



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

REGISTRO. 349.2014

CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E

**MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN POBLACIÓN
INFANTIL ASOCIADAS AL TIPO DE REPRODUCCIÓN.
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".**

Tesis de posgrado para obtener el título
de médico especialista en pediatría.

Presenta:

Dra. Claudia Lorena Táquez Castro

Asesor de tesis:

Dra. María Adela Ramírez Moreno

Asesor metodológico:

Dr. Demetrio Arturo Bernal Alcántara

MÉXICO, DF. 2015.



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.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN POBLACIÓN INFANTIL ASOCIADAS AL TIPO DE REPRODUCCIÓN. CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”.

CENTRO MÉDICO NACIONAL
“20 DE NOVIEMBRE”
I.S.S.S.T.E

Dra. Claudia Lorena Táquez Castro

Dra. Aura A. Erazo Valle
Subdirectora de enseñanza e investigación del CMN “20 de Noviembre”

Dr. Miguel A. Pezzoti y Rentería
Jefe del servicio

Dra. María Adela Ramírez Moreno
Director de tesis

Dr. Demetrio Arturo Bernal Alcántara
Asesor metodológico

Dra. Claudia Lorena Táquez Castro
Residente

Tabla de Contenido

Contenido	Página
Introducción	1
Justificación	8
Objetivos	9
Objetivo general	
Objetivo específico	
Material y método	10
Diseño del estudio	
Población	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Criterios de eliminación	
Recolección de la información	
Análisis de datos	
Consideraciones éticas	13
Resultados	14
Discusión	20
Conclusiones	25
Referencias bibliográficas	27
Anexos	30

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe a la infertilidad como una enfermedad del sistema reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas (sin utilizar métodos de planificación familiar). La distribución de las causas de infertilidad, así como su prevalencia en la población mexicana es de difícil conocimiento, debido a la escasez de información proveniente de las clínicas de fertilidad, sin embargo en países desarrollados se ha llegado a reportar que hasta un 15% de todas las parejas experimentará infertilidad primaria o secundaria en algún momento de su vida reproductiva (1).

Como un alternativa en el manejo de este padecimiento se diseñaron técnicas de reproducción asistida que dan como resultado el 25 de julio de 1978, al primer producto de la fertilización in vitro del mundo llamada Louise Joy Brown, en el Hospital de Oldham, Greater Manchester, Inglaterra, como resultado de las investigaciones de los doctores Thibault, Steptoe y Edwards (2) y actualmente estas técnicas de reproducción asistida por su complejidad se realiza básicamente en países desarrollados.

En México, la aplicación y evolución de las técnicas de reproducción asistida se encuentra pobremente documentada, es así como refiere alguna literatura que desde finales de la década de los ochenta se crearon clínicas de reproducción asistida y reporta que el Instituto Nacional de Perinatología comenzó a trabajar en esta área en 1989 y fue el primer hospital dirigido a población abierta en el que se llevó a cabo la fertilización in vitro homóloga. Posteriormente, en 1996, este procedimiento se introdujo también en el Hospital General 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), en donde el primer nacimiento por esta técnica se realizó en el año 2.003 (3).

Estas cifras de infertilidad podrían ir en aumento si se tiene en cuenta los registros realizados por la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida, quienes haciendo un análisis de los últimos 20 años, evidencian un aumento de la cantidad de procedimientos de reproducción asistida en países de América latina, dentro de los cuales México ocupa el tercer lugar en la cantidad de clínicas adscritas a la red (total de 29 en el 2011), así como del total procedimientos (13%) registrados ese mismo año, antecedido por Brasil (46%) y Argentina (24%), destacando que dentro del listado de clínicas adscritas a este reporte se encuentra el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

En el balance realizado en el año 2011, donde se registran un total de 41.232 procedimientos, de 145 centros registrados, se evidencia que México registro un total de 5.268 procedimientos ante esta entidad de los cuales 19.6% correspondieron a fertilizaciones in vitro, 44.5% a inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), 13.2% transferencias de embriones congelados (FET) y 22.4% donaciones de ovocitos (OD) (4), datos que aún podrían caer en el subregistro por las dificultades en la recolección de la información.

Se destaca en este análisis que hasta un 38% en ciclos de FIV/ICSI fueron realizados en mujeres entre 35 y 39 años; y 25% fueron realizadas en mujeres de 40 y más años. La frecuencia de parto múltiple fue 22.3% (21.0% dobles y 1.3% triples y mayores). Cuando se transfirió más de dos embriones, no hubo un aumento significativo ni en la tasa de parto ni en la frecuencia de parto gemelar doble. Sin embargo, la proporción de parto triple aumentó significativamente cuando se transfirió más de tres embriones y así mismo los partos múltiples se asociaron con un aumento significativo en la prematuridad y mortalidad perinatal (4).

Teóricamente un embarazo logrado por fertilización in vitro no tiene por qué diferir de un embarazo espontáneo después de la concepción, sin embargo existe un riesgo elevado de

complicaciones obstétricas y de morbilidad y mortalidad neonatal en el caso de embarazos logrados artificialmente, ya que esta técnica está asociada a una elevada incidencia de embarazos múltiples, bajo peso al nacer y prematuridad (5). Es así como dos importantes factores de comparación cuando se examina la prevalencia de defectos congénitos son el método de concepción (espontáneo vs reproducción asistida) y la pluralidad (único vs embarazos múltiples) y la combinación de ambos factores (6). Sin embargo la etiología de estas alteraciones se ve limitada a las condiciones propias de la enfermedad y de los tratamientos de fertilización usados (7).

Se debe recordar que los rasgos corporales le dan a cada persona individualidad y diferencia, sin embargo si se unen una serie de anomalías físicas y estas guardan una relación patogénica entre sí, se generan un patrón que se denomina en la actualidad como síndrome dismórfico y cuando estos defectos o anomalías (de órganos o partes corporales) están presentes al momento del nacimiento se les llama malformaciones congénitas, la Organización Mundial de la Salud hasta Octubre de 2012 reporta cifras aproximadas de anomalías congénitas que afectan a uno de cada 33 lactantes, afecta 2-3% de los recién nacidos al momento del parto y ese porcentaje de detección sube a 7% en el primer año de vida. La incidencia mundial de defectos congénitos oscila de 25 y 62/1000 al nacimiento y al menos 53/1000 individuos tienen una enfermedad con vínculo genético que se manifiesta antes de los 25 años (8), donde la mayor parte tienen un patrón de herencia multifactorial, como consecuencia de la interacción de una predisposición genética con factores medioambientales, que cuando son notables en los niños son un obstáculo potencial para su aceptación social, afectando la imagen corporal del sujeto y al final convertirse en un problema estético que genere problemas de autoestima y que causa cerca de 3.2 millones de discapacidades al año (9).

Existe una gran controversia en cuanto a la clasificación de las malformaciones congénitas, por lo cual para motivos del presente trabajo se dividirá en dos grandes grupos, así:

1- Malformaciones mayores: son aquellas que potencialmente comprometen el funcionamiento corporal o reducen la expectativa de vida y que pueden llegar a ser corregidos. Implican un impacto en el campo médico, quirúrgico y psicológico que interfiere con la aceptación del sujeto en la sociedad. Como por ejemplo: la espina bífida y el onfalocele.

2- Malformaciones menores: corresponde a alteraciones con significación primariamente cosmética que no compromete la forma o funcionalidad corporal y que puede ser corregida o no requerir manejo médico, como por ejemplo: clinodactilia o el pliegue palmar único (10).

Entre otras clasificaciones encontramos que se clasifican dependiendo del tiempo morfogénico en que se producen, y comprende: malformación, disrupción y deformación. Se considera entonces a la malformación aquella que se produce tempranamente durante el periodo de embriogénesis, generando una anomalía intrínseca en el proceso de desarrollo que puede ir desde la ausencia completa de la estructura afectada o la constitución de una formación incompleta (alteración morfológica de un órgano de manera permanente) y el mecanismo suele ser desconocido con variabilidad clínica moderada y recurrencia elevada; la disrupción ocurre durante o después del periodo de la organogénesis generado por una interferencia en el proceso de desarrollo causado por un agente externo o intrínseco, como por ejemplo isquemia, adhesión o incluso infecciones maternas o medicamentos, se presenta con una amplia variabilidad clínica y su recurrencia baja; y la deformación se sucede tardíamente durante la fenogénesis, generalmente durante el periodo fetal y suele afectar los tejidos musculo-esqueléticos, producida por acción de fuerzas mecánicas que lesiona el tejido normal y produce alteraciones de la forma o la posición, tiene moderada variabilidad clínica y recurrencia

baja. Se reporta una prevalencia de defectos congénitos, así: malformaciones 94%, deformaciones 4%, interrupciones 2% (10).

Existe un subregistro de la presencia de malformaciones de los recién nacidos vivos a nivel mundial, este o no asociada a las técnicas de reproducción asistida, esto debido a las dificultades en la clasificación de las malformaciones así como en su registro por parte de los centros de atención, haciendo un balance desde el año 1.990 hasta el año 2.009 la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida registra un total de 79.922 nacimientos con estas técnicas, de las cuales solo un 27.6% tienen un registro de la evaluación clínica del producto y de estos hasta un 1.7 % presentan algún tipo de malformación, de estos un 1.9 % se asoció a transferencia de embriones frescos, 1.4 % a transferencia de embriones congelados, 1 % a donación de ovocitos (6). Así como en Estados Unidos en el 2009 se reporta una mayor frecuencia en los recién nacidos únicos y múltiples de reproducción asistida la presencia de defectos del septo cardíaco (asociación estadísticamente significativa en caso de embarazos únicos con IC 95%), hipospadias de 2-3 grado, labio hendido con y sin compromiso del paladar (estadísticamente significativos en los únicos), así mismo en los productos únicos se encuentra la atresia esofágica y luego la ano-rectal y en últimos lugares las cataratas y defectos del oído (anotia y microtía), así mismo en los múltiples (limitados en parte por el tamaño muestral) (7).

Revisiones sistemáticas muestran que sus resultados sugieren que es estadísticamente significativo el incremento del riesgo de defectos congénitos en niños concebidos usando tecnologías de reproducción asistida hasta un 30-40%, donde hasta dos tercios de los estudios analizados en esta revisión, sugieren un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas de al menos un 25%, sin embargo múltiples autores ignoran o desestiman repetidamente sus razones estimadas (11).

Tanto los recién nacidos prematuros como los recién nacidos portadores de malformaciones congénitas requieren de un mayor número de horas médicas, mayor número de días en la Unidad de Cuidados Intensivos, medicamentos, insumos y procedimientos invasivos, lo que les genera a las instituciones de salud un costo final de hospitalización mayor, que genera un impacto negativo desde el punto de vista económico (12).

Las malformaciones congénitas son un problema importante de salud pública y la principal causa de muerte en niños. Se sabe poco sobre su etiología y se estima que de 40 al 60% de todas las malformaciones tienen una causa desconocida. Un 7 al 15% corresponde a factores genéticos como anomalías cromosómicas y mutaciones de los genes, sin embargo la combinación o interacción de factores genéticos ambientales (herencia multifactorial) es la causa del otro 20 a 25%, y la gemelaridad es responsable de un 0.5 a 1% (13). Factores frecuentemente asociados a los procesos de reproducción asistida y la presencia de estas malformaciones representan el 20% de la mortalidad infantil en el primer año de vida (14). Este estudio (México, 2.012 (13)), observo el incremento en los días de estancia hospitalaria, así como el incremento de la morbilidad y mortalidad relacionada a la presencia de malformaciones congénitas, por lo cual proponen que deben considerarse un problema de salud prioritario para las instituciones de salud en México, ya que impactan en la morbimortalidad pediátrica y donde se deben generar políticas de salud no solo encaminadas a acciones terapéuticas reconstructivas sino preventivas (13).

Aumento en el ingreso a las unidades de cuidados intensivos neonatales en casi un 30% de las gestaciones únicas obtenidas por técnicas de reproducción asistida y algunos autores sugieren que puede existir hasta un 70% de riesgo de muerte perinatal en las gestaciones únicas obtenidas por FIV. Tanto la edad avanzada de algún miembro de la pareja como la causa subyacente de infertilidad juegan un papel importante en el riesgo de malformaciones congénitas. Así mismo el análisis de una mayor presentación de

malformaciones congénitas relacionadas con las técnicas de reproducción asistida se ve limitado en muchos estudios debido al tamaño muestral, así como el reconocimiento y seguimiento de las mismas y la falta de una clasificación unánime en los países en donde se realizan estos procedimientos (15).

El aumento del riesgo de defectos congénitos asociados con la FIV después del ajuste de los factores de los padres como la edad y las causas de infertilidad no arrojan hasta el momento significancia estadística, y el riesgo de defectos congénitos asociados con la ICSI permanece constante en múltiples estudios, sin que excluya la posibilidad de factores residuales de confusión (16).

Se ha evidenciado un incremento de los niños productos de las diferentes técnicas de reproducción asistida a nivel mundial, así mismo está claramente documentada la presencia de resultados no favorables de estos productos como lo es la presencia de bajo peso al nacer, prematuridad que contribuyen con la presencia de alta morbilidad en los mismos, es así como se pone en la mesa la creciente tendencia al estudio de anomalías congénitas relacionadas con este tipo de procedimientos; estudios que han presentado limitaciones metodológicas principalmente relacionadas con el tamaño muestral. Sin embargo la posibilidad de asociaciones entre malformaciones congénitas y las técnicas de reproducción asistida se están reportando desde el año 1987 cuando se reportó un mayor número de casos con defectos del tubo neural y problemas cardíacos en estos pacientes, inclusive en los últimos años meta-análisis sugieren un riesgo global de malformaciones congénitas mayores alrededor del 30-42% más que los niños concebidos de manera espontánea con una presentación más frecuente de los defectos cardíacos, seguidos por los músculo-esqueléticos y del sistema neurológico, luego las anomalías gastrointestinales y defectos oro-faciales y del tracto urinario sin que exista una diferencia significativa entre las diferentes técnicas usadas (17).

Justificación

En la búsqueda del manejo de la infertilidad, evento que se puede presentar hasta en un 15% de las parejas en algún momento de su vida reproductiva, se vienen planteando diferentes alternativas de reproducción asistida, que desde el año 1.978, han dado resultados favorables a esta problemática; sin embargo está bien descrito que su uso, incrementa el riesgo de gestaciones múltiples, partos prematuros y bajo peso al nacer, a pesar de encontrarse informes que refieren aumento en la presentación de malformaciones congénitas, muchos autores dan reportes tranquilizadores que pueden desestimar la presencia de estos defectos (malformaciones) asociados a la reproducción asistida, esto debido a que sus trabajos muestran riesgos que no fueron estadísticamente significativos.

Las malformaciones congénitas representan para el ser humano así como para su familia, no solamente un problema cosmético, sino además un problema de salud física, psicológica, así como un costo elevado en los servicios de salud y un impacto económico negativo para el presupuesto familiar. Evaluar la presencia de malformaciones congénitas y su relación con el método de reproducción, contribuiría a un mejor conocimiento de tales procedimientos, en búsqueda de la excelencia, con lo cual se beneficiaría al binomio, al grupo familiar, a la institución y al país.

En consecuencia en este trabajo se pretende identificar la frecuencia y los factores asociados a las malformaciones congénitas presentes en la población nacida de las diferentes técnicas de reproducción asistida que se aplican en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en comparación con los productos concebidos de manera espontánea, en el periodo Enero de 2.009 a Diciembre 2.013.

Objetivos

Objetivo general

- ❖ Determinar la asociación de malformaciones congénitas en la población infantil concebida de manera espontánea y por medio de reproducción asistida así como los posibles factores determinantes en su presentación; en un periodo de 5 años (Enero de 2.009 a Diciembre 2.013) en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Objetivos específicos

- ❖ Identificar las características socio- demográficas de la población infantil concebida por medio de técnicas de reproducción asistida y por gestaciones espontanea.
- ❖ Identificar la población infantil con malformaciones congénitas que fue concebida de manera espontánea.
- ❖ Identificar la población infantil con malformaciones congénitas que fue concebida con técnicas de reproducción asistida.
- ❖ Determinar la fuerza de asociación de los factores asociados a la presentación de malformaciones congénitas en la población infantil concebida con técnicas de reproducción asistida.

Material y método

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo efectuado mediante la revisión de los expedientes clínicos en el sistema integrado de atención hospitalaria (SIAH) del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Población

Se consideró como población objeto de estudio aquellos recién nacidos, lactantes o pre-escolares atendidos en la institución que presentan algún tipo de malformación congénita y cuyo nacimiento se hubiese registrado en el CMN "20 de Noviembre" en un periodo de 5 años, comprendido desde Enero de 2.009 a Diciembre 2.013.

Criterios de inclusión

- ❖ Recién nacidos, lactantes y pre-escolares, nacidos en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", en un periodo descrito.
- ❖ Presencia de malformaciones congénitas.

Criterios de exclusión

- ❖ Malformaciones congénitas asociadas a infecciones durante la gestación ya descritas en la literatura médica (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes virus, sífilis, virus de inmunodeficiencia humana)
- ❖ Embarazos de madre con diabetes tipo 1 o tipo 2, por la fuerte asociación entre diabetes y malformaciones congénitas.
- ❖ Madre fumadora.
- ❖ Abuso de alcohol.
- ❖ Historia familiar de defectos congénitos específicos en primer grado de consanguinidad.

- ❖ Malformaciones estructurales asociadas a fuerzas mecánicas intrauterinas.
- ❖ No firmar la hoja de consentimiento informado.

Criterios de eliminación

- ❖ Se eliminarán aquellas historias clínicas de las cuales no se obtiene de manera completa la información para su análisis.

Recolección de la información

En el periodo de estudio, el SIAH registro 811 procedimientos entre atención del parto y cesáreas institucionales, además de realizó una búsqueda, cruce y revisión de los expedientes de los pacientes registrados e ingresados a la sala de terapia intensiva neonatal, de las pacientes atendidas con diagnóstico de infertilidad y de los códigos CIE - 10 de malformaciones congénitas registrados en las atenciones de consulta externa. Y se dividió para su análisis a estos pacientes con malformaciones congénitas, en productos concebidos por las diferentes técnicas de reproducción asistida y aquellos concebidos de manera espontánea.

En ambos grupos se consideraron: edad materna, paterna al momento de la gestación, edad gestacional del producto, nivel educativo materno, actividad laboral, paridad, multiplicidad de la gestación, prematuridad, peso al nacer, uso de suplementos de vitamínicos, presencia de defectos congénitos detectados al nacer o detectados en el internamiento o durante el seguimiento de consulta externa y en los productos de TRA también se consideró el número de procedimientos de fertilización previos al logro de la gestación y el tipo de procedimiento registrado.

Ante la diversidad de conceptos sobre lo que constituye una malformación congénita, se registraron para el motivo de este estudio aquellos diagnósticos que la décima versión de la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10) en su capítulo 17 código (Q00-

Q99), definido como malformaciones congénitas, deformidades; excluyendo las anomalías cromosómicas.

De esta manera se localizaron 118 pacientes en los que en algún momento desde el nacimiento y su posterior seguimiento por la consulta externa se les diagnosticó algún tipo de malformación congénita; 24 pacientes tenían criterios de exclusión, de los restantes 94 pacientes con malformaciones, 17 pacientes (18%) fueron concebidos por técnica de reproducción asistida (TRA) y 77 (82%) espontáneos.

Se revisaron los expedientes y se transfirió la información de las variables a la base de datos electrónica, que se describe en el anexo 1.

Análisis de resultados

La información obtenida se organizó en una base de datos electrónica (Excel) donde se incluyeron las variables descritas en el anexo 1. Para el manejo estadístico y el análisis de los mismos se utilizaron medidas descriptivas de resumen: de tendencia central (media, valor mínimo y máximo, así como porcentajes), de dispersión absoluta (desviación estándar) además de tasas, frecuencias absolutas y relativas, que se presentarán en tablas y gráficos. Se realizó análisis estadístico de los datos mediante el programa SPSS v.15.

Consideraciones éticas

De acuerdo con la legislación nacional vigente, esta investigación se clasifica como sin riesgo; esta investigación se sujeta a lo establecido en Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (Diario Oficial de la Federación el 7 de Febrero de 1984, última reforma publicada DOF 07-06-2012), la cual define este tipo de investigación como documental retrospectiva en los que no se realiza ninguna intervención y que no modifica las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta y se rige por los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos vigentes a nivel nacional e internacional, emanadas de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en el año 1.964, última adaptación en Octubre de 2.013 y el informe Belmont. En esta investigación se mantendrá la confidencialidad de la información obtenida, se respetará la autonomía del binomio a estudiar, sin embargo en atención a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, en el numeral 11.3: "... En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación.", por tanto la Comisión de ética podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado, motivo por el cual no se realizará en el presente estudio.

Resultados

Desde Enero de 2.009 a Diciembre 2.013 se registraron 118 pacientes con malformaciones nacidos en este centro médico, de los cuales 94 (79.6%) cumplieron criterios de inclusión al estudio. Y en 24 pacientes (20.4%) presentaron criterios de exclusión entre los que se describen principalmente la presencia de malformaciones en hijos de madres con diabetes mellitus tipo 2, antecedente de malformaciones en primer grado de consanguinidad y la falta de seguimiento del evento y por tanto las inconsistencias en la historia clínica pediátrica.

De esos 94 registros de pacientes con malformaciones congénitas, 17 pacientes (18%) fueron concebidos por técnica de reproducción asistida (TRA) y 77 (82%) espontáneos.

Con respecto a las características maternas, la edad promedio al momento de la gestación se registró en 35.8 años (DS: 5.5 años) en los nacidos por TRA y de 31.7 años (DS: 5.4 años) en los espontáneos. Los rangos de edad al momento de la gestación se registran en la tabla 1.

Tabla 1. Recién nacido con malformaciones congénitas, según grupo de edad de los padres y tipo de reproducción.

Edad al momento de la gestación	Materna		Paterna	
	TRA n=17(%)	ESPONTANEA n=77(%)	TRA n=17(%)	ESPONTANEA n=77(%)
24 años o menos	0	8 (10,4%)	0	5 (6,5%)
25-29 años	2 (11,8%)	20 (26%)	0	16 (20,8%)
30 - 34 años	5 (29,4%)	26 (33,8%)	1 (5,9%)	24 (31,2%)
35- 39 años	5 (29,4%)	15 (19,5%)	6 (35,3%)	20 (26%)
40 - 44 años	4 (23,5%)	8 (10,4%)	6 (35,3%)	6 (7,8%)
> 45 años	1 (5,9%)	0	4 (23,5%)	6 (7,8%)

Fuente: SIAH. CMN “20 de Noviembre”. ISSSTE.

El 70.6% de los padres se encontraron con un rango de edad entre los 35-44 años en los TRA y en los espontáneos presentó una distribución más uniforme con un 77.9% de ellos en un rango entre los 25-39 años.

En las pacientes que se registró procedimientos con TRA en nivel educativo fue alto a nivel universitario con un 70.6% y el nivel de secundaria con un 23,5% y en las madres de productos concebidos de manera espontánea se registró un 59,7% y 26% respectivamente. Y en ambos grupos con un promedio de 82.1% de las madres se encontraban empleadas al momento de la gestación.

De la población infantil con malformaciones congénitas, el 76.4% de las gestaciones producidas por TRA correspondieron a la primera gestación de la madre y en dos ocasiones (11.7%) correspondieron a madres multi-gestantes; en las gestaciones espontáneas 24.6% correspondió a una primera gestación, un 37.7% a una segunda gestación y en solo 3 reportes (3.8%) a una quinta gestación y solo una (1.29%) gestación correspondió a un noveno embarazo.

Entre los pacientes con malformaciones congénitas concebidos por TRA, 8 (47%) eran gemelares y 2 (11.8%) trillizos y gestaciones únicas 41.2%; que comparados con los procedentes de la fecundación natural se registraron 5 (6.5%) productos gemelares y 1 (1.3%) trillizo y 92.2% fueron embarazos únicos. La información sobre la cigosidad de las gestaciones múltiples no se encontraba disponible en los expedientes del SIAH.

Dentro de estos nacimientos con malformaciones no se presentó predominio de sexo, proporción hombre mujer de 1: 1.1 para los nacidos por TRA y de 1: 1.4 entre nacidos espontáneos.

**Malformaciones congénitas en población infantil asociadas al tipo de reproducción.
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.**

En el 100% de las gestación asociadas a TRA se registró el consumo de suplementos vitamínicos pre y durante la gestación, así como en el 93.5% de los controles.

Con respecto a la edad gestacional y el peso al nacer, en ninguno de los grupos se presentó nacimientos con prematuros extremos ni de nacidos postérmino (21-27 semanas de gestación y 42 semanas o más, respectivamente), tampoco se presentaron nacimientos de productos macrosómicos (peso >4000 gr), en los pacientes con malformaciones congénitas, nacidos por TRA se presentó una edad gestacional promedio al nacer de 33.3 semanas (DS: 3.2 Semanas) y para los productos espontáneos de 36.1 semanas (DS: 2.5 semanas); el peso promedio de los productos obtenidos por TRA correspondió a 1798,6 gr (DS: 681,9 gr) y para los productos obtenidos espontáneos se registró en 2512 gr (DS: 698.5gr), el resto de características se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Recién nacidos con malformaciones congénitas según edad gestacional, peso al nacer y multiplicidad de la gestación, según tipo de reproducción.

Edad gestacional (Semanas de gestación al momento del nacimiento)	TRA			Espontáneos		
	Único n= 7 (%)	Múltiple n= 10 (%)	Total n=17 (%)	Único n=71 (%)	Múltiple n= 6 (%)	Total n=77 (%)
Muy prematuros (28 a <32 SDG*)	2 (28.5)	3 (30)	5 (29.5)	3 (4.2)	0	3 (3.9)
Prematuros moderados a tardíos (32 a <37 SDG*)	3(43)	7(70)	10 (58.8)	34(47.8)	5 (83.3)	39 (50.6)
Recién nacido a término 37 - 41 SDG*	2 (28.5)	0	2 (11.7)	34(47.8)	1 (16.7)	35 (45.5)
PESO AL NACER	Único n= 7 (%)	Múltiple n= 10 (%)	Total n=17 (%)	Único n=71 (%)	Múltiple n= 6 (%)	Total n=77 (%)
Muy bajo (<1500 gr)	3 (43)	4 (40)	7(41.2)	9 (12.6)	1 (16.7)	10 (13)
Bajo peso (1500-2499 gr)	2(28.5)	6 (60)	8 (47.1)	25(35.2)	4 (66.6)	29 (37.7)
Normal (2500-3999 gr)	2(28.5)	0	2 (11.7)	37(52.2)	1(16.7)	38 (49.4)

* SDG: semanas de gestación.

Fuente: SIAH. CMN “20 de Noviembre”. ISSSTE.

**Malformaciones congénitas en población infantil asociadas al tipo de reproducción.
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.**

Dentro de los registros electrónicos de los nacidos por TRA, se observó un subregistro y una descripción no detallada del método de fertilización usado para la concepción, de los casos incluidos se recopiló las siguientes técnicas, ver tabla 3.

Tabla 3. Recién nacidos por TRA con malformaciones congénitas según tipo de procedimiento.

TIPO DE PROCEDIMIENTO REGISTRADO	n=17	%
Fertilización in-vitro con transferencia de embriones	12	70,6
Fertilización in vitro, transferencia de embriones y ovdonación	2	11,8
Inseminación intrauterina homologa.	1	5,9
FIVTE-inyección intracitoplasmática de espermatozoide	2	11,8

Fuente: SIAH. CMN “20 de Noviembre”. ISSSTE.

De esta población pediátrica con malformaciones congénitas concebida por TRA, se registró con respecto al número de procedimientos de fertilización previos al logro de la gestación, que 11 (64.7%) pacientes correspondían al primer procedimiento de TRA, con un máximo de 3 procedimientos previos a la gestación actual, que se mantuvo en igual porcentaje con respecto a 1 y 2 procedimientos (11.8% respectivamente cada uno).

La valoración de las malformaciones se llevó a cabo por número total de malformaciones (n=124) registradas en el periodo de tiempo evaluado y por aparatos y sistemas como lo propone la clasificación internacional CIE 10.

Con respecto a las malformaciones congénitas, en los productos de TRA se observó la presencia de al menos un defecto en 11 pacientes (64.7%) y múltiples defectos en 6 (35.3%) de ellos; así mismo en los obtenidos de manera espontánea se registró al menos un defecto en 54 (70.1%) pacientes y los restantes 23 (29.9%) se les reportó múltiples defectos.

**Malformaciones congénitas en población infantil asociadas al tipo de reproducción.
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.**

Si un niño tenía varios defectos en órganos diferentes, este aparece más de una vez en la tabla. Si un niño tenía más de un defecto relacionado que afectara el mismo sistema de órganos, entonces aparece sólo una vez en la tabla. Los datos del total de las malformaciones congénitas registradas en ambos grupos y su relación con la multiplicidad de la gestación se muestran en la tabla 4 y 5.

Tabla 4. Malformaciones congénitas en recién nacidos por TRA según categoría de defectos y multiplicidad de la gestación.

Categoría de Malformación Congénita según CIE 10.	Único		Gemelar		Triple		Total general	
	n=10	%	n=10	%	n=4	%	n=24	%
(Q10-Q18) Enfermedades congénitas de los ojos, cara y cuello	0		3	30	0		3	12,5
(Q20-Q28) Enfermedades congénitas del sistema circulatorio	3	30	2	20	2	50	7	29,2
(Q50-Q56) Malformaciones de los órganos genitales	2	20	0		0		2	8,3
(Q60-Q64) Malformaciones de los órganos urinarios	2	20	0		0		2	8,3
(Q65-Q79) Malformaciones y deformidades congénitas del sistema osteomuscular	3	30	5	50	1	25	9	37,5
(Q80-Q89) Otras malformaciones congénitas	0		0		1	25	1	4,2

Fuente: SIAH. CMN “20 de Noviembre”. ISSSTE.

En las primeras tres categorías de malformaciones congénitas en este grupo de recién nacidos por medio de TRA se registran principalmente las malformaciones del sistema osteomuscular (hernias de la pared abdomino-pélvica, clinodactilia), seguido de las malformaciones del sistema circulatorio (comunicación inter-atrial, aneurisma inter-atrial, coartación de aorta, vena cava superior izquierda persistente) y por último las malformaciones congénitas de los ojos, cara y cuello (poliotía, apéndices pre-auriculares y asimetría facial).

**Malformaciones congénitas en población infantil asociadas al tipo de reproducción.
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.**

Tabla 5. Malformaciones congénitas en recién nacidos espontáneos según categoría de defectos y multiplicidad de la gestación.

Categoría de Malformación Congénita según CIE 10.	Único		Gemelar		Triple		Total general	
	n=104	%	n=5	%	n=1	%	n=110	%
(Q00-Q09) Enfermedades congénitas del sistema nervioso	6	5,8	0		0		6	5,5
(Q10-Q18) Enfermedades congénitas de los ojos, cara y cuello	4	3,8	0		0		4	3,6
(Q20-Q28) Enfermedades congénitas del sistema circulatorio	26	25,0	2	40	1	100	29	26,4
(Q35-Q38) Malformaciones de labios, boca y paladar	3	2,9	0		0		3	2,7
(Q39-Q45) Otras malformaciones del tracto digestivo	4	3,8	0		0		4	3,6
(Q50-Q56) Malformaciones de los órganos genitales	13	12,5	2	40	0		15	13,6
(Q60-Q64) Malformaciones de los órganos urinarios	20	19,2	0		0		20	18,2
(Q65-Q79) Malformaciones y deformidades congénitas del sistema osteomuscular	27	26,0	1	20	0		28	25,5
(Q80-Q89) Otras malformaciones congénitas	1	1,0	0		0		1	0,9

Fuente: SIAH. CMN “20 de Noviembre”. ISSSTE.

En los nacidos espontáneos las tres primeras causas de malformaciones se hallaron asociadas a las malformaciones del sistema circulatorio (comunicación interventricular, comunicación interatrial, atresia tricúspide, pulmonar y aortica, hipoplasia ventrículo derecho, anomalía de Ebstein, coartación aortica, malformación arterial capilar asociada a malformación linfática); seguido de las malformaciones del sistema osteomuscular (pie equino varo, sindactilia, cráneosinostosis, onfalocele, hernias de la pared abdomino-pélvica, pectus excavatum, agenesia de pectoral y de pezón, agenesia de orjejo y sinostosis de metatarsos, hipoplasia medio facial) y por ultimo las malformaciones de los órganos urinarios (riñón poliquístico, hidronefrosis, estenosis uréterovesical y uréteropélica, agenesia renal, reflujo vesicoureteral, ureterocele,).

Discusión

La incidencia de recién nacidos con malformaciones congénitas es baja en la población general y varía dependiendo del tiempo, lugar, características genéticas y la influencia de factores externos. Se estima que en todo el mundo, han nacido más de cinco millones de niños después de la introducción de TRA. En el 2005, los niños nacidos por TRA representaban > 1% del total de nacimientos en Estados Unidos y en el 2008 la proporción de niños nacidos después de TRA varió de 0,8% a 4,9% nacimientos a 1.5% niños productos de TRA en la población general en Europa.

Dentro de la literatura científica se describe que los niños nacidos por TRA tiene un riesgo aumentado de malformaciones congénitas incluso después de ajustarse variables como la edad materna, la prematuridad, en comparación con los concebidos de manera espontánea, pero el conocimiento sobre la causalidad de la asociación TRA y malformaciones congénitas es limitada y probablemente multifactorial.

En este estudio, al igual que lo describe la literatura internacional el uso de estos métodos asistidos de reproducción se presenta mayormente entre las mujeres con un rango de edad avanzada (16) (mayores de 35 años (59%), promedio de 35.8 años) que condiciona per se la presencia de una gestación de alto riesgo obstétrico (con la probabilidad de estados patológicos concomitantes con la gestación y el parto, que aumentan el riesgo para la salud de la madre o del producto), a diferencia de las gestaciones espontaneas que se presentan usualmente en un rango de edad de la madre al momento de la gestación más seguro y también se observa que la edad del padre en ese momento se relaciona de manera directamente proporcional con la edad de la madre.

También se observa que la proporción de madres que accedieron a estos métodos de reproducción asistida presenta un nivel educativo alto (universitario) en mayor proporción

que las madres con concepciones espontaneas y la gran mayoría de ellas se encontraban empleadas al momento de la gestación.

Pinborg y colaboradores (2013), describe que la mayoría de los motivos de uso de las TRA es la presencia de algún componente de infertilidad en la pareja que retrasa la obtención de un embarazo (16;18) y esto se ve reflejado en nuestro estudio con la presencia de una proporción mayor de primigestas usuarias de reproducción asistida a diferencia de los gestaciones espontaneas en quienes se esta proporción de primi-paternidad es tres veces inferior y en su mayoría los productos con malformaciones (64.7%) correspondían al primer procedimiento realizado a la madre.

Así como lo ratifica el último informe del International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART, 2014), uno de los eventos más frecuentes de las TRA es el riesgo de embarazo múltiple, relacionado directamente con la práctica de transferir varios embriones para aumentar la tasa de embarazo así como el uso de medicamentos estimulantes de la fertilidad durante un ciclo (19). Estos embarazos múltiples están relacionados con un incremento en el riesgo de aborto, complicaciones obstétricas, nacimiento prematuro y morbilidad neonatal con la posibilidad de secuelas a largo plazo. En este estudio de los productos con malformaciones la gemelaridad y el embarazo triple se presentó hasta 7 veces más frecuente entre los nacidos por TRA que en los espontáneos, sin embargo no fue posible valorar la cigosidad de las gestaciones múltiples por subregistro dentro del expediente del SIAH, limitación que también se encuentra en múltiples meta-análisis del tema a nivel internacional (20).

Dentro de estos nacimientos con malformaciones no se presentó predominio de sexo en los grupos evaluados y de manera proporcional el consumo de suplementos vitamínicos pre y durante la gestación fue similar en el total de la población estudiada.

En nuestro estudio la edad gestacional al momento del nacimiento de estos pacientes con malformaciones está en el rango de prematuridad moderada a tardía en ambos grupos evaluados, sin embargo los nacidos con malformaciones congénitas concebidos por TRA presentaron un Capurro más bajo (promedio de 33.3, DS 3.2 semanas) que los nacidos malformados concebidos de manera espontánea (promedio de 36.1, DS 2.5 semanas), así mismo se presentó bajo peso para la edad gestacional y peso normal respectivamente en cada grupo, se demuestra que el índice de prematuridad se incrementa a mayor número de fetos en los embarazos múltiples y que aún en gestaciones simples concebidas por TRA la prematuridad puede ser mayor que en los concebidos naturalmente, de igual manera ocurre con el peso al momento de nacer, hallazgos persistentemente encontrados en la literatura internacional y sin alejarnos del continente americano, en un estudio en California publicado en el año 2013, se encontró que la Fertilización in vitro fue responsable del aumento observado de la prematuridad y del aumento del bajo peso al nacer, relación que parece estar más pronunciada en gestaciones múltiples que en los gestaciones únicas (21).

En este estudio se presentó una dificultad debida al subregistro médico en el uso y descripción de la técnica usada en los diferentes métodos de reproducción asistida de los pacientes encontrados, en algunos de los cuales solo la historia clínica de egreso del recién nacido o su seguimiento por la consulta externa describe la realización de algún procedimiento de TRA, lo que limita realizar un asociación epidemiológica entre estas variables y la presencia de malformaciones congénitas.

Algunos estudios reportan que el riesgo de malformaciones es de alrededor de 1,3 veces mayor en los niños concebidos por TRA (17). Un gran número de estudios se han llevado a cabo mirando malformaciones en niños concebidos por TRA, las parejas que usan estas técnicas difieren de la población en general de varias maneras y la comparación de los resultados se ve complicado por la dificultad de encontrar grupos de control adecuados.

Para eventos del presente estudio, se clasifico y notifico las malformaciones congénitas de acuerdo a la CIE-10, para tratar de evitar el conflicto que genera la definición de malformaciones congénitas mayores y menores, que aún es tema de discusión. Por tanto en nuestro estudio de los pacientes nacidos registrados como concebidos por TRA se registró la presencia de un 20.3% de casos con malformaciones congénitas. Se observó en estos pacientes con malformaciones que la presencia de múltiples malformaciones vs único defecto fue más frecuente en los nacidos por TRA (35.6% vs 64.7%) comparados con la concepción espontanea (29.9% vs 70.1%).

Davies y colaboradores en el año 2012 (16), reportan en su estudio la presencia de malformaciones congénitas en productos de TRA en donde los principales sistemas afectados corresponden al musculo-esquelético, urogenital y cardiovascular. En nuestro estudio del total de malformaciones registradas en los productos concebidos por TRA, se presenta con mayor frecuencia la afectación de los sistemas osteomusculares, seguido del sistema circulatorio y la afección congénitas de los ojos, cara y cuello y en igual proporción los sistemas genitales y urinarios. Que se podría equiparar al estudio de california 2013, donde los principales sistemas afectados correspondían a los ojos, cabeza y cuello, cardiovasculares y urogenitales.

Y en los nacidos espontáneos se presentó con mayor frecuencia malformaciones del sistema circulatorio, seguido de las malformaciones del sistema osteomuscular y las malformaciones de los órganos urinarios, posteriormente la afección de los órganos genitales y luego de las malformaciones del sistema nervioso central, a diferencia del estudio de Davies 2012 que reporta la afección de sistema urogenital, musculo-esquelético y cardiovascular, seguidos de las malformaciones gastrointestinales.

Limitaciones de la investigación

El presente es un estudio descriptivo, por tanto no es su finalidad establecer relaciones causales entre variables, ni estimar riesgos, son de poca utilidad para enfermedades poco frecuentes "raras", así como no informa sobre asociación real entre variables, lo máximo que permiten es informar que parece existir relación entre el (los) factor de riesgo y la enfermedad, que puede verse influenciada por sesgos de información (en particular en este estudio debido al incorrecto registro electrónico; así como el observador busca de manera más intencionada malformaciones en los pacientes producto de TRA) y selección (debido a las características poblacionales específicas de este Centro Hospitalario). Sin embargo constituyen el eslabón de una cadena de información que nos puede permitir dar luz para investigaciones específicas de un evento y que nos permita generar programas de control y planeación en servicios de salud.

Conclusiones

La presencia de malformaciones congénitas es un problema de salud pública, tienen un impacto cultural, socio-económico y estético que afecta de manera multimodal tanto a la persona como a su entorno. Se ha demostrado claramente que los niños concebidos por reproducción asistida presentan una mayor frecuencia de estas anomalías congénitas que podrían correlacionarse con las técnicas de reproducción asistida per se, así como a la intervención de diversos factores externos como el efecto de la sub-fertilidad de los padres, la estimulación ovárica, las condiciones genéticas y epigenéticas de cada individuo analizado de manera particular y colectiva al momento de concebir una gestación. El presente estudio primero, permite evidenciar una mayor frecuencia de malformaciones congénitas en los productos de TRA que en las concepciones espontáneas. Segundo, al ajustar las condiciones maternas e infantiles se observa una mayor proporción de malformaciones entre aquellos productos de gestaciones múltiples y que se entrelaza con la presencia de prematuridad y bajo peso al momento de nacer que corresponden a las principales características de los nacidos por TRA. Tercero, no es posible establecer interacciones entre las diferentes TRA y la presencia de anomalías congénitas, que podrían subsanarse con el correcto registro electrónico y el establecimiento y entrenamiento de una correcta definición y búsqueda de malformaciones congénitas independientemente del mecanismo de concepción de los productos para evitar sesgos en futuros estudios, además que en ocasiones esos neonatos ya no son valorados en el hospital donde nacen ya que se envían a una dependencia de primer nivel de atención, lo cual impide o retrasa el diagnóstico de una malformación interna con sintomatología tardía. Cuarto, los principales órganos y sistemas comprometidos en las anomalías congénitas son equiparables con lo descrito en la literatura internacional, lo cual además permite la planeación de sistemas de tratamiento oportuno y descenso de los costos financieros para el sistema de salud en proyecciones a futuro.

Sin embargo debido a la multifactorialidad relacionada a la presencia de malformaciones congénitas se debe obtener una información detallada de estas concepciones que son producto de las intervenciones humanas en laboratorios en cada centro hospitalario a nivel institucional, departamental y nacional, además que enriquece la investigación médica de índole multicéntrico e internacional. Para ello es primordial implementar o mantener registros locales que a su vez puedan alimentar bases de datos regionales para tener un panorama epidemiológico de las malformaciones, y poder identificar cambios en el tiempo y factores de riesgo que incluyan además las características de los padres, de la estimulación ovárica, modalidad de tratamiento, índice de masa corporal y el tabaquismo por ejemplo; que permita generar conocimiento colectivo que soporte medidas a futuro en los sistemas de salud que tiendan a anticipar, informar y sopesar el riesgo beneficio, en el correcto uso de estas TRA y que permitan disminuir las secuelas al individuo, a la familia y la sociedad.

Finalmente hay que destacar que para la prevención, diagnóstico y tratamiento de cualquier malformación congénita se requiere un equipo interdisciplinario de diferentes especialidades: obstetricia, perinatología, neonatología, pediatría, cirugía pediátrica, cirugía plástica, genética, medicina geonómica, etc. Y que a pesar de que el riesgo ajustado de malformaciones congénitas es significativamente aumentado, parece disminuir a medida que se perfeccionan las técnicas y que la gran mayoría de los nacidos por TRA son saludables.

Bibliografía

- 1- Vite J., Ortiz D., Hernández I., Tovar J., Ayala A. Análisis epidemiológico de la infertilidad en una población mexicana. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73:360-4.
- 2- Steptoe PC, Edwards RG. Birth after re-implantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2:366-70.
- 3- Cardaci D., Sanchez A. "Hasta que lo alcancemos..." Producción académica sobre reproducción asistida en publicaciones mexicanas. *Alteridades*. 2009, Vol.19, N° 38, pp. 21-40. ISSN 0188-7017.
- 4- Zegers-Hochschild F., Schwarze J., Crosby J., Musri C., and Borges de Souza M. Assisted reproductive technologies (ART) in Latin America: The Latin American Registry, 2011. *JBRA Assist. Reprod.* Jul-Aug/2013; 216-223.
- 5-Greene CA, Svenson LW, Belik J. Effects of in vitro fertilization on low birth weight, preterm delivery, and multiple births. *J Pediatrics*. 2000; 136 (5):618-22.
- 6- Zegers-Hochschild F., Schwarze J., Crosby J., Borges de Souza MD, PhD. Twenty years of Assisted Reproductive Technology (ART) in Latin America. *JBRA Assist. Reprod.* 15, N° 2, March-April, 2011, pp. 19-30.
- 7- Reefhuis J., Honein M., Schieve L., Correa A., Hobbs C., Rasmussen S., and the National Birth Defects Prevention Study. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Human Reproduction*, Vol.24, N° 2 pp. 360–366, 2009.
- 8- Bonino A., Gomez P., Cetraro L., Etcheverry G., Pérez W. Malformaciones congénitas: incidencia y presentación clínica. *Arch Pediatr Urug* 2006; 77 (3): 225-228
- 9- Organización Mundial de la Salud [Página principal en Internet]. c 2012. [Citado 2012 Oct]. Anomalías congénitas, Nota descriptiva N° 370. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>
- 10- Spranger J., Benirschke K., Hall J.G., Lenz W., Lowry R.B., Opitz J.M., Pinsky L., Schwarzacher H.G., Smith D.W. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatr* 1982; 100: 160-5.

- 11- Hansen M., Bower C., Milne E., Klerk N., Kurinczuk J. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Human Reproduction* Vol. 20, N° 2 pp. 328–338, 2005.
- 12- Salinas H., Albornoz J., Erazo M., Catalán J., Hübner M., Preisler J., Juárez M., Ide R., Carmona S., Fernández M. Impacto económico de la prematuridad y las malformaciones congénitas sobre el costo de la atención neonatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006; 71 (4): 234- 238.
- 13- Salinas V., Gutiérrez J., Aguirre O., Angulo E. Malformaciones congénitas como causa de hospitalización en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Perinatol Reprod Hum* 2012; 26 (2): 83-89.
- 14- Ortiz A., Flores F., Cardiel M., Luna R. Frecuencia de malformaciones congénitas en el área de neonatología del Hospital General de México. *Rev Mex Pediatr* 2003; 70: 128-31.
- 15- Ortiz R., Acevedo B. Reproducción asistida y salud infantil. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2010; 12: 651- 71.
- 16- Davies M., Moore V., Willson K., Van Essen F., Priest K., Scott H., Haan E., Chan A. Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med* 2012; 366:1803-13.
- 17- Williams C., Sutcliffe A., Sebire N.J. Congenital malformations after assisted reproduction: risks and implications for prenatal diagnosis and fetal medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 255–259. DOI: 10.1002/uog.7589)
- 18- Pinborg A., Henningsen AK., Malchau SS., Loft A. Congenital anomalies after assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2013 Feb; 99(2):327-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.001.
- 19- Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, Dyer S, de Mouzon J, Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2006. *Hum Reprod*. 2014 Jul; 29(7):1536-51.

20- Barrington K., Janvier A. The paediatric consequences of Assisted Reproductive Technologies, with special emphasis on multiple pregnancies. *Foundation Acta Pædiatrica* ISSN 0803-5253. 2013 102, pp. 340–348.

21- Kelley-Quon LI, Tseng CH, Janzen C, Shew SB. Congenital malformations associated with assisted reproductive technology: a California statewide analysis. *J Pediatr Surg.* 2013 Jun; 48(6):1218-24. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.03.017.

**Malformaciones congénitas en población infantil asociadas al tipo de reproducción.
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".**

Anexo 1
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Sexo del paciente	Masculino: ____
	Femenino: ____
Edad materna	____ Años
Edad paterna	____ Años
Paridad	____ (Número de gestaciones incluyendo la actual)
Nivel educativo materno	Primaria: ____
	Secundaria: ____
	Universitaria: ____
	Posgrado: ____
Actividad laboral materna	Empleado: ____
	Independiente: ____
Método de fecundación	Natural: ____
	FIV: ____
	ICSI: ____
	FIV Y ICSI: ____
	Transferencia de embriones congelados: ____
	Transferencia de gametos a la trompa (GIFT): ____
Donaciones de ovocitos: ____	
Número de procedimientos de fertilización previos al logro de la gestación.	____ (Número de intentos fallidos de fertilizar)
Multiplicidad de la gestación	1: ____
	2: ____
	3: ____
	Más de 3: ____
Uso de ácido fólico o suplementos de vitaminas desde un mes antes o durante el primer mes de gestación	Si: ____
	No: ____
Edad gestacional	____ (Semanas de gestación al momento del nacimiento)
Peso al nacer	Muy bajo (<1500 gr) : ____
	Bajo peso (1500-2499 gr) : ____
	Normal (2500-3999 gr) : ____
	Macrosómico (>4000 gr) : ____
Malformaciones congénitas	Si: ____
	No: ____
Tipo de malformación congénita	_____ (Descripción clínica del defecto).