

Defectos congénitos en el menor de 14 años en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón."

Luis Gómez Valencia,⁽¹⁾ Manuel Eduardo Borbolla Sala,⁽²⁾ Joan Manuel Johnson Herrera,⁽³⁾ José Manuel Díaz Gómez,⁽⁴⁾ Ramón Cornelio García.⁽⁵⁾

mborbolla@hotmail.com

RESUMEN

Introducción. Los Defectos al Nacimiento (DN) son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan la estructura, función o el metabolismo del producto; generalmente presentan un patrón hereditario denominado multifactorial, en el cual interactúan simultáneamente varios genes con factores ambientales. **Objetivo.** Describir los Factores de Riesgo asociados a defectos al nacimiento en niños de 0 a 14 años de edad, que acudieron al servicio de Genética de Enero del 2008 a Febrero 2009. **Metodología.** Se realizó un estudio observacional, prospectivo y analítico, constituido por los pacientes de ambos sexos de 0 a 14 años de edad que asistieron por primera vez a la consulta de genética. La información obtenida se vació en una base de datos. Se analizaron los factores de riesgo considerados más importantes en el estudio con los diagnósticos de los defectos al nacimiento y para su análisis se utilizaron las pruebas de Razón de Momios y Chi cuadrada del programa SPSS V17. **Resultados.** El promedio de edad de la madre durante la concepción fue 29.1 años \pm 1DE 7.1 años. De cinco casos de mujeres mayores de 40 años, tres tenían antecedentes de enfermedad genética, y además tuvieron un hijo con síndrome de Down. De los 29 casos de mujeres con edades menores de 18 años, seis tuvieron hijos con síndrome de Down y nueve tuvieron hijos con alteraciones a nivel del Sistema Nervioso Central. Con respecto al sexo de los recién nacidos con defectos al nacimiento se estudiaron a 110 masculinos (55%) y 90 femeninos (45%). En relación a la consanguinidad y defectos al nacimiento se observó en 16 pacientes (8%). El diagnóstico genético que se relacionó más con la consanguinidad fue el monogénico

(RM 4.5, IC95 1.6-12.7). Se refirieron antecedentes de aborto en 23% (46) y de éstos, 19 pacientes (9.5%) refirieron más de un aborto. Las patologías del embarazo como la amenaza de aborto 6% (12), Ruptura prematura de membranas 5% (10), infección de vías urinarias y vaginosis 5% (10), preclampsia 4% (8) y enfermedades crónicas diabetes mellitus, hipertensión esencial y epilepsia 2% (4). En relación a los tipos de teratógenos, 40 progenitoras (20%) tuvieron uno de los siguientes hábitos: 8.5% ingesta de medicamentos, 5% tabaquismo, y 6.5% ingesta de alcohol; 160 (80%) negaron hábitos patológicos. De Las cromosomopatías representaron el 27% (54 pacientes) del total de la etiología detectada, el Síndrome de Down con 87 % (47), y 13% (7) S. de Turner. **Conclusión.** En el presente estudio se demostró que las edades extremas constituyeron un factor de riesgo de los defectos al nacimiento. La consanguinidad estuvo presente en 8%, y tuvo un riesgo mayor de desarrollar algún defecto al nacimiento. Los antecedentes de enfermedad genética fueron el factor de riesgo más importante con relación a la presentación de los defectos al nacimiento. El aborto aumentó el riesgo de malformaciones congénitas.

Palabras claves: Defectos al nacimiento, cromosomopatía, teratógeno.

SUMMARY

Introduction. The birth defects (BD) are a heterogenous group of diseases that affect the structure, function or the metabolism of the product; they generally present/display a multifactorial hereditary pattern, in which several genes with environmental factors interact simultaneously.

⁽¹⁾ Genetista del Hospital de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón," Secretaría de Salud del Estado de Tabasco, México.

⁽²⁾ MA adscrito al Hospital de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón," Secretaría de Salud del Estado de Tabasco, México.

⁽³⁾ Pediatra egresado del Hospital de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón," Secretaría de Salud del Estado de Tabasco, México.

⁽⁴⁾ M en C adscrito al Hospital de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" Secretaría de Salud del Estado de Tabasco, México.

⁽⁵⁾ Pediatra anestesiólogo adscrito al Hospital de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón," Secretaría de Salud del Estado de Tabasco, México.

Objective. To describe the associated Risk Factors of birth defects in children from newly born to 14 years of old, that were attended at the Genetics service, January 2008 to February 2009. **Methodology.** An observational, prospective and analytical study were made; constituted by the patients of both sexes, from newly born to 14 years of old, and were attended for the first time at the genetics services. The risk factors considered more important in the study were those children that had the diagnoses of birth defects, and they were analyzed by the Odds Ratio and Chi square tests and they were used from SPSS V17 program. **Results.** The average of age of the mother during the conception was 29,1 years old \pm 1DE 7,1 years. From five cases of women greater of 40 years old, three had antecedents of genetic disease, and in addition they had a son with Down syndrome. And 29 cases of women smaller of 18 years old, six had children with Down syndrome and nine had children with alterations of the Central Nervous System. The sex of new born with birth defects they were 110 masculine (55%) and 90 feminine (45%). In relation to the consanguinity and birth defects it was observed in 16 patients (8%). And the genetic diagnosis that more related to the consanguinity was the monogenic (RM 4.5, IC95 1.6-12.7). Abortion were present in 23% (46); and from these, 19 patients (9.5) had two or more abortions. The pathologies of the pregnancy as the threat of abortion 6% (12), membrane premature rupture 5% (10), urinary infection and vaginal disease 5% (10), preeclampsia 4% (8) and chronic diseases like diabetes mellitus, essential hypertension and epilepsy 2% (4). In relation to the teratogen exposures, 40 progenitors (20%) had one of the following habits: 8,5% medicine ingestion, 5% smoking habits, and 6,5% alcohol ingestion. And 160 (80%) denied pathological habits. The chromosome diseases represented 27% (54 patients) of the total of the detected etiology and predominant pathologies were the Down syndrome with 87% (47) and 13% Turner syndrome (7). **Conclusion.** The present study demonstrated that the extreme ages constituted a risk factor of the birth defects. The consanguinity develops some defect at birth and had a greater risk of 8%. The antecedents of genetic disease were the most important risk factor of in relation to the presentation of the defects at birth. The history of abortion increased the risk of congenital malformations. **Keywords.** *birth defects, chromosome disease, teratogen.*

INTRODUCCIÓN

Los Defectos al Nacimiento (DN) son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan la estructura, función o el metabolismo del producto; generalmente presentan un patrón hereditario denominado multifactorial, en el cual interactúan simultáneamente varios genes con factores ambientales.¹

El estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas es un programa de investigación clínica y epidemiológica de las anomalías del desarrollo que opera con nacimientos hospitalarios en países latinoamericanos; la cobertura de la población en Latinoamérica es de 200,000 nacimientos por año, el período de tiempo del estudio ha sido 34 años.²

El Reporte Global de 2008 de la MOD (Fundación March Of Dimes) sobre defectos del nacimiento estima que 7,9 millones de niños nacen anualmente con un serio defecto genético. De estos nacimientos, el 94 por ciento (7,4 millones) ocurrió en países de bajo y mediano ingreso.³ Entre 1980 y 2005, la tasa de mortalidad infantil en México descendió de 40,7 a 16,9 por 1 000 nacimientos; en cambio, la tasa de mortalidad específica por defectos congénitos creció de 2,2 a 3,5 por 1000. Por lo cual el sistema nacional de salud de México entre 1980 y 2005 no experimentó una reducción en la mortalidad por malformaciones congénitas.⁴⁻⁶

La incidencia a nivel mundial de defectos congénitos al nacimiento oscila 25-62 por 1000 recién nacidos, la incidencia de desórdenes congénitos severos que pueden causar la muerte prematura o enfermedades crónicas a lo largo de la vida es de 43 x 1000 recién nacidos.⁷ En noviembre de 2008, en la ciudad de México, la Secretaria de Salud informó que los defectos al nacimiento ocupan el segundo lugar de mortalidad infantil, lo que equivale al 25.7% de las muertes en menores de un año de edad (37 defunciones por 10 000 nacidos vivos); además que representan la principal causa de discapacidad entre quienes sobreviven con alguna de ellas; siendo Puebla, Estado de México, Distrito Federal, Jalisco, Guanajuato, Veracruz, Nuevo León, Baja California, Chihuahua y Tabasco los estados que presentan mayor número de defunciones debido a esta causa.⁸⁻⁹

El término preferido de la MOD (Fundación March Of Dimes) es "defectos del nacimiento" y los define como anomalías en la estructura o función, incluyendo metabolismo, que están presentes desde el nacimiento. Esta definición incluye algunos defectos congénitos clínicamente obvios al nacimiento y otros que se manifiestan más tarde en la vida. Se ha concluido por diferentes organizaciones que el término "defecto del nacimiento" es sinónimo con el término "enfermedad congénita" y ambos pueden ser utilizados intercambiamente, además se acordó que más del 70% de los defectos del nacimiento puede ser prevenido, mejorado o tratado efectivamente.^{10,11} Las anomalías mayores son defectos que de no ser corregidos comprometen significativamente el funcionamiento corporal o reducen la expectativa normal de vida. Una anomalía menor es una alteración con significación primariamente cosmética que no compromete la forma o funcionalidad corporal y que

puede ser corregida o no requiere manejo médico.¹²

Ocasionalmente los defectos físicos de los órganos internos no dan lugar a cambios corporales ostensibles y sólo puede sospecharse su presencia cuando el paciente manifiesta alguna sintomatología o se hace un examen de gabinete que muestra la alteración morfológica. Los defectos al nacimiento tienen como origen una causa desconocida (50%), multifactorial (25%), genético (20%) y ambiental (5%).¹³

Según la patogenia los defectos al nacimiento se clasifican: Malformación (94%), Disrupción (2%), Deformación (3%) y Displasia (1%). La malformación se produce tempranamente durante el periodo de embriogénesis, abarca desde la ausencia completa de la estructura afectada o la constitución de una formación incompleta.¹⁴⁻¹⁵ La disrupción ocurre durante o después del periodo de la organogénesis, y es el defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o de un área corporal, producido por la ruptura o interferencia del proceso en el desarrollo normal de un tejido. En tal caso, hay un agente externo, o extrínseco, que causa el daño o la destrucción en una determinada zona del tejido sin correspondencia embriológica, causando una rotura o desorganización tisular y un defecto estructural ocasionado por la destrucción del tejido antes normal. Puede ser ocasionado por fuerzas mecánicas que producen isquemia, hemorragia o adhesión de tejidos desnudos y la causa actúa en el periodo de organogénesis o en la etapa fetal; se presenta con una amplia variabilidad clínica y el promedio de recurrencia es muy bajo.¹⁶ La deformación es una anomalía producida por acción de fuerzas mecánicas aberrantes que distorsionan las estructuras de los tejidos normales produciendo alteraciones de la forma o posición de un segmento corporal; el mecanismo se explica por presión o constricción mecánica, o bien puede ser secundario a efectos de otra anomalía fetal. La deformación ocurre en el periodo fetal o en fenogénesis, afectando toda una región; tiene moderada variabilidad clínica y su recurrencia es baja.¹⁷

La displasia: es la organización y función anormal de células dentro de tejidos, que como resultado se altera la morfología de la zona involucrada. Las causas de anomalías congénitas suelen dividirse en: Factores genéticos, Factores ambientales y Causas desconocidas. Dentro de los Factores Ambientales: los Teratógenos, agentes que pueden producir anomalías estructurales y funcionales en un feto o en un embrión expuesto. Cuando estos actúan en el periodo de diferenciación embrionario son mortales, capaces de producir malformaciones mayores si su presencia se da en el periodo posterior al embrionario. Sin embargo, son menos nocivos en el periodo fetal, excepto para el cerebro que no ha concluido su diferenciación, tienen sitios específicos de acción y tienden a actuar conjuntamente con los factores

genéticos. En el orden preventivo cualquier influencia ambiental que se haya mostrado con efecto teratógeno experimentalmente, debe considerarse potencialmente teratógeno para la especie humana.¹⁸

Factores de riesgo: los teratógenos como la radiación ionizante ejercen los efectos observables a dosis superiores a 100 rads como son la microcefalia, malformaciones craneales o esqueléticas y retraso del crecimiento intrauterino y postnatal. Las infecciones embrionarias o fetales son consecuencia del paso de gérmenes a través de la placenta por vía hematogena, la mayoría de origen vírico. Los mecanismos por los que se producen las distintas lesiones son complejos. La lesión celular directa, el proceso de reparación posnecrosis, la disminución de capacidad proliferativa celular y la participación de reacciones inmunológicas a la infección, son los mecanismos más frecuentemente implicados.¹⁹ Ejemplos: Citomegalovirus, Sífilis congénita, Toxoplasmosis, Rubéola, Varicela y parotiditis, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Agentes químicos y farmacológicos. Fármacos de efecto comprobado: Talidomida, Antagonistas del Ácido fólico, dietilestilbetrol, Análogos de la Vitamina A. Efecto sospechado. Trimetadiona, Hidantoínas, Ácido Valproico, Anticoagulantes cumarínicos.²⁰

Actualmente se considera la ingestión de alcohol como el factor teratógeno más frecuentes en la producción de retraso mental. El riesgo de anomalía fetal es del orden de 40-50% y su incidencia varía entre 2 y 90 por 1000 nacidos vivos. Se desconoce el mecanismo preciso en el desarrollo del síndrome alcohólico fetal, pero se reconoce su independencia de otros factores (estado nutritivo, hábito de fumador). Produce: retardo de crecimiento, microcefalia, retardo mental, dismorfismo facial. El Cigarrillo ocasiona bajo peso al nacer y aborto. El síndrome fetal atribuido a las hidantoínas (epicanto, fisura palatina, hipoplasia digital terminal, cardiopatía, y retraso del crecimiento intrauterino no es de aparición constante. La carbamazepina ha sido implicada en una asociación de retraso del crecimiento, microcefalia, alteraciones faciales y defectos cardíacos. Riesgo de ruptura de placenta en 2º trimestre: Infartos cerebrales, defectos renales, atresia intestinal, gastrosquisis, reducción de extremidades as presenta con el uso de los fármacos como el metotrexato y la aminopterina tienen un riesgo del 70% de aborto cuando se utilizan a dosis terapéutica.

Las Hormonas Esteroideas y su administración durante la gestación debe ser considerada con precaución, dado la posibilidad de interferencia en el desarrollo de los procesos normales hormono-dependientes. Inhalación de solventes patrón inusual de malformaciones congénitas. Disfunción del SNC, Retraso del desarrollo, micrognatia, telecanto,

fisuras palpebrales cortas. Inhibidores de la ECA, disgenesia renal, oligoamnios, y defectos de osificación craneal.

La madre es el ámbito de influencia inmediato para el feto. Por ello no sorprende que las alteraciones maternas puedan ser causa de anomalías fetales.²¹ Factores anatómicos: Las anomalías uterinas se asocian a mayor frecuencia de determinadas malformaciones, particularmente de cadera, rodillas o pie. Con mayor unanimidad se reconoce el efecto de las bridas amnióticas en la génesis de amputaciones congénitas y anillos de constricción de las extremidades. La diabetes mellitus, la incidencia de malformaciones congénitas en fetos de madre diabéticas insulino dependiente es 2 a 3 veces mayor que las observadas en la población de gestantes o en hijos de padre diabético.

La edad materna avanzada condiciona un mayor riesgo de determinadas anomalías cromosómicas en el feto, particularmente las trisomías autosómicas y más específicamente la trisomía 21 o síndrome de Down. Existen malformaciones o síndromes polimalformativos en los cuales no es factible determinar la causa, no obstante, se repiten con similitud fenotípica en pacientes no relacionados entre sí, lo que hace referencia a un mecanismo etiopatogénico común. Es factible pensar que pueda tratarse de factores ambientales no reconocidos, por lo cual, a pesar de la reproducción de los afectados, no ha existido recurrencia. Existe una amplia variedad de factores de riesgo relacionados, tal como los teratógenos ambientales de tipo físico, las sustancias químicas y biológicas, además existen otros factores conocidos como teratógenos leves, considerados de riesgo, aún cuando su efecto no es tan evidente como los anteriores.²² La edad puede ser de cuatro a cinco veces de mayor riesgo en las madres de 45 años o más, en comparación con las que rondan los veinte años. Se sabe que las madres de 40 años o mayores están en mayor riesgo para trisomía 13, 18, ó 21, con asociación para ciertas formas de Defectos del tubo neural. En madres muy jóvenes (9 a 19 años), el riesgo es el mismo que el de aquellas con edad reproductiva promedio (20 a 29 años), aunque el grupo etario de mujeres menores de 19 años, constituye, también un factor de riesgo para malformaciones congénitas, especialmente las producidas por disrupción. La frecuencia de uniones consanguíneas en progenitores de niños malformados suele ser arriba del 2%. Se estima que el riesgo de tener descendencia con algún defecto al nacimiento es aproximadamente el doble que para las parejas no consanguíneas.²³

Los antecedentes de familiares con enfermedades genéticas, el riesgo de recurrencia pueden alcanzar de un 4 % a un 5 %, y se incrementa según la severidad o número de familiares afectados.²⁴

El niño nacido del tercer parto en adelante se asocia con

mayor riesgo de malformación congénita. Un fenómeno difícil de discernir, es si realmente lo que está influyendo es el orden del nacimiento, o que los últimos nacimientos coinciden con madres de mayor edad.²⁵

Con respecto al aborto, se ha estimado que, del total de concepciones humanas, más de la mitad se pierden en las primeras horas o días después de la concepción, antes de que tenga lugar la implantación, o bien poco después, antes de que la mujer sea consciente de su embarazo. Entre los embarazos reconocidos, al menos un 10 a 15 % son eliminados en un aborto antes de las 12 semanas de gestación. Las aberraciones cromosómicas se encuentran en el 50 % al 60 % de los casos. En el 28 % de las mujeres con descendencia afectada se reporta antecedentes de amenaza de aborto; El aborto recurrente incrementa el riesgo 4.3 veces más, siendo factor de alto riesgo.²⁶ La gemelaridad también es considerada como un factor de riesgo vinculado a la mayor parte de los defectos congénitos, por ser más frecuentes en embarazos con productos múltiples. Asimismo, la bibliografía internacional menciona que los niños malformados presentan en promedio, menor peso y talla que los niños normales, debido a mecanismos dependientes de la patología de base.²⁷

Objetivo: Describir los Factores de Riesgo asociados a defectos al nacimiento en niños de 0 a 14 años de edad, que acudieron al servicio de Genética de Enero del 2008 a Febrero 2009.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico, constituido por los pacientes de ambos sexos de 0 a 14 años de edad que asistieron por primera vez a la consulta de genética. La evaluación de cada paciente incluyó la realización de historia clínica genética, árbol genealógico, exploración física, indicación de estudios paraclínicos y canalización a otras especialidades que ameritara el paciente. La información obtenida se vació en una base de datos de Excel de Microsoft office. Se analizaron los factores de riesgo considerados más importantes en el estudio con los diagnósticos de los defectos al nacimiento, se utilizaron las pruebas estadísticas de Razón de Momios y Kruskal Wallis del programa estadístico SPSS.

RESULTADOS

El promedio de edad de la madre durante la concepción fue 29.1 años \pm IDE 7.1 años. De cinco casos de mujeres mayores de 40 años, tres tenían antecedentes de enfermedad genética

y además tuvieron un hijo con síndrome de Down. De los 29 casos de mujeres con edades menores de 18 años, seis tuvieron hijos con síndrome de Down y nueve tuvieron hijos con alteraciones a nivel del Sistema Nervioso Central. La edad promedio del padre al momento de la concepción fue de 32.6 años \pm 1DE 8.5 años. De los 27 casos de padres con edades mayores de 40 años, diez (37%) procrearon hijos con síndrome de Down, dos procrearon hijos con síndrome de Turner, dos con neurofibromatosis y uno con displasia esquelética.

Con respecto al sexo de los recién nacidos con defectos al nacimiento se estudiaron a 110 masculinos (55%) y 90 femeninos (45%). En relación a la consanguinidad y defectos al nacimiento se observó en 16 pacientes (8%) y el diagnóstico genético que se relacionó con la consanguinidad fue el monogénico (RM 4.5, IC95 1.6-12.7).

El rango de edad de los pacientes fue de 0-1 año 107; de 2-5 años 54; de 6-9 años 25; de 10-12 años seis pacientes y de 13-14 años ocho. Así como su origen de éstos: Tabasco 91.5% (183), Chiapas 5% (10), Veracruz y Campeche 3% (6), Yucatán 1% (1).

De los 16 casos de consanguinidad del tipo primo hermano, en 5 de ellos la madre había experimentado un aborto. Así mismo, se encontró diferencia significativa entre consanguinidad y los diagnósticos de los defectos al nacimiento ($X^2=9.74$; $Gl:3$; $p < 0.05$).

Dentro de los antecedentes de enfermedad genética en 85 pacientes (43%) tuvieron el antecedente. De estos afectados, 28 tuvieron hermanos con igual patología (33%). En relación entre antecedentes de enfermedad genética y los diagnósticos de los defectos al nacimiento el diagnóstico desconocido y la cromosomopatía tuvieron una probabilidad

mayor de presentarse (RM 1.020 con IC95: 0.547-1.905 y RM 1.369, IC95: 0.731-2.565, respectivamente).

Se refirieron antecedentes de aborto en 23% (46) y de éstos, 19 pacientes (9.5%) refirieron más de un aborto. De los 46 casos con antecedente de aborto, 14 (30%) mujeres tienen un hijo con defecto al nacimiento de causa cromosómica (RM 1.382, IC95: 0.768-3.045) y 16 casos (34%) de causa desconocida (RM 1.310, IC95 0.620-2.769).

Se analizó tanto el antecedente de enfermedad genética como el del aborto y la presencia de defecto al nacimiento mediante una Chi cuadrada y no se encontró diferencia significativa. También, se analizó la relación entre muerte fetal previa, embarazo gemelar y la presencia de defectos al nacimiento y no se encontró relación significativa.

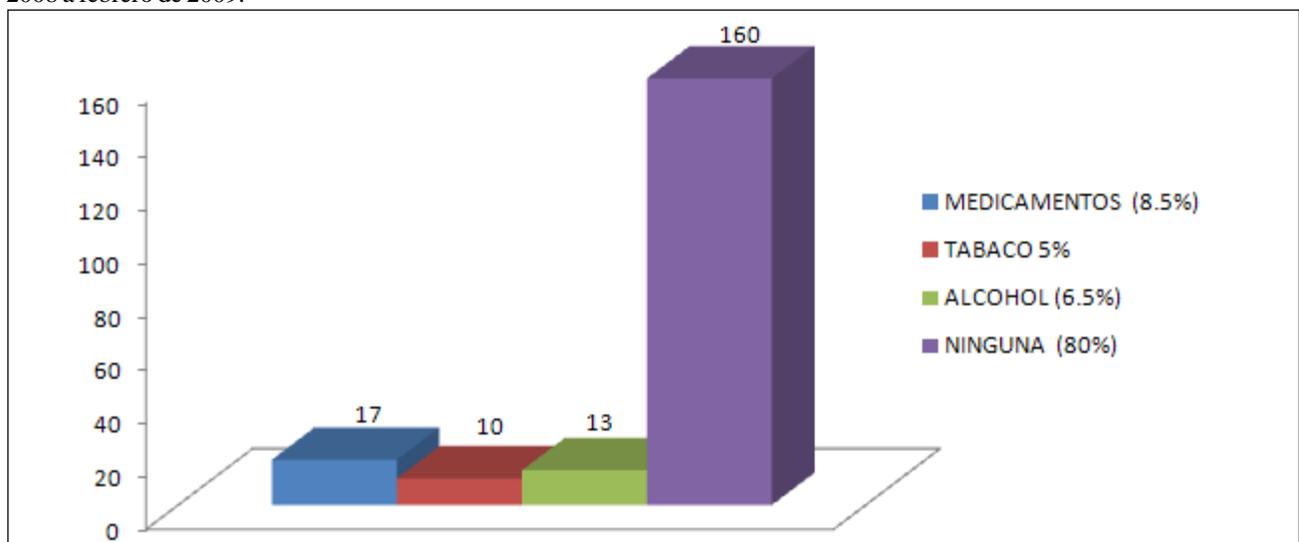
Las patologías del embarazo como la amenaza de aborto 6% (12), ruptura prematura de membranas 5% (10), infección de vías urinarias y vaginosis 5% (10), preclampsia 4% (8) y enfermedades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión esencial y epilepsia 2% (4), tuvieron una RM menor a 1, y no hubo significancia estadística con defectos al nacimiento.

De las 40 pacientes que consumieron algún teratógeno, se observó 9 pacientes con cromosomopatía.

En relación a los tipos teratógenos, 40 progenitoras (20%) tuvieron uno de los siguientes hábitos: 8.5% ingesta de medicamentos, 5% tabaquismo, y 6.5% ingesta de alcohol; y 160 (80%) negó hábitos patológicos.

Respecto a la ingesta de alcohol de 13 mujeres 7 tuvieron amenaza de aborto; Y de las 13, cuatro tuvieron afección del sistema nervioso central. En lo que a tabaquismo se refiere, de las 10 mujeres que lo aceptaron, cuatro tuvieron hijos con alteraciones a nivel cardíaco. (Figura 1).

FIGURA 1. Tipos de teratógenos asociados a defectos al nacimiento en los pacientes estudiados en el HNRNP de enero de 2008 a febrero de 2009.



En relación a los fármacos utilizados durante el embarazo, se reflejó que 17 progenitoras (8.5%) usaron medicamentos. Los antibióticos predominaron con 9 (52%) casos, los cuales presentaron afecciones a nivel del sistema nervioso central, estructuras de cara y cuello y cardíacas. Dos casos usaron anticonvulsivantes, dos antidepresivos, y dos hormonales, un solo caso se presentó con el uso de antivirales e hipoglucemiantes orales.

En relación a la concepción se observó que el 30% (60) de las madres eran primigestas, el 28% (56) eran secundigestas, y el 42% (84) de los casos eran multigestas. En las primigestas se reportó la mayor frecuencia para afectación del SNC, y en las multigestas las alteraciones en varios sistemas. (Figura 2).

De los pacientes estudiados, el 72 % (144) se conoce la causa, y el 28% (56) se desconocía su etiología. Dentro de la etiología conocida, el 27% (54) correspondió a defecto cromosómico, el 25% (50) a causa monogénica, el 19.5% (39) a causa multifactorial, y el 0.5% (1) a causa ambiental.

De Las cromosomopatías representaron el 27% (54 pacientes) del total de la etiología detectada, el síndrome de Down con 87 % (47/ 54), y 13% (7/54) el síndrome de Turner.

El total de patologías con origen monogénico fue clasificado

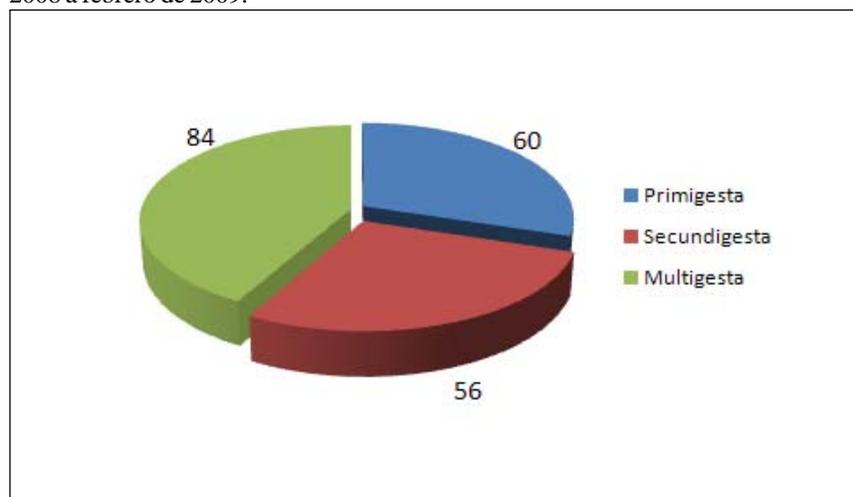
de acuerdo al patrón de herencia mendeliana, de los que tuvieron mayor frecuencia los casos heredados con carácter autosómico dominante siendo el 76 % de un total de 50 casos, 16% autosómico recesivo, 6% recesivo ligado al cromosoma X, y un 2% dominante ligado al cromosoma X.

Dentro de los autosómicos dominantes el síndrome de Noonan y la neurofibromatosis ocupan la mayor frecuencia. Seguido de los autosómicos recesivos con la sordera congénita y el síndrome de Fanconi. Las patologías dominantes ligadas a cromosoma X el síndrome de Roghiun ocupó la mayor frecuencia. Así mismo los recesivos ligados a cromosoma X, la distrofia muscular ocuparon la mayor frecuencia.

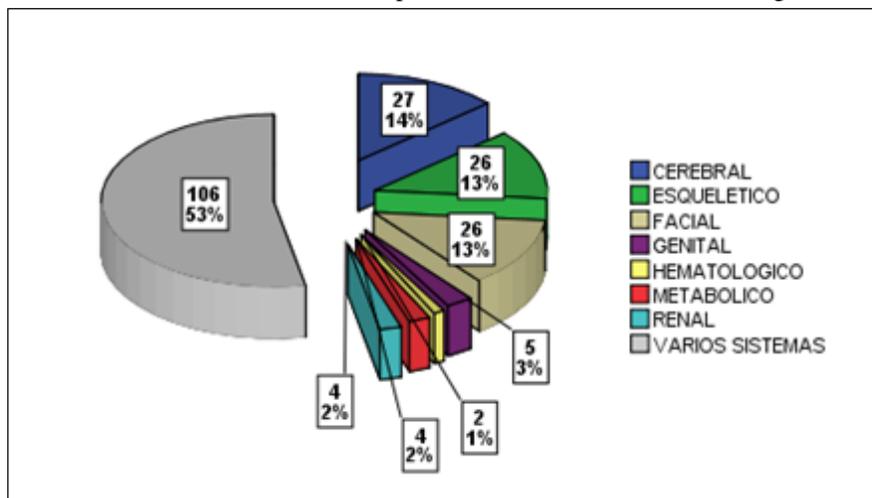
Por último la etiología multifactorial, con el 19.5 % del total, se encontraron diagnósticos específicos, siendo el labio y paladar hendido los más frecuentes con 32 % (13/39), posteriormente talla baja con un 25% (10/39), microcefalia 8% (3/39), y otros menos frecuentes.

Según el sistema afectado, el más frecuente lo ocupó un grupo constituido por varios de ellos 53% (106), el SNC 14% (27), el sistema musculo-esquelético 13% (26), estructuras de la cabeza y cara 13% (26), y otros menos afectados. (Figura 3).

FIGURA 2. Paridad asociada a defectos al nacimiento en el HNRNP de enero de 2008 a febrero de 2009.



Fuente: Análisis de 200 pacientes ingresados al servicio de Genética del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" enero 2008-febrero 2009.

FIGURA 3. Sistemas afectados de los pacientes estudiados en el servicio de genética.

Fuente: Análisis de 200 pacientes ingresados al servicio de Genética del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" enero 2008-febrero 2009.

Dentro de las patologías asociadas que se presentaron con mayor frecuencia fueron el retraso psicomotor 27% (54), cardiopatía 13% (26), micrognatia 8,5% (17), etcétera. (Cuadro 1).

CUADRO 1. Patologías asociadas más frecuentes en los pacientes estudiados en el HNRNP de enero de 2008 a febrero de 2009.

PATOLOGIA	No Casos	Porcentaje (%)
Retraso psicomotor	54	27
Cardiopatía	26	13
Micrognatia	17	8.5
Malformación dátil	11	5.5
Sordera	4	2
Malformación ano rectal	3	1.5
Crisis convulsiva	1	0.5
Hipotiroidismo	1	0.5
Microcefalia	1	0.5
Catarata	1	0.5
Microftalmia	1	0.5
Obesidad	1	0.5
Criptorquidia	1	0.5
Riñón poliquístico	1	0.5
Ninguna	77	38.5
TOTAL	200	100 %

DISCUSIÓN

En el estudio se reportó cinco progenitoras mayores de 40 años, de estas, tres tenían antecedentes de enfermedad genética y además tuvieron hijos con síndrome de Down, siendo concordante con la literatura mundial, que menciona que el riesgo de mutaciones esporádicas de un gen puede ser de cuatro a cinco veces mayor en las madres de 45 años o más. Se sabe que las madres de 40 años o mayores están en mayor riesgo para trisomía 13, 18, ó 21, con asociación para ciertas formas de Defectos del tubo neural. En el estudio se reporto 29 progenitoras menores de 18 años, de estas 6 tuvieron hijos con síndrome de Down y 9 tuvieron hijos con alteraciones a nivel de sistema nervioso central; Mujeres menores de 19 años, constituye un factor de riesgo para malformaciones congénitas, especialmente las producidas por disrupción, defectos del tubo neural con un mayor efecto para espina bífida que para anencefalia.

Hace décadas que los genetistas son conscientes de que el riesgo de ciertos defectos raros de nacimiento aumenta con la edad del padre. Uno de los más estudiados la acondroplasia, pero la lista también incluye neurofibromatosis, autismo, el síndrome de Marfán, anomalías craneales y faciales como el síndrome de Apert. Se calcula que tener un padre mayor aumenta el riesgo de defectos de nacimiento en un 1%. De los 27 casos de padres con edad mayor de 40 años se reporto 10 defectos del tipo síndrome de Down, dos con Sx de Turner, dos con neurofibromatosis, y uno con displasia esquelética, esto es similar a lo reportado en la literatura mundial en donde a mayor edad, mayor riesgo de malformaciones congénitas.²⁸

Mientras mayor número de genes en común presenten individuos emparentados, mayor es la probabilidad de que en el genotipo de su descendencia aparezca más predisposición genética a los efectos ambientales que interfieren en el proceso de desarrollo, lo que origina este tipo de defectos. El estudio reporto 16 casos (8%) de consanguinidad siendo una muestra representativa, siendo el parentesco primo hermano el más frecuente, todo corroborándose con la literatura antes mencionada. Se analizó la relación existente entre consanguinidad y los diagnósticos de los defectos al nacimiento, encontrando que la consanguinidad se asocia significativamente a alguno de los diagnósticos mencionados. La consanguinidad tiene un RM de 4.4 veces más de desarrollar o probabilidad de tener un defecto al nacimiento del tipo monogénico, además tuvo el 56% de la etiología de los casos.²⁹

Los antecedentes familiares y de hijos con defectos al nacimiento, tuvieron significancia estadística, ya que ocurrieron en 42.5% (85), siendo estos antecedentes indicadores de alto riesgo de transmitir enfermedades

congénitas a la descendencia. El riesgo de recurrencia puede alcanzar de un 4 % a un 5 %, y se incrementa según la severidad o número de familiares afectados, esto se presentó en el estudio ya que 28 casos (14%) tenían hermanos afectados con la misma patología.

Se analizó la relación entre antecedente de enfermedad genética y clasificación diagnóstica y no hubo diferencia significativa. Sin embargo, al analizar la enfermedad genética por cada uno de los diagnósticos encontramos que las cromosopatías tuvieron un RM: 1.4, es decir cuando existe antecedente de enfermedad genética las cromosopatías pueden estar presentes en 1.4 veces más que el resto de las enfermedades de la clasificación. Semejante a lo dispuesto en la literatura.³⁰

El 23% mencionó haber tenido el antecedente de aborto, siendo este un porcentaje elevado. Las aberraciones cromosómicas se encuentran reportadas entre el 50 % al 60 % de los casos; así, en el estudio mostro que la cromosopatía fue de un 30%, lo cual se acerca al porcentaje mundial. El aborto recurrente incrementó el riesgo 4.3 veces más el factor de riesgo, lo cual se relaciona con la bibliografía donde se establece como factor de alto riesgo.

Sin embargo al analizar la presencia de aborto con cada uno de los diagnósticos encontramos que la cromosopatía mostro un RM: 1.54, es decir que la incidencia de aborto es 1.54 veces más en las cromosopatías que en el resto de los diagnósticos de la clasificación genética, semejante a lo dispuesto en la literatura.³¹

Las pacientes con antecedentes patológicos de importancia relacionados a defectos al nacimiento fue del 7.5%, siendo menor lo reportado que a nivel mundial con 12%. La patología infecciosa fue la más frecuente.³¹

La literatura mundial reporta que el 28 % de las mujeres con descendencia afectada tiene antecedentes de amenaza de aborto, en el estudio solo el 6% reporto amenaza de aborto, aun así, es un factor de riesgo importante. Se ha establecido que la incidencia de malformaciones es de 2 a 3 veces mayor en las madres diabéticas insulino dependientes y se han establecido en estudios internacionales que la diabetes es la causa del 4-5% de los defectos congénitos, esto no pudo corroborarse pues únicamente tuvimos una paciente con el antecedente de diabetes. En relación al polihidramnios se ha reportado que complica del 1 a 3% de los embarazos y se asocia a defectos del sistema nervioso central, gastrointestinal, Trisomía 18 y 21, en el estudio solo hubo una progenitora, y esta tuvo un hijo con síndrome de Down.^{31,32}

Aproximadamente del 3 al 5 % de los niños que nacen en

Estados Unidos presentan alteraciones del desarrollo y de estos, el 7% pueden clasificarse como malformaciones inducidas por agentes teratógenos, que son el resultado de exposiciones ambientales, medicamentos y drogas iatrogénicas. En el estudio incluimos a los medicamentos, alcohol, y tabaco, resultando asociados el 20 % del total de la muestra, siendo este un porcentaje elevado.^{21,22}

En el estudio el 5% de las progenitoras aceptaron el hábito de tabaquismo, y todas tuvieron un hijo con defecto al nacimiento, con afección a nivel cardíaco. Se realizó un análisis para establecer la relación entre exposición a teratógenos y clasificación diagnóstica, encontrando que no hubo diferencia significativa.^{13,14}

En el estudio 17 mujeres (8.5%) reportaron consumo de medicamentos, siendo el antibiótico el más frecuente. El consumo de antibióticos estuvo relacionado con la posibilidad de etiología infecciosa y sabemos que esta por si sola es causa de factores de riesgo para desarrollar defectos al nacimiento. Los anticonvulsivantes ocasionan, retraso mental, microcefalia y retraso del desarrollo postnatal, en el estudio hubo dos mujeres que tomaban estos medicamentos y tuvieron hijos con retraso psicomotor. La ingestión inadvertida de contraceptivos hormonales puede producir virilización y retraso mental;^{13,14,15} en el estudio dos mujeres usaban estos fármacos y tuvieron hijos con retraso psicomotor.

Con respecto al número de embarazos en el estudio el mayor porcentaje fue para la multigesta en un 42%, en la literatura mundial se encontró que las pacientes multigestas tienen un riesgo elevado de presentar algún tipo de malformaciones, lo cual está relacionado con el nivel socioeconómico y las diferencias nutricionales.³²

En este estudio la etiología cromosómica representó el 27% (54), esto a expensas del síndrome de Down y el síndrome de Turner, no habiendo otras cromosomopatías debido a la alta mortalidad perinatal o que se presentan en los abortos. Este porcentaje concuerda con la literatura mundial.^{1,21,22}

El más frecuente dentro del patrón hereditario fue el de herencia autosómica dominante, que representó el 76% de los niños con defectos congénitos registrados en el período en estudio, frente al 50% que reporta la literatura mundial. Entre esos síndromes, el más frecuente es el síndrome de Noonan, le siguen en importancia la neurofibromatosis, la poliquistosis renal y el síndrome de Crouzón.

Los ocho síndromes de herencia autosómica recesiva diagnosticados en el estudio, fueron representativos de lo descrito en la literatura, los más comunes fueron la hiperplasia

suprarrenal congénita y la sordera congénita. Dentro de los recesivos ligados a cromosoma X la distrofia muscular ocupó la mayor frecuencia.¹⁴

El multifactorial, en el que se combinan factores genéticos y ambientales englobó al 19 % (39) de los niños con defectos congénitos, se equiparó con el reportado a nivel mundial el cual reporta 21%. Los más comunes fueron el labio y paladar hendido con 32 %, posteriormente talla baja con un 25%, microcefalia 8%, y luego otros menos frecuentes. El de origen ambiental representó un porcentaje relativamente bajo 0.5%, aun así la literatura mundial reporta el 1.1% de los recién nacidos con defectos congénitos.¹⁷

Según el sistema afectado, la mayoría 53% (106) tenía afectado varios sistemas. El SNC reportó 14% (27), musculoesquelético 13% (26), estructura de la cabeza, cara y entre otros 20% (41). Lo concuerda con los estudios a nivel mundial.¹⁷

Las patologías asociadas que se presentaron con mayor frecuencia fueron el retraso psicomotor con un 27% (54), cardiopatía 13% (26) micrognatia 8,5% (17), malformaciones dáciles 5.5 % (11), la literatura menciona que esto se debe a que una malformación se asocia con otra hasta en un 30% además la falta de ingesta de ácido fólico y vitaminas, propias de países subdesarrollados reportado.¹⁷

En cuanto al sexo de los pacientes se encontró que el sexo masculino reportó 55% (110) y el 45% (90) correspondió al sexo femenino. Lo cual se confirma en estudios nacionales que establecieron al sexo masculino como el más afectado.³³

En relación a la procedencia de municipios del estado de Tabasco, la mayor parte de los pacientes eran originarios del municipio de Centro, lo cual refleja una mejor accesibilidad a los servicios de salud de los pacientes del área urbana. La condición de procedencia rural de la madre muestra un riesgo significativo mayor.³⁴

CONCLUSIÓN

Es innegable que el estudio de los Defectos Congénitos ha adquirido mayor importancia en la actualidad. Las razones son numerosas. El documento que se presenta está basado en un estudio transversal y analítico de los pacientes que acudieron a la consulta del servicio de Genética del Hospital de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" de enero 2008 a febrero 2009. Se realizó el estudio utilizando una muestra de 200 pacientes entre los 0 y 14 años de edad; destacándose los siguientes:

1. Las edades extremas constituyeron un factor de riesgo de los defectos al nacimiento.

2. La consanguinidad estuvo presente en el 8%, en el estudio, y tuvo un riesgo mayor de desarrollar algún defecto al nacimiento.
3. Los antecedentes de enfermedad genética fueron el factor de riesgo más importante con relación a la presentación de los defectos al nacimiento.
4. El aborto aumentó el riesgo de malformaciones congénitas.
5. Los medicamentos, el alcohol y el tabaco son importantes teratógenos que se encuentran presentes en la vida cotidiana de nuestra población.
6. La etiología de "causa conocida" se reportó en un 72%, siendo esto importante ya que se logró clasificar la mayoría de los casos de éstos la causa cromosómica ocupó el 27%.
7. Las complicaciones más frecuentes reportadas fueron el retraso psicomotor y las cardiopatías, teniendo importancia por las secuelas neurológicas y el alta mortalidad que presentan.

REFERENCIAS

1. Dirección General de Información en Salud, Secretaría de Salud. Estadísticas vitales en niños y adolescentes mexicanos. Mortalidad Infantil. Bol Med Hosp Infant Mex. 2004; 61: 515-27.
2. Zárate Montoya, Ignacio Castillo Mena. "Análisis clínico Epidemiológico de factores asociados a malformaciones congénitas" ECLAMC. H. Universitario San Ignacio Junio-Dic 2001. Bol ECLAMC Rev Dismor Epidemiol 2001; 4:60-73.
3. Moore KL, Persaud TVN. Defectos de nacimientos en humanos. En: Tratado de Embriología Clínica. México: McGraw-Hill; 1999.pp: 175-211.
4. Gómez-Alcalá AV, Rascón-Pacheco RA. La mortalidad infantil por malformaciones congénitas en México: un problema de oportunidad y acceso al tratamiento. Rev Panam Salud Publica. 2008;24(5): 297-303.
5. Consejo Nacional de Población. Indicadores demográficos básicos 1990-2030. México en Cifras. México, D.F.: CONAPO; 2005.
6. Aguilera N, Marrufo GM. Can better infrastructure and quality reduce hospital infant mortality rates in Mexico? Ann Health Policy. 2007;80(2): 239-52.
7. Almaguer Pilar, Fonseca Mercedes. "Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas ". Policlínica docente Octavio de la Concepción y de la Pedraja Cienfuegos Cuba, 1998-2002.
8. Jurado-García E, Mutchinick O, Urrusti-Sanz J, Vargas-García C. Birth defects. A public health problem in México. Gac Med Mex 1999;132:141-182.
9. Bermejo E, Mendioroz J, López F, Rodríguez_Pinilla E. Aspectos clínico epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol 2004,(3):25-43.
10. Brand A, Schroder P, Brand H, Zimmer R. Getting ready for the future: Integration of genomics into public health research, policy and practice in Europe and globally. Community Genet 2006;9(1):67-71.
11. Czeizel Ae, Intodu Z, Modell B. What proportion of congenital abnormalities can be prevented? BMJ 2003; 306: 499-503.
12. Lippig KA, Werler MM, Caron CI, Cook CA. Predictive value of minor abnormalities: association with major malformations. J Pediatr 1999;110: 530-7.
13. Martínez FML., Rodríguez PE, Bermejo SE, Urioste AM, Frias JL, Etiologic distribution Of Children with Congenital Defects, Ann Esp Pediatric 2001; 45: 635-8
14. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, OpitzJM, Pinsky L, Schwarzacher HG. Errors of morphogenesis: Recommendations of an international working group. J Pediatr 1982; 100: 160-5.
15. Schinzel A. All I wanted to know about congenital developmental defects. Eur J Hum Genet 2008; 16: 274.
16. Martínez FML. Approaches to the analysis of infants with multiple congenital anomalies. Am J Med Genet 2001; 101:33-5.
17. Kalter H. Congenital malformations: an inquiry into classification and nomenclature. J Med Genet 2001; 35: 661-5.
18. Khoury MJ, Botto L, Mastroiacovo P, Skjaerven R, Castilla E, Erickson JD. Monitoring for multiple congenital anomalies: an international perspective. Epidemiol Rev 2004;16:335-350.
19. Gallegos RMC, Romero GG, Pérez LNM, Salazar TM. Defectos congénitos mayores y múltiples en neonatos de mujeres atendidas en un hospital de tercer nivel. Ginecol Obstet Mex 2007;75:247-52.
20. Pardo RA, Nazer J, Cifuentes L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas y de menor peso de nacimiento en hijos de madres adolescentes. Rev Méd Chile 2003; 131: 1165-72.
21. World Health Organization. Estimates: Saving newborn lives. State of world's newborns. Washington: Save the Children Federation-US; 2001. p. 1-49.
22. Guízar-Vázquez J. Atlas. Diagnóstico de síndromes genéticos. México: El Manual Moderno, 2001;pp:205-290.
23. Ochoa Sangrador C. Luces y sombras de los estudios casos y controles. Impacto sobre el conocimiento de las malformaciones congénitas. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2005;4:52-60.
24. Zurriaga Lloréns O, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco J. Los Registros de Enfermedades en la Investigación Epidemiológica de las Enfermedades Raras en España. Rev Esp Salud Pública (2006) 80:249-257.
25. Liehr T, Mrasek K, Weise A, Dufke A, Vermeesch JR, Ramel C, (2006): Small supernumerary marker chromosomes

progress towards a genotype phenotype correlation. *Cytogenet Genome Res* 2006; 112:23-34.

26. Moss W, Darmstadt GL, Marsh DR, Black RE, Santosham M. Research priorities for the reduction of perinatal and neonatal morbidity and mortality in developing country communities. *J Perinatol* 2002; 22: 484-495.

27. Cifuentes J, Bronstein J, Phibbs CS, Phibbs RH, Schmitt SK, Carlo WA. Mortality in low birth weight infants according to level of neonatal care at hospital of birth. *Pediatrics* 2002; 109: 745-751.

28. Bustos JC, Vera E, Donoso E. El embarazo en la quinta década de la vida. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 51: 402-411.

29. Ochoa Sangrador C. Luces y sombras de los estudios casos y controles. Impacto sobre el conocimiento de las malformaciones congénitas. *Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2005;4: 52-60

30. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez ML. Anomalías congénitas en España: vigilancia epidemiológica

en el último cuarto de siglo (1980-2004). *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* 2005;4:62-85.

31. Moss W, Darmstadt GL, Marsh DR, Black RE, Santosham M. Research priorities for the reduction of perinatal and neonatal morbidity and mortality in developing country communities. *J Perinatol* 2002; 22: 484-495.

32. Liehr T, Mrasek K, Weise A, Dufke A, Vermeesch JR, Ramel C. Small supernumerary marker chromosomes progress towards a genotype phenotype correlation. *Cytogenet Genome Res* 2006; 112:23-34.

33. Hutchison BL, Hutchison LA, Thompson JM, Mitchell EA. Plagiocephaly and brachycephaly in the first two years of life: a prospective cohort study. *J Pediatrics* 2004; 12: 45-65.

34. Roberts A, Hedman K. Risk of low birthweight and prematurity among foreignborn mothers. *Can J Public Health* 2000; 83: 192-195.