión, sin embargo, pocos artículos analizan como característica asociada.¹¹⁴ Wijers *et al.* (2013) reportó un riesgo de malformaciones anorrectales 1.5 veces mayor para madres primíparas.¹¹⁵ Sin embargo, en este análisis únicamente se evalúa la variable como “presencia de

Figura 2. Resumen de los principales hallazgos estadísticamente significativos en los antecedentes reproductivos de relevancia.



Se muestran las RM e IC del análisis de la regresión logística múltiple ajustada para factores confusores. RM, razón de momios. IC, intervalos de confianza. ARM, anomalía por reducción de miembros.

uno o más embarazos” no excluyéndose los casos de SD en el grupo control; lo que sesgó al sobreestimar primíparas ya que no es común que un recién nacido con SD sea producto de la primera gestación.¹¹⁶

El espaciamiento promedio entre gestaciones mostró una asociación estadísticamente significativa en anencefalia con un intervalo promedio menor que en controles (1.8 vs. 2.1 años, respectivamente). Los intervalos intergenésicos cortos han sido estudiados en profundidad y se han asociado a variables como edad materna, etnicidad y prácticas de lactancia.^{44,49,50} Intervalos intergenésicos cortos se asocian también a una falta de planificación reproductiva.^{49,50} En México el embarazo no planeado es muy frecuente pudiendo este hecho influenciar periodos intergenésicos cortos.¹¹⁴ La relación entre el antecedente de desenlaces adversos del embarazo y espaciamientos cortos entre gestaciones, se ha observado en las parejas que tuvieron un embarazo no exitoso, ya que esperan menos tiempo para intentar otra concepción.^{52,73}

La comparación entre AP y SD, con las otras MC y controles reveló un mayor número de gestaciones y también un interesante mayor espaciamiento entre estas; pudiendo probablemente deberse a que AP es un defecto menor y tiene un comportamiento similar a los controles. En cambio, en SD la asociación con edades maternas mayores habitualmente está relacionada a un mayor número de gestaciones exitosas y no exitosas como es de conocimiento común.^{28,29}

9.2 Abortos espontáneos y pérdidas fetales

En anencefalia y EB se observó una asociación con desenlaces adversos en embarazos previos. La frecuencia de AE fue mayor en anencefalia que en controles, en cambio las PF fueron más frecuentes en anencefalia y EB que en controles, siendo los presentes hallazgos similares a los previamente reportados, donde se encontró una correlación entre estos desenlaces previos y el riesgo de presentar un DCTN en el embarazo subsecuente.^{33,47} Bukowski *et al.* (2011) y Khoury *et al.* (1993) sugirieron que esta asociación puede deberse a que el aborto enmascara un DCTN con mayor letalidad y ocurre una recurrencia del defecto en la siguiente concepción.⁹⁹ Esto es sustentado por otros estudios que han evaluado la presencia de MC del sistema nervioso central en AE y demostraron una prevalencia de 3.6% en embriones y fetos, estimando que un 24% de estos defectos resulta en NV, 54% terminan en AE y 22% en PF.¹¹⁷ Los resultados observados en el presente estudio en el análisis entre las diferentes MC, revelaron una frecuencia significativamente menor de AE en las gestas previas al nacimiento del malformado con un defecto menor o de menor gravedad como AP y polidactilia que en MC más graves. Un hecho similar se presentó en frecuencia de PF en comparación con otras malformaciones menos graves como AP y microtia.

Otra teoría propuesta en la literatura para explicar la asociación entre AE, PF y DCTN, es que esta pudiera deberse a un aumento del riesgo de repetición de estas pérdidas gestacionales como consecuencia del desenlace previo, debido a la existencia de restos de material trofoblástico o como consecuencia del quirúrgico y daño en la cavidad uterina.^{39,51} Se ha reportado que este efecto entre los desenlaces adversos inmediatamente previos puede ser más evidente en aquellos embarazos con espaciamientos cortos.^{43,46} En nuestro análisis no fue posible evaluar estas hipótesis, dado que no se pudo analizar si el AE y/o PF eran anteriores al recién nacido, debido a la baja prevalencia de estos desenlaces en la muestra, y tampoco fue posible valorar otras características orientativas como alteraciones placentarias.

Varios autores postulan que la asociación entre los DCTN y estas pérdidas gestacionales pudiera deberse a la presencia de factores de riesgo que persisten durante la vida reproductiva de la pareja, como desnutrición por depleción de proteínas y micronutrientes, deficiencia de folatos, embarazos no planeados e infecciones persistentes o latentes en donde la madre pudiera actuar como un reservorio.^{39,44,52-54} Estos factores de riesgo son de importancia en la muestra estudiada, ya que se encontró una asociación significativa con un menor nivel socioeconómico, así como una mayor frecuencia de influenza/gripe durante el primer trimestre del embarazo de los casos que de los controles.

Aparte del nivel socioeconómico bajo, se han estudiado múltiples factores asociados al consumo de ácido fólico, cuya deficiencia aumenta el riesgo de DCTN. Nilsen *et al.* (2006) observaron que aquellas madres que consumen suplementos de ácido fólico es más probable que tengan mayor edad, sean menos madres adolescentes, estén casadas o tengan una relación estable con su pareja, no sean fumadoras, tengan mejores ingresos, escolaridad mayor, menor descendencia y la pareja planea sus embarazos²⁸. Este estudio se realizó en Noruega y mencionan los autores que pudiera existir una sobrerrepresentación de mujeres con mayor escolaridad y una subrepresentación de mujeres menores a 25 años de edad. Estos resultados no son comparables con la población mexicana, ya que existen reportes que indican una elevada prevalencia de estos defectos en población mexicana e hispana, independientemente del consumo de ácido fólico, sugiriendo la presencia de factores ambientales y/o genéticos agregados.¹¹⁸ Estas asociaciones pudieran ser indicativas de un estilo de vida con predisposición a factores que aumentan el riesgo de AE y PF, persisten en gestaciones subsecuentes, y ocasionan un riesgo aumentado de MC.^{39,44,54}

Un hecho similar se observó en hidrocefalia. Previamente se ha reportado la asociación entre hidrocefalia y DCTN abiertos;³ estas dos MC forman parte de una secuencia y en nuestro estudio se consideró únicamente el DCTN. Es difícil de

explicar la asociación de hidrocefalia con AE y PF, pudiendo en la presente muestra ser una asociación causal. Se han reportado casos con DCTN cerrados e hidrocefalia, sin embargo, esta asociación es poco frecuente y menos probable que sea la explicación.¹¹⁹

Un hallazgo interesante fueron los resultados de la comparación de AE y PF entre gastrosquisis y controles. Se observó DES respecto a mayor frecuencia de madres muy jóvenes en gastrosquisis, niveles socioeconómicos mayores, diabetes materna y antecedente de AE que en controles. En la comparación con las otras MC y SD se observó un menor número de gestaciones, un menor espaciamiento promedio entre gestaciones y una mayor frecuencia de AE. Algunos de estos datos son congruentes con lo reportado en la literatura, en particular madres muy jóvenes (menores a 20 años)¹²⁰ y antecedentes de abortos.^{47,121} Este último dato se ha sugerido pudiera ser por un mecanismo etiológico subyacente de disrupción vascular que comparten los abortos y gastrosquisis, así como los factores de riesgo mencionados previamente asociados a abortos y un nivel socioeconómico bajo.⁴² Los hallazgos en la presente muestra no concuerdan con lo reportado en la literatura,¹²⁰ como el observado nivel socioeconómico alto y mayor prevalencia de diabetes materna. Estas diferencias pudieran deberse a que uno de nuestros criterios de no inclusión fueron madres primigestas y madres sin al menos un hijo vivo producto de la misma pareja. En la literatura previamente se ha asociado la primiparidad y cambio de pareja como factores de riesgo para gastrosquisis,^{42,120} factores de no inclusión en el presente trabajo.

Otra malformación con resultados interesantes fueron las ARM, este grupo de defectos congénitos mostró una mayor frecuencia significativa de AE en comparación con controles. Esta asociación no ha sido reportada previamente,^{122,123} probablemente porque estos estudios son de poblaciones distintas a la nuestra, con diferentes riesgos reproductivos, ambientales y genéticos. Otra hipótesis podría deberse a la asociación previamente descrita entre medicamentos abortivos ingeridos en el primer trimestre y las ARM,¹²⁴ aunado a los factores sociales adversos que predisponen a un porcentaje importante de mujeres a tener abortos inducidos repetidos.¹²⁵ Además, se ha reportado que la información aportada por las madres respecto a abortos inducidos no es confiable, por percepciones negativas y presiones sociales, con un consecuente reporte menor al 50% de los abortos ocurridos.¹²⁶

9.3 Dificultad para concebir

Hipospadias mostró una asociación estadísticamente significativa con esta variable. Previamente se ha reportado una asociación entre subfertilidad subyacente y ciertas MC, independientemente del tratamiento recibido.¹¹¹ Una posible explicación podría

ser por la prescripción de medicamentos compuestos de hormonas como progesterona para el tratamiento de la subfertilidad.^{47,107,108} La progesterona en específico, se ha sugerido puede interferir en la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, ocasionando una menor virilización durante el periodo embrionario y consecuentemente hipospadias.⁴⁰ Por otro lado, algunos autores refieren que la verdadera asociación entre hipospadias y tratamientos para infertilidad, se debe a la subfertilidad subyacente, ya que se ha asociado a tratamientos con diferentes mecanismos, edad materna avanzada y primiparidad. En el presente estudio no fue posible confirmar si se recibió algún tratamiento específico para la subfertilidad y no se pudo esclarecer esta hipótesis.^{111,127}

Otro hallazgo fue la asociación con mayor frecuencia de antecedente de PF en comparación con controles, esto pudiera estar relacionado a lo previamente mencionado, siendo posible que una pareja acuda a consulta y tratamiento para pérdidas recurrentes, sean estas AE y PF.²⁴

Se observó también una asociación entre DMPC y microtia, reportándose un estudio al respecto, sin embargo, la asociación se encontró en embarazos gemelares o múltiples.¹²⁷

9.4 Fortalezas y limitaciones

Una fortaleza del estudio es que los datos son recolectados específicamente para el estudio epidemiológico de MC y sus factores de riesgo asociados. Asimismo, el tamaño de la muestra analizada, el amplio rango de hospitales y estados donde están localizados y años estudiados, permite que sea una muestra representativa de nuestra población.

Un factor importante para mencionar es que este estudio contribuye con un análisis diferente al que se ha realizado previamente en la literatura, puesto que se evaluó al padre y la madre como una pareja reproductiva en conjunto y únicamente se consideraron los desenlaces del embarazo de la misma pareja. Al evaluar la gravidez, no nos referimos al número de embarazos que ha tenido la madre solamente, si no, al número de gestaciones del binomio reproductivo. Esto difiere de los artículos citados en este trabajo, pues en la gran mayoría se estudian únicamente los eventos obstétricos de las madres sin mencionar si existió un cambio de pareja entre gestaciones. De igual forma, este estudio en comparación con otros evalúa un variado número de MC, mientras que la mayoría de otras investigaciones se estudia solo una MC en especial, o un número reducido de estas, con excepción del trabajo realizado por Campaña, *et al.* 2017.

Una limitación de estudios retrospectivos como este es el sesgo de memoria que pudiera ocurrir en madres entrevistadas con hijos malformados en comparación

con controles. Sin embargo, algunos estudios han observado que si se realiza la entrevista en los primeros tres días después del nacimiento, los datos adquiridos de los controles en este tiempo son más precisos que aquellos de los casos.¹²⁸ Asimismo, el reporte de las malformaciones solamente incluye el periodo de hospitalización del RNV, sin existir un seguimiento de tanto los recién nacidos malformados como de los controles. En específico ciertos defectos, pueden no ser evidentes en el periodo perinatal inmediato y no se captados por el registro.⁹

La pregunta “si conciben fácilmente o no”, es interpretativa y subjetiva para muchas mujeres, sin embargo, se observó una disminución en la prevalencia de DMPC conforme aumentaba el número de gestaciones, lo cual apoya la validez de la pregunta.

El análisis del espaciamiento entre las gestaciones tiene como ventaja un enfoque distinto a lo realizado previamente en la literatura, sin embargo, limitó el análisis en la evaluación de los desenlaces anteriores al embarazo índice, y tiene como desventajas las asociadas al promedio, pudiendo introducir en cierta medida un sesgo en la apreciación de esta variable.

Algunos datos en la ficha técnica no pudieron analizarse por subcategorías, por ejemplo, la consanguinidad y su grado, debido a la escasa frecuencia de estos antecedentes.

10. Conclusiones

El presente estudio se realizó en una muestra de la población mexicana a partir de datos recolectados del RYVEMCE. Se seleccionaron a parejas reproductivas que tuvieran al menos una gestación previa y el análisis se realizó comparando casos con controles. Se analizaron como variables independientes, cinco antecedentes reproductivos (número de gestaciones, espaciamiento entre ellas, antecedente de AE y PF, subfertilidad), y como variables dependientes a catorce MC y una anomalía cromosómica.

En gravidez, se encontraron DES con EB y AA. Dicho efecto fue independiente de la edad materna y conlleva un riesgo aumentado para estas MC con un mayor número de gestaciones. La gravidez previamente se ha asociado a múltiples factores socioeconómicos y reproductivos que podrían actuar en conjunto para predisponer a estas parejas a tener hijos con MC.

Se encontró un menor promedio de años entre las gestaciones en comparación con controles en anencefalia. Dicho hallazgo puede ser secundario a la mayor frecuencia de PF previas observada en anencefalia, ya que las parejas reproductivas después de desenlaces adversos tienden a esperar menos tiempo para intentar nuevamente una concepción.

En AE se observaron DES en EB, gastrosquisis, ARM e hidrocefalia. En PF se observaron DES para anencefalia, EB e hipospadias. Estos hallazgos sugieren que las parejas reproductivas con antecedente de AB y/o PF tienen un riesgo mayor de tener hijos con estas malformaciones en embarazos subsecuentes. Estas asociaciones pueden ser explicadas de tres formas diferentes: el AE o PF ocasiona una serie de eventos que predisponen al siguiente producto a MC; existen factores de riesgo en común entre abortos, PF y MC que persisten y por ende aumentan la frecuencia de estos antecedentes en parejas con hijos malformados; o puede deberse a un defecto al nacimiento subyacente en el aborto o PF y una recurrencia posterior en el RNV índice.

En el antecedente de DMPC, se encontró DES para hipospadias y microtia. Las parejas con este antecedente tienen un mayor riesgo de tener hijos con estas malformaciones. El riesgo en hipospadias pudiera deberse a la subfertilidad subyacente en la pareja reproductiva, o a la exposición a tratamientos para la subfertilidad.

Como objetivo secundario, este trabajo de investigación se propuso determinar si existía un comportamiento diferente de los antecedentes reproductivos entre malformaciones. Los resultados de este análisis corroboran las medidas de

asociación observadas en la RLM, ya que se observó un comportamiento similar en la comparación con controles y con otras MC.

Si bien las medidas de asociación son significativas, los IC al 95% para la mayoría de las variables son amplios. En algunas malformaciones los IC menores se encontraban cercanos a la unidad, y el IC mayor máximo reportado fue de 3.69. Esto se debe a las bajas frecuencias de los antecedentes reproductivos en nuestra población. Sin embargo, se debe de considerar que se desconoce la etiología de un gran porcentaje de malformaciones congénitas aisladas, y se sospecha de una participación e interacción de múltiples factores ambientales, sociales y genéticos en la determinación de su incidencia; por lo que se esperan RM dentro de estas magnitudes para factores predisponentes en MC.

Basado en los resultados aportados por este estudio, se concluye que los antecedentes como gravidez, espaciamiento entre gestaciones, antecedente de AE, PF y subfertilidad, podrían ser indicadores de riesgo para ciertas malformaciones congénitas en los embarazos subsecuentes, por lo que se aceptó la hipótesis planteada en este estudio.

Una evaluación de estos antecedentes en la pareja reproductiva puede beneficiar el asesoramiento y prevención de MC en el futuro. De igual forma, una planeación de los embarazos puede disminuir la prevalencia de desenlaces adversos y de forma secundaria disminuir la incidencia de MC. En parejas con estos antecedentes se recomienda una examinación detallada del RNV para descartar la presencia de malformaciones congénitas, incluidas las internas, y en caso de encontrarse, referirse y tratar con la prontitud que amerita.

Por último, este estudio se enfrentó con barreras en las estrategias de investigación que limitaron el análisis, específicamente en los espaciamientos entre gestaciones, en la evaluación de los desenlaces adversos y si estos fueron anteriores al RNV índice. La evaluación de los antecedentes reproductivos de la pareja, no solo maternos, en diferentes registros poblacionales de vigilancia con distintas metodologías, permitirá la generalización de los hallazgos y en el futuro una cuantificación precisa del riesgo y evaluación de diferentes hipótesis causantes.

11. Referencias

1. Opitz JM. The developmental field concept in clinical genetics. *J Pediatr.* 1982;101(5):805-809. doi:10.1016/S0022-3476(82)80337-5
2. Opitz JM. Annals of morphology fields and prepatterns. Editorial Festschrift para John C. Carey, MD, MPH. *Am J Med Genet Part A.* 2016;170(10):2503-2522. doi:10.1002/ajmg.a.37810
3. Stevenson R, Hall J, Everman D, Solomon B. *Human Malformations and Related Anomalies.* 3era ed. Oxford University Press; 2015. doi:10.1093/med/9780199386031.001.0001
4. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ.* 2017;357. doi:10.1136/BMJ.J2249
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on overall prevalence of major birth defects--Atlanta, Georgia, 1978-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1-5. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5701a2.htm>
6. Kumar P, Burton BK. *Congenital Malformations: Evidence-Based Evaluation and Management.* 1era ed. McGraw Hill Professional; 2011.
7. Shepard TH, Fantel AG, Fitzsimmons J. Congenital defect rates among spontaneous abortuses: twenty years of monitoring. *Teratology.* 1989;39(4):325-331. doi:10.1002/TERA.1420390404
8. Christianson A, Howson CP, Modell B. March of Dimes global report on birth defects: The hidden toll of dying and disabled children. March of Dimes Birth Defects Foundation. White Plains, Nueva York, 2006.
9. Czeizel A. First 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry. *Teratology.* 1997 May;55(5):299-305. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199705)55:5<299::AID-TERA1>3.0.CO;2-V.
10. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human : Clinically Oriented Embryology.* Décima edición. Elsevier; 2016.
11. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics.* 2004;113(4 II):957-968. doi:10.1542/PEDS.113.S3.957
12. Dawson AL, Tinker SC, Jamieson DJ, et al. Twinning and major birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70(11):1114-1121. doi:10.1136/JECH-2015-206302
13. Goldsmith DJ, Afzali B. Embryo and Fetal Pathology. Color Atlas with Ultrasound Correlation. *J Clin Pathol.* 2005;58(7):784. doi:10.1136/JCP.2005.026047
14. Merks JHM, Van Karnebeek CDM, Caron HN, Hennekam RCM. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet A.* 2003;123A(3):211-230. doi:10.1002/AJMG.A.20249

15. Holmes LB. Current concepts in genetics. Congenital malformations. *N Engl J Med.* 1976;295(4):204-207. doi:10.1056/NEJM197607222950406
16. Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, et al. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(11):2726-2733. doi:10.1002/AJMG.A.36249
17. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Birth defects surveillance: quick reference handbook of selected congenital anomalies and infections. Publicado en línea 2021:96. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/resource-library/photoatlas.html>
18. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatr.* 1982;100(1):160-165. doi:10.1016/S0022-3476(82)80261-8
19. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (29 octubre 2020). Características de las defunciones registradas en México durante 2019. [Comunicado de prensa]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2020/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2019.pdf>
20. Russo CA, Elixhauser A. Hospitalizations for Birth Defects, 2004: Statistical Brief #24. 2007. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Agency for Healthcare Research and Quality (US). PMID: 21938840.
21. Marcia L. Feldkamp, Eva Bermejo Sánchez, Mark A. Canfield. Annual report 2014: International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. The International Centre on Birth Defects – ICBDSR Centre. Disponible en: www.icbdsr.org
22. Mutchinick O, Lisker R, Babinski V. Programa Mexicano de “Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas”. *Salud Publica Mex.* 1988;30(1):88-100.
23. Creinin MD, Simhan HN. Can we communicate gravidity and parity better? *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):709-711. doi:10.1097/AOG.0B013E3181988F8F
24. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. *Williams Obstetrics*, Vigésimo quinta edición. McGraw-Hill Education; 2018.
25. Maraj H, Kumari S. No clarity on the definition of parity: A survey accessing interpretation of the word parity amongst obstetricians and midwives and a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;263:15-19. doi:10.1016/J.EJOGRB.2021.05.042
26. Opara EI, Zaidi J. The interpretation and clinical application of the word “parity”: a survey. *BJOG.* 2007;114(10):1295-1297. doi:10.1111/J.1471-0528.2007.01435.X
27. Gili JA, Poletta FA, Campaña H, et al. Is gravidity 4+ a risk factor for oral clefts? A case-control study in eight South american countries using structural equation modeling. *Cleft Palate Craniofac J.* 2013;50(5):591-596. doi:10.1597/11-320
28. Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, et al. Patterns and predictors of folic acid supplement

- use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(5):1134-1141. doi:10.1093/AJCN/84.5.1134
29. Pichini S, Puig C, Zuccaro P, et al. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the "Meconium Project." *Forensic Sci Int.* 2005;153(1):59-65. doi:10.1016/J.FORSCIINT.2005.04.013
 30. Tay JS, Yip WCL, Joseph R. Parental age and birth order in Chinese children with congenital heart disease. *J Med Genet.* 1982;19(6):441-443. doi:10.1136/jmg.19.6.441
 31. Källén B, Harris J, Robert E. The epidemiology of orofacial clefts. 2. Associated malformations. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1996;16(4):242-248.
 32. Vieira AR, Orioli IM. Birth order and oral clefts: a meta analysis. *Teratology.* 2002;66(5):209-216. doi:10.1002/TERA.10088
 33. Bianca S, Bianca M, Bonaffini F, Ettore G. The role of maternal reproductive history in the aetiology of neural tube defects. *Med Hypotheses.* 2002;58(2):113-114. doi:10.1054/MEHY.2001.1468
 34. Materna-Kirylyuk A, Więckowska B, Wiśniewska K, et al. Maternal reproductive history and the risk of isolated congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(2):135-143. doi:10.1111/J.1365-3016.2010.01186.X
 35. Goriely A, Wilkie AOM. Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: causes and consequences for human disease. *Am J Hum Genet.* 2012;90(2):175-200. doi:10.1016/J.AJHG.2011.12.017
 36. Clementi M, Bianca S, Benedicenti F, et al. Down syndrome and parity. *Community Genet.* 1999;2(1):18-22. doi:10.1159/000016178
 37. Fishman RB. Multiparity and Down's syndrome. *Lancet.* 1994;344(8922):605. doi:10.1016/S0140-6736(94)91983-6
 38. Blanco-Muñoz J, Lacasaña M, Borja-Aburto VH. Maternal miscarriage history and risk of anencephaly. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20(3):210-218. doi:10.1111/J.1365-3016.2006.00718.X
 39. Nonyane BAS, Norton M, Begum N, et al. Pregnancy intervals after stillbirth, neonatal death and spontaneous abortion and the risk of an adverse outcome in the next pregnancy in rural Bangladesh. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):1-12. doi:10.1186/S12884-019-2203-0/TABLES/3
 40. Da Vanzo J, Hale L, Razzaque A, Rahman M. The effects of pregnancy spacing on infant and child mortality in Matlab, Bangladesh: how they vary by the type of pregnancy outcome that began the interval. *Popul Stud (NY).* 2008;62(2):131-154. doi:10.1080/00324720802022089
 41. Pinborg A, Henningsen AKA, Malchau SS, Loft A. Congenital anomalies after assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2013;99(2):327-332. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2012.12.001
 42. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, et al. The associations of birth intervals with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: A meta-analysis. *BMC Public Health.* 2013;13(SUPPL.3):1-9. doi:10.1186/1471-2458-13-S3-S3/FIGURES/2

43. Conde-Agudelo A, Belizán JM, Berman R, Brockman SC, Rosas-Bermudez A. Effect of the interpregnancy interval after an abortion on maternal and perinatal health in Latin America. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;89 Suppl 1(SUPPL. 1). doi:10.1016/J.IJGO.2004.08.003
44. Grisaru-Granovsky S, Gordon ES, Haklai Z, Samueloff A, Schimmel MM. Effect of interpregnancy interval on adverse perinatal outcomes--a national study. *Contraception*. 2009;80(6):512-518. doi:10.1016/J.CONTRACEPTION.2009.06.006
45. Mignini LE, Carroli G, Betran AP, et al. Interpregnancy interval and perinatal outcomes across Latin America from 1990 to 2009: a large multi-country study. *BJOG*. 2016;123(5):730-737. doi:10.1111/1471-0528.13625
46. Todoroff K, Shaw GM. Prior spontaneous abortion, prior elective termination, interpregnancy interval, and risk of neural tube defects. *Am J Epidemiol*. 2000;151(5):505-511. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.AJE.A010236
47. Campaña H, Rittler M, Gili JA, et al. Association between a Maternal History of Miscarriages and Birth Defects. *Birth defects Res*. 2017;109(4):254-261. doi:10.1002/BDRA.23563
48. Schummers L, Hutcheon JA, Hernandez-Diaz S, et al. Association of Short Interpregnancy Interval with Pregnancy Outcomes According to Maternal Age. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1661-1670. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4696
49. Gemmill A, Lindberg LD. Short interpregnancy intervals in the United States. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):64-71. doi:10.1097/AOG.0B013E3182955E58
50. Cheslack Postava K, Winter AS. Short and long interpregnancy intervals: correlates and variations by pregnancy timing among U.S. women. *Perspect Sex Reprod Health*. 2015;47(1):19-26. doi:10.1363/47E2615
51. Zhou W, Nielsen GL, Larsen H, Olsen J. Induced abortion and placenta complications in the subsequent pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(12):1115-1120. doi:10.1034/J.1600-0412.2001.801207.X
52. Smith GCS, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ*. 2003;327(7410):313. doi:10.1136/BMJ.327.7410.313
53. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Interval between births and risk of congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis*. 2004;38(7):1035-1037. doi:10.1086/382533
54. Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. The influence of interpregnancy interval on the subsequent risk of stillbirth and early neonatal death. *Obstet Gynecol*. 2003;102(1):101-108. doi:10.1016/S0029-7844(03)00366-1
55. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Castaño F, Norton MH. Effects of birth spacing on maternal, perinatal, infant, and child health: a systematic review of causal mechanisms. *Stud Fam Plann*. 2012;43(2):93-114. doi:10.1111/J.1728-4465.2012.00308.X
56. Megahed MA, Taher IM. Folate and homocysteine levels in pregnancy. *New pub Front*. 2016;61(2):84-87. doi:10.1080/09674845.2004.11732649
57. Smits LJM, Essed GGM. Short interpregnancy intervals and unfavourable pregnancy outcome: role of folate depletion. *Lancet*. 2001;358(9298):2074-2077. doi:10.1016/S0140-6736(01)07105-7

58. Zhu BP. Effect of interpregnancy interval on birth outcomes: findings from three recent US studies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89. doi:10.1016/J.IJGO.2004.08.002
59. Bentolila Y, Ratzon R, Shoham-Vardi I, Serjienko R, Mazor M, Bashiri A. Effect of interpregnancy interval on outcomes of pregnancy after recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(14):1459-1464. doi:10.3109/14767058.2013.784264
60. Ray JG, Wyatt PR, Thompson MD, et al. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population. *Epidemiology.* 2007;18(3):362-366. doi:10.1097/01.EDE.0000257063.77411.E9
61. Bille C, Murray JC, Olsen SF. Folic acid and birth malformations. *BMJ.* 2007;334(7591):433-434. doi:10.1136/BMJ.39133.386296.BE
62. Charles DHM, Ness AR, Campbell D, Smith GD, Whitley E, Hall MH. Folic acid supplements in pregnancy and birth outcome: re-analysis of a large randomised controlled trial and update of Cochrane review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005;19(2):112-124. doi:10.1111/J.1365-3016.2005.00633.X
63. Feinleib M, Beresford SAA, Bowman BA, et al. Folate fortification for the prevention of birth defects: case study. *Am J Epidemiol.* 2001;154(12 Suppl). doi:10.1093/AJE/154.12.S60
64. Meijer WM, Werler MM, Louik C, Hernandez-Diaz S, De Jong-Van Den Berg LTW, Mitchell AA. Can folic acid protect against congenital heart defects in Down syndrome? *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2009;76(10):714-717. doi:10.1002/BDRA.20312
65. Razzaque A, Da Vanzo J, Rahman M, et al. Pregnancy spacing and maternal morbidity in Matlab, Bangladesh. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89 Suppl 1(SUPPL. 1):S41-S49. doi:10.1016/j.ijgo.2005.01.003
66. Rutstein SO. Effects of preceding birth intervals on neonatal, infant and under-five years mortality and nutritional status in developing countries: evidence from the demographic and health surveys. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89 doi:10.1016/J.IJGO.2004.11.012
67. Glasier A, Gülmezoglu AM, Schmid GP, Moreno CG, Van Look PF. Sexual and reproductive health: a matter of life and death. *Lancet (London, England).* 2006;368(9547):1595-1607. doi:10.1016/S0140-6736(06)69478-6
68. Organization WH. Responding to Intimate Partner Violence and Sexual Violence against Women : WHO Clinical and Policy Guidelines. Publicado en línea 2013:65
69. Maxwell L, Nandi A, Benedetti A, Devries K, Wagman J, García-Moreno C. Intimate partner violence and pregnancy spacing: results from a meta-analysis of individual participant time-to-event data from 29 low-and-middle-income countries. *BMJ Glob Heal.* 2018;3(1):e000304. doi:10.1136/BMJGH-2017-000304
70. Hall M, Chappell LC, Parnell BL, Seed PT, Bewley S. Associations between Intimate Partner Violence and Termination of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Med.* 2014;11(1):e1001581. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.100158
71. Silverman JG, Raj A. Intimate Partner Violence and Reproductive Coercion: Global Barriers to Women's Reproductive Control. *PLoS Med.* 2014;11(9). doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1001723

72. Moore AM, Frohwirth L, Miller E. Male reproductive control of women who have experienced intimate partner violence in the United States. *Soc Sci Med*. 2010;70(11):1737-1744. doi:10.1016/J.SOCSCIMED.2010.02.009
73. Dhaka A, Measure Dhs B. Bangladesh demographic and health survey 2011 National Institute of Population Research and Training Dhaka, Bangladesh. Publicado en línea en 2013. Disponible en: <http://www.niport.gov.bd>
74. WHO. Report of a technical consultation on birth spacing. 2005 13-15 June 2007g. WHO. Publicado en línea en 2014. Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/WHO_RHR_07_1/en
75. DaVanzo J, Hale L, Razzaque A, Rahman M. Effects of interpregnancy interval and outcome of the preceding pregnancy on pregnancy outcomes in Matlab, Bangladesh. *Bjog* . 2007;114(9):1079. doi:10.1111/J.1471-0528.2007.01338.X
76. Kangatharan C, Labram S, Bhattacharya S. Interpregnancy interval following miscarriage and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):221-231. doi:10.1093/HUMUPD/DMW043
77. Love ER, Bhattacharya S, Smith NC, Bhattacharya S. Effect of interpregnancy interval on outcomes of pregnancy after miscarriage: retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland. *BMJ*. 2010;341(7770). doi:10.1136/BMJ.C3967
78. Goldstein RRP, Croughan MS, Robertson PA. Neonatal outcomes in immediate versus delayed conceptions after spontaneous abortion: a retrospective case series. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(6):1230-1236. doi:10.1067/MOB.2002.123741
79. Schliep KC, Mitchell EM, Mumford SL, et al. Trying to Conceive After an Early Pregnancy Loss: An Assessment on How Long Couples Should Wait. *Obstet Gynecol*. 2016;127(2):204. doi:10.1097/AOG.0000000000001159
80. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(15):1809-1823. doi:10.1001/JAMA.295.15.1809
81. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of Early Loss of Pregnancy. 2010;319(4):189-194. doi:10.1056/NEJM198807283190401
82. Jenderny J. Chromosome aberrations in a large series of spontaneous miscarriages in the German population and review of the literature. *Mol Cytogenet*. 2014;7(1). doi:10.1186/1755-8166-7-38
83. Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 1997;54(8):541-548. doi:10.1136/OEM.54.8.541
84. Krieg SA, Shahine LK, Lathi RB. Environmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and miscarriage. *Fertil Steril*. 2016;106(4):941-947. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2016.06.043
85. De La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age ≥ 40 years: An important risk factor for infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):901-905. doi:10.1067/S0002-9378(03)00753-1

86. Sartorius GA, Nieschlag E. Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2010;16(1):65-79. doi:10.1093/HUMUPD/DMP027
87. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2868-2871. doi:10.1093/humrep/14.11.2868
88. Bhattacharya S, Townend J, Bhattacharya S. Recurrent miscarriage: Are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;150(1):24-27. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.02.015
89. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;99(1):63. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.023
90. Visconti D, Neri C, De Santis M, et al. Recurrent miscarriage and fetal congenital malformations: Is there a neglected causal association? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;248:233-237. doi:10.1016/J.EJOGRB.2020.03.016
91. Li TC, Iqbal T, Anstie B, et al. An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2002;78(5):1100-1106. doi:10.1016/S0015-0282(02)04207-3
92. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(2):127.e1-127.e6. doi:10.1016/J.AJOG.2008.03.012
93. Wold ASD, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2006;24(1):25-32. doi:10.1055/S-2006-931798
94. Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2006;24(1):33-39. doi:10.1055/s-2006-931799
95. Atasever M, Soyman Z, Demirel E, Gencdal S, Kelekci S. Diminished ovarian reserve: Is it a neglected cause in the assessment of recurrent miscarriage? A cohort study. *Fertil Steril*. 2016;105(5):1236-1240. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.01.001
96. Lyttle Schumacher BM, Jukic AMZ, Steiner AZ. Anti-Müllerian hormone as a risk factor for miscarriage in naturally conceived pregnancies. *Fertil Steril*. 2018;109(6):1065. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2018.01.039
97. Dean DD, Agarwal S, Tripathi P. Connecting links between genetic factors defining ovarian reserve and recurrent miscarriages. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(12). doi:10.1007/S10815-018-1305-3
98. Martinez-frias M, Frías J. Are blastogenetic anomalies sporadic? *J Med Genet* 1997;68:381-385. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19970211)68:4
99. Khoury MJ, Erickson JD. Recurrent pregnancy loss as an indicator for increased risk of birth defects: a population-based case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1993;7(4):404-416. doi:10.1111/J.1365-3016.1993.TB00422.X
100. Paz JE, Otaño L, Gadow EC, Castilla EE. Previous miscarriage and stillbirth as risk factors for other unfavourable outcomes in the next pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(10):808-812. doi:10.1111/J.1471-0528.1992.TB14411.X

101. Joseph KS, Kinniburgh B, Hutcheon JA, et al. Rationalizing definitions and procedures for optimizing clinical care and public health in fetal death and stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):784-788. doi:10.1097/AOG.0000000000000717
102. Bukowski R, Carpenter M, Conway D, et al. Causes of death among stillbirths. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011;306(22):2459-2468. doi:10.1001/jama.2011.1823
103. Sharma PP, Salihu HM, Oyelese Y, Ananth C V., Kirby RS. Is race a determinant of stillbirth recurrence? *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 1):391-397. doi:10.1097/01.AOG.0000196501.32272.44
104. Monari F, Pedrielli G, Vergani P, et al. Adverse Perinatal Outcome in Subsequent Pregnancy after Stillbirth by Placental Vascular Disorders. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155761. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0155761
105. Clarke C, Hobson D, McKendrick OM, Rogers SC, Sheppard PM. Spina bifida and anencephaly: miscarriage as possible cause. *Br Med J.* 1975;4(5999):743-746. doi:10.1136/BMJ.4.5999.743
106. Farquhar CM. Female subfertility. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1):1-1. doi:10.1038/s41572-019-0062-7
107. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, Olney RS, Lammer EJ. Maternal Progestin Intake and Risk of Hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(10):957-962. doi:10.1001/ARCHPEDI.159.10.957
108. Heisey AS, Bell EM, Herdt-Losavio ML, Druschel C. Surveillance of congenital malformations in infants conceived through assisted reproductive technology or other fertility treatments. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103(2):119-126. doi:10.1002/BDRA.23355
109. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal Outcomes of Singleton Pregnancies Achieved by In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2005;27(5):449-459. doi:10.1016/S1701-2163(16)30527-8
110. Källén B, Mastroiacovo P, Lancaster PAL, et al. Oral contraceptives in the etiology of isolated hypospadias. *Contraception.* 1991;44(2):173-182. doi:10.1016/0010-7824(91)90117-X
111. Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ.* 2006 Sep 30;333(7570):679. doi:10.1136/bmj.38919.495718.AE. 2006;333(7570):679-681. doi:10.1136/BMJ.38919.495718.AE
112. Hansen D, Lou HC, Olsen J. Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up. *Lancet (London, England).* 2000;356(9233):875-880. doi:10.1016/S0140-6736(00)02676-3
113. Tsui AO, Casterline J, Singh S, et al. Managing unplanned pregnancies in five countries: Perspectives on contraception and abortion decisions. doi:10.1080/17441692.2011.597413
114. Zwink N, Jenetzky E, Brenner H. Parental risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):25. doi:10.1186/1750-1172-6-25

115. Wijers CHW, Van Rooij IALM, Bakker MK, et al. Anorectal malformations and pregnancy-related disorders: a registry-based case-control study in 17 European regions. *BJOG*. 2013;120(9):1066-1074. doi:10.1111/1471-0528.12235
116. Kä Llé K. Parity and Down Syndrome. *J Med Genet*. 1997;70:196-201. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19970516)70:2
117. Creasy MR, Alberman ED. Congenital malformations of the central nervous system in spontaneous abortions. *J Med Genet*. 1976;13(1):9-16. doi:10.1136/JMG.13.1.9
118. Suarez L, Hendricks KA, Cooper SP, Sweeney AM, Hardy RJ, Larsen RD. Neural Tube Defects among Mexican Americans Living on the US-Mexico Border: Effects of Folic Acid and Dietary Folate. *Am J Epidemiol*. 2000;152(11):1017-1023. doi:10.1093/AJE/152.11.1017
119. Chance A, Sandberg DI. Hydrocephalus in patients with closed neural tube defects. *Childs Nerv Syst*. 2015;31(2):329-332. doi:10.1007/S00381-014-2492-6
120. Bhat V, Moront M, Bhandari V. Gastroschisis: A State-of-the-Art Review. *Child (Basel, Switzerland)*. 2020;7(12). doi:10.3390/CHILDREN7120302
121. Raitio A, Lahtinen A, Syvänen J, et al. Gastroschisis in Finland 1993 to 2014-Increasing Prevalence, High Rates of Abortion, and Survival: A Population-Based Study. *Eur J Pediatr Surg*. 2020;30(6):536-540. doi:10.1055/S-0039-3401797
122. Syvänen J, Nietosvaara Y, Hurme S, et al. Maternal risk factors for congenital limb deficiencies: A population-based case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021;35(4):450-458. doi:10.1111/PPE.12740
123. Materna-Kirylyuk A, Wisniewska K, Wieckowska B, et al. Maternal Risk Factors Associated with Limb Reduction Defects: Data from the Polish Registry of Congenital Malformations (PRCM). *Child (Basel, Switzerland)*. 2021;8(2). doi:10.3390/CHILDREN8020138
124. Vauzelle C, Beghin D, Cournot MP, Elefant E. Birth defects after exposure to misoprostol in the first trimester of pregnancy: prospective follow-up study. *Reprod Toxicol*. 2013;36:98-103. doi:10.1016/J.REPROTOX.2012.11.009
125. Makenzius M, Tydén T, Darj E, Larsson M. Repeat induced abortion - a matter of individual behaviour or societal factors? A cross-sectional study among Swedish women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011 Oct;16(5):369-77. doi: 10.3109/13625187.2011.595520.
126. Jones RK, Kost K. Underreporting of induced and spontaneous abortion in the United States: an analysis of the 2002 National Survey of Family Growth. *Stud Fam Plann*. 2007;38(3):187-197. doi:10.1111/J.1728-4465.2007.00130.X
127. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod*. 2009;24(2):360-366. doi:10.1093/HUMREP/DEN387
128. Martínez-Frías ML. Interviewer bias and maternal bias. *Teratology*. 1993;47(6):531-532. doi:10.1002/tera.1420470604

12. Anexos

Anexo 1

Tabla. Resultados de análisis bivariado y regresión logística múltiple para espina bífida.

Variables•	Análisis bivariado			Modelo ajustado (EM)			Modelo ajustado completo		
	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p
Factores parentales									
Edad materna	-	-	-	0.99	0.98-1.01	0.290	-	-	-
Edad paterna	1.02	1.00-1.03	0.004*	-	-	-	1.00	0.99-1.02	0.599
Escolaridad materna	0.79	0.76-0.84	<0.001*	-	-	-	0.98	0.87-1.01	0.658
Escolaridad paterna	0.84	0.80-0.88	<0.001*	-	-	-	1.01	0.90-1.13	0.859
Exposición paterna periconcepcional ^a	1.77	1.51-2.08	<0.001*	-	-	-	1.37	1.14-1.65	0.001*
Nivel socioeconómico	0.74	0.69-0.79	<0.001*	-	-	-	0.80	0.64-1.00	0.048*
Consanguinidad	3.18	1.68-5.98	<0.001*	-	-	-	2.44	1.25-4.75	0.009*
Antecedentes reproductivos									
Influenza/gripe ⁺	1.89	1.32-2.72	0.001*	-	-	-	1.77	1.20-2.63	0.004*
Abortos espontáneos	1.3	1.16-1.45	<0.001*	-	-	-	1.20	1.06-1.37	0.004*
Pérdidas fetales	1.94	1.39-2.72	<0.001*	-	-	-	1.49	1.04-2.13	0.029*
Gravidez									
2 gestas	Referencia			Referencia			Referencia		
3 gestas	1.27	1.03-1.55	0.022*	1.29	1.05-1.58	0.015*	1.15	0.93-1.43	0.196
≥4 gestas	1.82	1.52-2.18	<0.001*	1.91	1.56-2.35	<0.001*	1.33	1.06-1.68	0.015*

•Solo se incluyeron las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado.

⁺Antecedente materno durante el primer trimestre del embarazo.

^aProcesos de la producción industrial, agropecuaria y de la construcción 3 meses antes del embarazo y/o durante el primer trimestre de embarazo.

*Significancia estadística alfa si $p < 0.05$. Se realizó una regresión logística múltiple en 2 pasos: ajustado únicamente para EM y ajustado (completo) para las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado.

EM, edad materna. RM, razón de momios. IC, intervalos de confianza.

Anexo 2

Tabla. Resultados de análisis bivariado y regresión logística múltiple para atresia anal.

Variables•	Análisis bivariado			Modelo ajustado (EM)			Modelo ajustado completo		
	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p
Factores parentales									
Edad materna	-	-	-	1.01	0.98-1.05	0.545	-	-	-
Antecedentes reproductivos									
Influenza/gripe+	2.75	1.37-5.53	0.005*	-	-	-	2.16	1.04-4.45	0.038*
Ingesta de antibióticos+	4.87	2.67-8.90	<0.001*	-	-	-	4.47	2.40-8.32	<0.001*
Abortos espontáneos	1.42	1.12-1.79	0.003*	-	-	-	1.22	0.94-1.58	0.138
<i>Gravidez</i>									
2 gestas		Referencia			Referencia			Referencia	
3 gestas	1.19	0.73-1.93	0.480	1.17	0.71-1.90	0.541	1.09	0.66-1.80	0.732
≥4 gestas	1.85	1.21-2.82	0.004*	1.73	1.07-2.78	0.024*	1.71	1.09-2.68	0.020*

•Solo se incluyeron las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado.

+Antecedente materno durante el primer trimestre del embarazo.

*Significancia estadística alfa si $p < 0.05$. Se realizó una regresión logística múltiple en 2 pasos: ajustado únicamente para EM y ajustado (completo) para las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado.

EM, edad materna. RM, razón de momios. IC, intervalos de confianza.

Anexo 3

Tabla. Resultados de análisis bivariado y regresión logística múltiple para hidrocefalia.

Variables•	Análisis bivariado			Modelo ajustado (EM)			Modelo ajustado completo		
	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p
Factores parentales									
Edad materna	-	-	-	1.01	0.98-1.03	0.587	-	-	-
Escolaridad materna	0.87	0.79-0.95	0.004*	-	-	-	0.94	0.77-1.15	0.569
Escolaridad paterna	0.89	0.83-0.97	0.007*	-	-	-	1.01	0.82-1.25	0.906
Exposición paterna periconcepcional ^a	1.71	1.26-2.30	<0.001*	-	-	-	1.54	1.10-2.15	0.013*
Nivel socioeconómico	0.83	0.74-0.92	0.001*	-	-	-	0.91	0.62-1.35	0.651
Antecedentes reproductivos									
Influenza/gripe ⁺	2.30	1.28-4.14	0.005*	-	-	-	2.31	1.24-4.30	0.008*
Ingesta de antibióticos ⁺	2.04	1.06-3.95	0.034	-	-	-	2.05	1.04-4.03	0.038*
Abortos espontáneos	1.32	1.09-1.59	0.004*	-	-	-	1.37	1.10-1.70	0.004*
Pérdidas fetales	2.12	1.27-3.55	0.004*	-	-	-	1.65	0.90-3.02	0.105
<i>Gravidez</i>									
2 gestas		Referencia			Referencia			Referencia	
3 gestas	0.65	0.44-0.95	0.028*	0.64	0.43-0.94	0.025*	0.53	0.35-0.82	0.004*
≥4 gestas	1.11	0.81-1.52	0.525	1.06	0.74-1.51	0.769	0.79	0.54-1.16	0.233

•Solo se incluyeron las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado.

⁺Antecedente materno durante el primer trimestre del embarazo.

^aProcesos de la producción industrial, agropecuaria y de la construcción 3 meses antes del embarazo y/o durante el primer trimestre de embarazo.

*Significancia estadística alfa si $p < 0.05$. Se realizó una regresión logística múltiple en 2 pasos: ajustado únicamente para EM y ajustado (completo) para las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado.

EM, edad materna. RM, razón de momios. IC, intervalos de confianza.