EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA

Defectos congénitos

Congenital defects

Dr.: Ac. Eduardo Mazzi Gonzales de Prada*

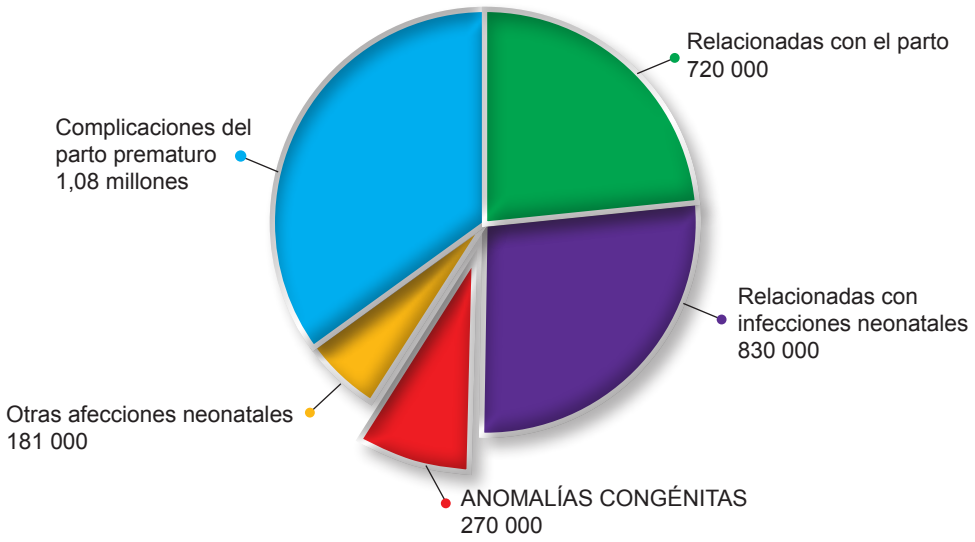
Introducción

Los defectos congénitos son una causa importante de ansiedad familiar, que muchas veces se traduce en una disrupción del entorno familiar. El pediatra o el médico de cabecera es el primero en reconocer el defecto y está obligado a iniciar una evaluación médica y consejería correspondientes.

La mayoría de las anomalías congénitas son defectos estructurales que pueden ser externos y fácilmente visibles o internos y difíciles de reconocer al nacimiento. Las anomalías son desviaciones del desarrollo normal y pueden ser mayores o de relevancia clínica importante o menores o de relevancia clínica insignificante.

De acuerdo a la OMS, Las anomalías congénitas afectan a uno de cada 33 neonatos y causan 3,2 millones de discapacidades al año. Se calcula que cada año aproximadamente 270. 000 recién nacidos fallecen durante los primeros 28 días de vida. Figura # 1.

Figura # 1.Causas de muerte neonatal en 193 países el 2010.WHO



Fuente: Born too soon. The Global Action Report on Preterm Birth - WHO 2012

* Profesor Emérito de Pediatria. Facultad de Medicina. UMSA. Jefe de Enseñanza e Investigación. CEMES. La Paz. Bolivia
Correspondencia: Eduardo.mazzi@doctormazzi.com

Las anomalías congénitas tienen diferentes orígenes: cromosómico, genético, teratogénico ambiental y multifactorial y en muchos casos no podemos identificar su causa.

Es posible prevenir o tratar muchas anomalías congénitas, para ello son importantes una nutrición materna adecuada con suficiente ingesta de ácido fólico y yodo, vacunación y cuidados prenatales apropiados.

Epidemiologia

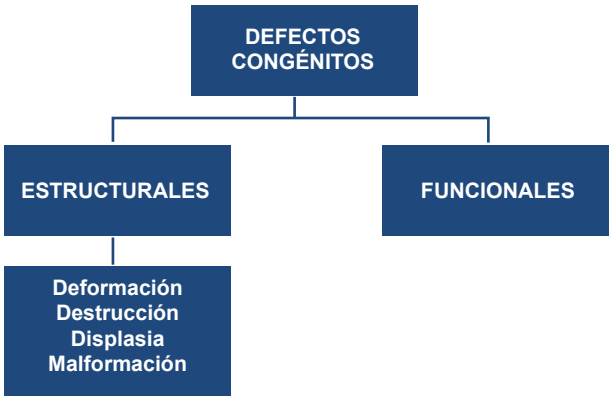
Se calcula que 2-5% de los recién nacidos (RN) vivos y 10% de los RN muertos, presentan algún defecto congénito. Los defectos alteran en forma importante la salud, crecimiento, desarrollo físico y psicosocial del paciente, además de interferir con el entorno familiar.

Los defectos congénitos son la primera causa de muerte en los países desarrollados y la segunda en muchos países en vías de desarrollo. A medida que la mortalidad infantil es inferior a 20 por cada 1.000 recién nacidos vivos, los defectos congénitos ocupan los primeros lugares.

Clasificación

Las anomalías congénitas, están presentes al nacimiento en forma visible o no manifiesta y pueden ser estructurales o funcionales. Cuadro # 1.

Cuadro # 1. Clasificación de los defectos congénitos



Defectos Congénitos Estructurales

Se caracterizan por presentar alteraciones en la estructura y/o morfología de uno o más órganos. En forma práctica reconocemos cuatro mecanismos principales en su patogénesis:

1. **Deformación.** Es la distorsión de forma, de una estructura que era normal, secundaria a fuerzas mecánicas intrauterinas anormales que actúan sobre el feto. Por ejemplo contracturas o alteraciones articulares por compresión fetal secundaria a oligoamnios, defectos del útero, etc. intenso. Figura # 2.

Figura # 2. Deformación. Pie equino varo bilateral

Fuente: E. Mazzi

2. **Destrucción.** Es la disrupción de una estructura o parte de la misma originalmente normal, debido a isquemia, oclusiones vasculares o bandas amnióticas que provocan reducción en los miembros. Figura # 3.

Figura # 3. Destrucción. Amputación de mano

Fuente: E. Mazzi

3. **Displasia.** Es una anomalía de la organización celular. Afecta todos los sitios donde existe el tejido afectado, por lo que habitualmente las anomalías están ampliamente distribuidas (displasias esqueléticas, hemangiomas y enfermedades de depósito). La característica de la displasia, es que la alteración es dinámica y continúa durante toda la vida del paciente, a diferencia de otros mecanismos que cesan una vez completado el desarrollo fetal. Figura # 4.

Figura # 4. Displasia. Hemangioma facial

Fuente: E. Mazzi

4. **Malformación.** Es el defecto de estructura durante la embriogénesis. Cuanto más temprano se manifiesta, más complejo es el cuadro clínico y se deben a una detención, retardo o desvío erróneo del desarrollo. Figura # 5.

Figura # 5. Malformación severa

Fuente: E. Mazzi

En general las deformaciones y las destrucciones son extrínsecas al feto y de origen intrauterino.

La displasia casi siempre es de origen genético y las malformaciones son de causa multifactorial.

5. **Síndrome congénito.** Es un conjunto de defectos que ocurre en forma repetida en distintos pacientes con un patrón siempre similar y relacionado a una patogénesis común. Es decir que ningún defecto es consecuencia de otro, sino que ocurren independientemente y determinados por una causa única, sea:

- **Cromosómica**

Figura # 7. Síndrome de Down

- **Genética**

Figura # 8. Neurofibromatosis

- **Teratogénica**

Figura # 9. Síndrome alcohólico-fetal

- **Desconocida o multifactorial**

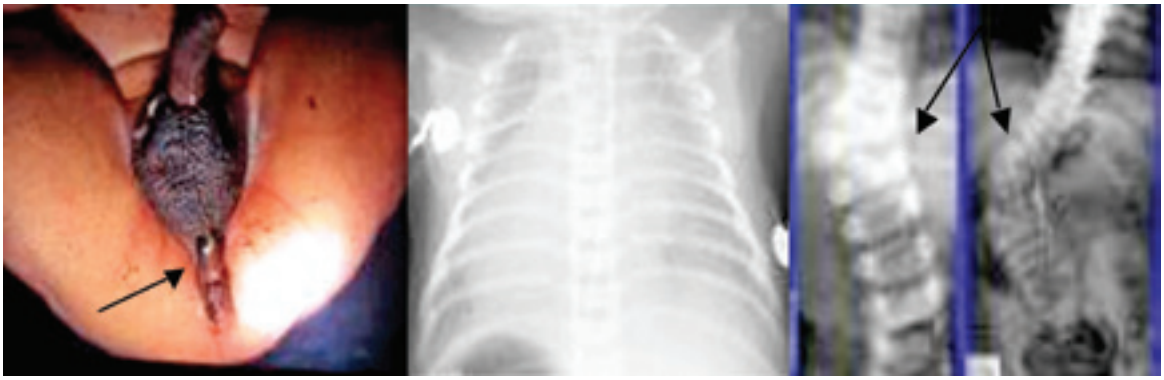
Figura # 10. Síndrome de Cornelia de Lange

6. **Secuencia.** Se refiere a múltiples anomalías derivadas de un único defecto iniciador. El síndrome del abdomen en ciruela -válvulas uretrales-, causan secundariamente obstrucción urinaria y oligoamnios, que a su vez, determinan compresión craneofacial, hipoplasia pulmonar, hipoplasia abdominal, etc. Figura # 11.

Figura # 11. Secuencia. Síndrome del abdomen en ciruela

7. **Asociación.** Es un acrónimo que refleja una agrupación de defectos congénitos que ocurren juntos con mayor frecuencia que al azar. No es ni síndrome ni secuencia. Ejemplo: asociación "VACTER" relaciona anomalías de vértebras, ano, corazón, tráquea, esófago y riñones. No tienen que estar presentes todas, la asociación facilita la evaluación y evita la exclusión de anomalías asociadas. Figura # 12.

Figura # 12. Asociación VACTER: malformación ano-rectal, dextrocardia, hemivertebras

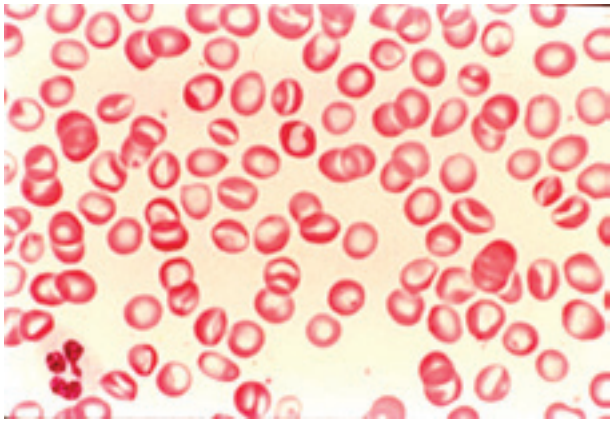


Fuente: E. Mazzi

Defectos Congénitos Funcionales

No presentan anomalía estructural o morfológica visible, ya que el defecto es funcional. Son trastornos generalmente causados por mutación genética, cuyos productos, ya sean enzimas o proteínas, no intervienen en la embriogénesis sino más bien en la función postnatal de órganos y sistemas, ej.: errores congénitos del metabolismo, hemoglobinopatías, etc. Figura # 13.

Figura # 13. Frotis sanguíneo. Estomacitosis



Etiología

Casi un 50% de las causas son desconocidas, pero a medida que avanza la investigación científica, se van reconociendo un mayor número de factores etiológicos, así, últimamente se ha relacionado a la obesidad materna con varios defectos congénitos (defectos del tubo neural, cardiopatías, paladar y/o labio fisurados, malformación ano-rectal y anomalías de extremidades). Se pueden clasificar en cinco categorías, que se mencionan en el cuadro # 2.

Cuadro # 2. Etiología de las anomalías congénitas*

ETIOLOGIA	PORCENTAJE
Causa desconocida	46.1 %
Causa multifactorial	23.0 %
Alteraciones genéticas	17.6 %
Anomalías cromosómicas	10.1 %
Defectos teratogénicos	3.2 %

*Modificado de ref. # 5

Factores de riesgo

- **Factores socioeconómicos.** Aproximadamente un 94% de los defectos de nacimiento graves ocurren en las familias y países en desarrollo, donde las madres son más vulnerables a la malnutrición, falta de vacunaciones, deficiente cuidado prenatal, y/o mayor exposición a agentes o factores que inducen la incidencia de un desarrollo prenatal anormal, en especial el alcohol, ETS y otras infecciones. La edad materna avanzada también incrementa el riesgo de alteraciones cromosómicas.
- **Factores genéticos.** La consanguinidad aumenta la prevalencia de anomalías genéticas y multiplica casi por dos el riesgo de muerte neonatal e infantil, discapacidad intelectual y anomalías congénitas graves en los matrimonios entre primos hermanos y/o familiares. Algunas comunidades étnicas, por ej.: los judíos asquenazíes, tienen una mayor prevalencia de mutaciones genéticas por lo que determinan un riesgo mayor de presentar recién nacidos con anomalías congénitas.
- **Infecciones.** Las infecciones maternas, como la sífilis, toxoplasmosis o la rubéola, son una causa importante de defectos de nacimiento.
- **Estado nutricional de la madre.** Las carencias de yodo y folato, la obesidad y enfermedades como la diabetes mellitus están relacionadas con algunas anomalías congénitas. Por ejemplo, la deficiencia de folato aumenta el riesgo de tener niños con defectos del tubo neural.
- **Factores ambientales.** La exposición materna a pesticidas, fármacos y drogas, alcohol, tabaco, productos químicos, altas dosis de vitamina A al inicio del embarazo y altas dosis de radiación aumentan el riesgo de anomalías congénitas. El hecho de trabajar en fundiciones, minas o de vivir cerca de esos lugares pueden ser también factores de riesgo.

Anomalías cromosómicas

Las anomalías cromosómicas se caracterizan por deficiencia o exceso de material cromosómico, lo que implica un desequilibrio cuantitativo de los cromosomas. Recordemos que el ser humano tiene 22 pares de cromosomas autosómicos y un par de cromosomas sexuales (dos cromosomas –X- en la mujer y un cromosoma –X- y otro –Y- en el varón).

Cuando sobra un cromosoma autosómico completo, se denomina trisomía y como el ejemplo más importante tenemos a la trisomía del par 21 o síndrome de Down, que se produce en el 94% de los casos por la falta de separación de los cromosomas durante la meiosis (no disyunción).

En un 5% un cromosoma 21 es translocado a otro- generalmente al cromosoma 14- y se conoce como translocación de Robertson, los niños afectados tienen 46 cromosomas, pero con 3 copias del material del cromosoma 21. Es importante el análisis cromosómico de los padres ya que en un 25% uno de ellos presenta la translocación equilibrada.

En el 1% restante se debe a mosaicismo, donde algunas células son normales y las otras presentan trisomía 21. La frecuencia del síndrome de Down está relacionada con la edad materna. Figura # 14 y Cuadro # 3.

El numero supernumerario de cromosomas sexuales se denominan de acuerdo a su constitución resultante, ejemplo: “47 XXX. 47 XYY. 47 XXY” (síndrome de Klinefelter), etc.

Cuando falta un par cromosómico se habla de monosomía autosómica, que resulta en general en productos inviables. La excepción es la monosomía del cromosoma sexual “X”, que da lugar a niñas vivas con el síndrome de Turner (45 XO), compensado por tener dos cromosomas “X”, y se caracterizan al nacimiento por linfedema de manos y pies y posteriormente estatura baja, cuello ancho o grueso, retraso de la pubertad, etc. En un 95% de casos esta anomalía provoca aborto precoz. Figura # 15.

Figura # 15. Niña de 10 años con Síndrome de Turner (XO). Cuello ancho

Fuente: E. Mazzi

Las cromosomopatías no siguen las leyes mendelianas, habitualmente tienen un bajo riesgo de recurrencia.

En forma característica los niños afectados por cromosomopatías presentan:

- Anomalías congénitas múltiples
- Trastornos de diferenciación sexual
- Alteraciones del crecimiento y desarrollo
- Deficiencia mental

Figura # 14. Trisomía 21. Síndrome de Down. Pliegue palmar transversal

Fuente: E. Mazzi

Algunas anomalías cromosómicas se diagnostican por sus manifestaciones características, pero la confirmación final se basa en el estudio del cariotipo.

Las cromosomopatías que ocurren tempranamente son la causa de abortos espontáneos. En general, el riesgo de anomalías cromosómicas, está relacionada con la edad materna. Cuadro # 3.

Cuadro # 3. Riesgo de anomalías cromosómicas y síndrome de Down según edad materna

Edad Materna	Riesgo de anomalías cromosómicas	Riesgo de síndrome Down
20	1 / 526	1 / 1667
25	1/ 476	1/ 250
30	1 / 385	1 / 952
35	1 / 202	1 / 385
40	1/ 65	1 / 106
45	1/ 20	1/ 30
50	1/ 7	1/ 11

* Modificado de ref. # 8.

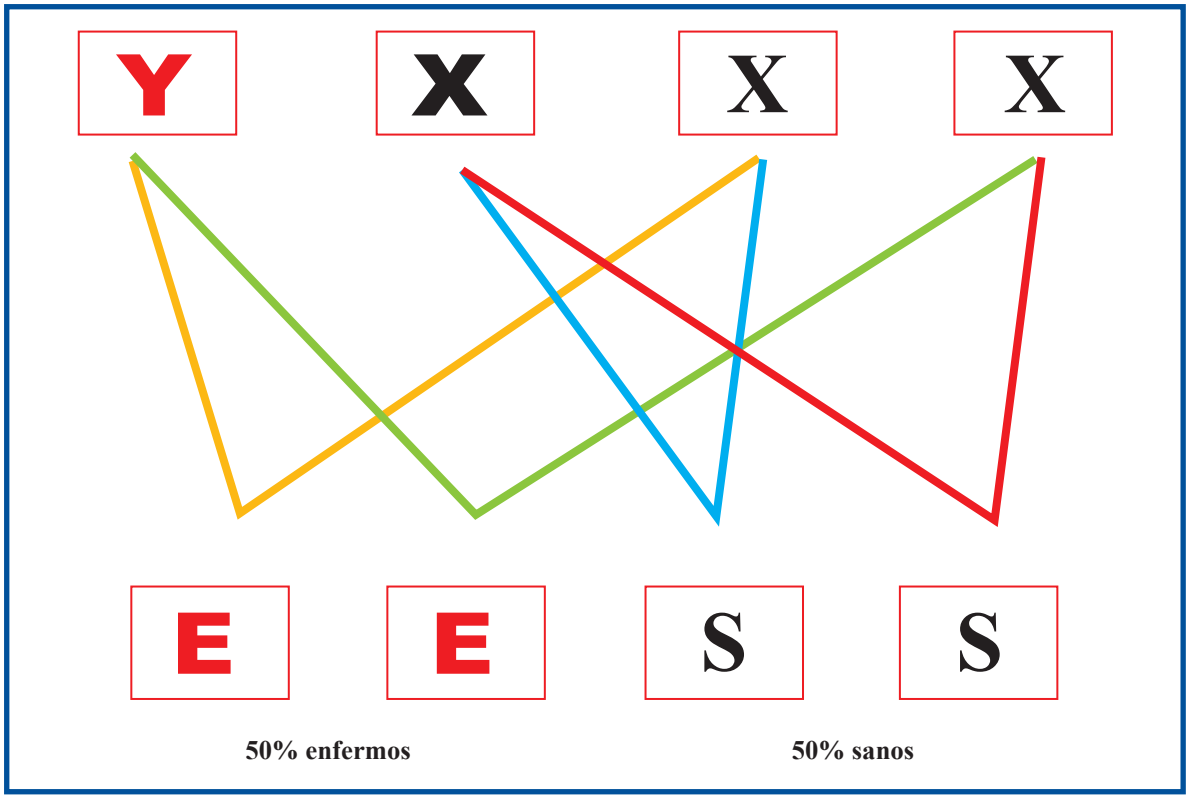
Alteraciones geneticas

Los defectos genéticos afectan diferentes órganos y/o funciones de acuerdo al gen involucrado y siguen las leyes de Mendel. Algunos de estos defectos son diagnosticados en forma clínica, pero la mayoría requiere de estudios especializados. En el ser humano se han reconocido 30.000 – 35.000 genes. Los genes defectuosos ocasionan defectos congénitos estructurales o funcionales que se transmiten en forma de:

- Genopatía autosómica dominante
- Genopatía autosómica recesiva
- Genopatía ligadas al cromosoma “X”

Genopatía autosómica dominante. Es la forma más frecuente de herencia mendeliana. El progenitor afectado, porta un gen anómalo en uno de los componentes de una pareja de autosomas, los descendientes tienen un 50% de probabilidad de heredar el gen anormal. Ejemplo: neurofibromatosis. Cuadro # 4.

Cuadro # 4. Herencia autosómica dominante



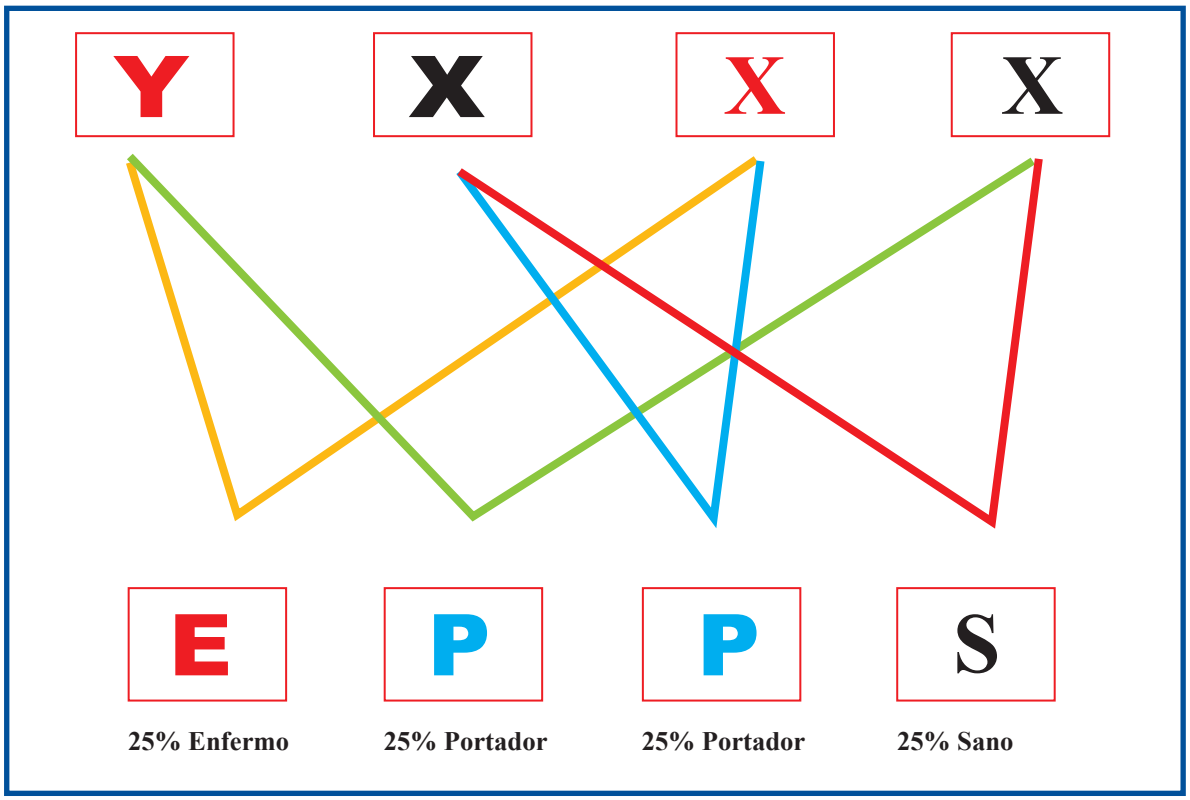
Genopatía autosómica recesiva. Los progenitores afectados, portan un gen anómalo en uno de los componentes de una pareja de autosomas. El afectado es homocigoto para el gen anómalo al haber heredado un alelo anormal de cada padre. Ambos progenitores son portadores del mismo gen recesivo y ambos lo transmiten al hijo. El 25% de los hijos resultan enfermos, 25% sanos y 50% portadores. Ejemplo. Hiperplasia suprarrenal congénita. Genitales ambiguos. Cuadro # 5.

Herencia recesiva ligada al cromosoma X. Los genes localizados en el cromosoma "X" se transmiten en forma diferente. El varón tiene una constitución genética "XY" y la mujer "XX", o sea que la mujer tiene una pareja de genes igual que los genes autosómicos, en cambio el varón posee solo una copia por tener un solo cromosoma "X". Por lo tanto los genes recesivos ligados al cromosoma "X" determinan enfermedad en el varón y estado de portadora en la mujer. Es imperativo identificar a la portadora para aconsejar consejería genética. Ejemplo: albinismo. Cuadro # 6 y 7.

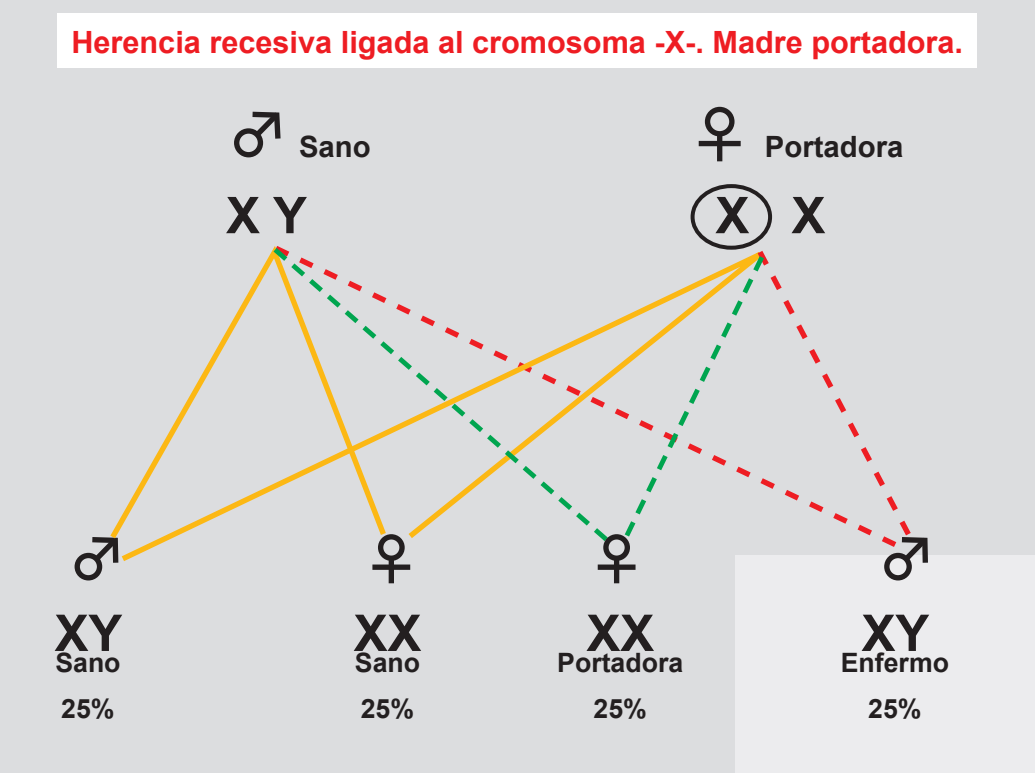
Defectos Teratogénicos

El embrión o feto en su desarrollo puede ser expuesto a múltiples substancias teratogénicas, que causan diferentes grados de malformaciones.Cada teratógeno produce un patrón característico de malformación(es) cuya expresión depende de la dosis y el tiempo de la exposición, siendo el más crítico el primer trimestre de embarazo. Además los teratógenos son responsables de aborto espontáneo, retardo del crecimiento intrauterino y /o postnatal, neoplasias y retardo mental. Mencionamos teratógenos frecuentes. Cuadro # 9.

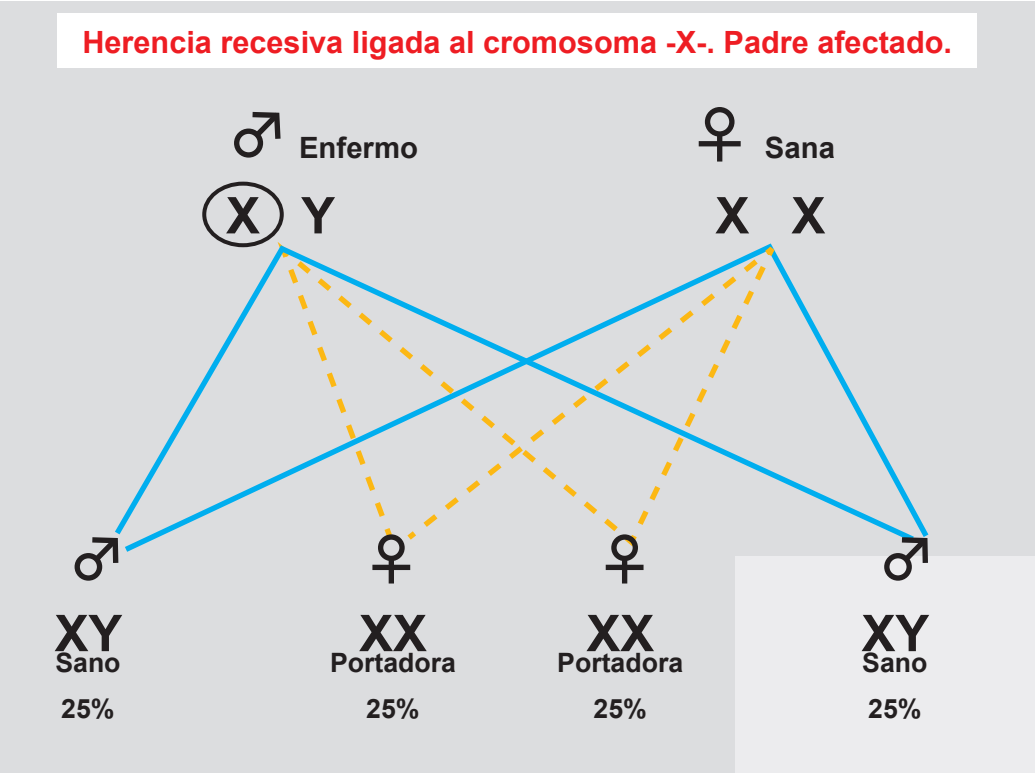
Cuadro # 5. Herencia autosómica recesiva



Cuadro # 6.



Cuadro # 7.



Cuadro # 9. Teratógenos frecuentes

DROGAS	AGENTES FÍSICOS	ENFERMEDADES MATERNAS	INFECCIONES PRENATALES	METALES PESADOS
Alcohol	Radiación	Diabetes mellitus	Rubéola	Mercurio
Andrógenos	Hipertermia	Hipotiroidismo	Citomegalovirus	Plomo
Cocaína		Fenilcetonuria	Herpes simple	
Heroína		Lupus eritematoso	Parvovirus	
Dietiletilbestrol		Obesidad	Sífilis	
Estreptomicina			Toxoplasmosis	
Carbamazepina				
Valproato				
Yodo				
Isotretinoína				
Warfarina				

Defectos Congenitos de Causa Multifactorial

Muchos de los defectos congénitos tienen una causa compleja y multifactorial. Actuando factores constitucionales del huésped (genes, cromosomas), factores ambientales pre y post natales y el factor de oportunidad. La expresión del cuadro clínico dependerá de la dosis, momento de exposición, tiempo que actuó, etc. En esta categoría de malformaciones tenemos defectos aislados y enfermedades comunes. Ejemplos: Defectos del tubo neural, Diabetes mellitus, etc.

Evaluacion de las Anomalias

Una vez sospechada la anomalía congénita, se debe agudizar la capacidad clínica, consultar textos y/o catálogos de defectos congénitos y contar con la ayuda de especialistas.

Se recomienda la siguiente evaluación:

- *Historia familiar:* edad, origen étnico y salud de los padres. Además de investigar la familia, en busca de antecedentes similares o formas incompletas de la patología. Antecedentes de infertilidad, muertes perinatales y consanguinidad de padres. Puede ser necesario examinar a toda la familia y es ventajoso solicitar fotografías.
- *Historia gestacional:* consignar fármacos utilizados, infecciones y enfermedades maternas, uso de drogas y/o alcohol, radiación, contaminación ambiental, hipertermia, estrés severo, oligoamnios, hidramnios, etc.
- *Historia médica del paciente:* parámetros antropométricos neonatales, condición del nacimiento, presencia de los defectos al nacer; crecimiento y desarrollo psicomotor, alimentación, estado de salud en general y patología médica específica.
- *Examen físico:* debe ser minucioso, sistemático y documentado con mediciones antropométricas pertinentes y fotografías seriadas.
- *Examen sistemático completo:* análisis de los dermatoglifos, buscar asociaciones ocultas o no visibles e identificar lo que es normal y anormal y finalmente en forma objetiva, cuantificar los hallazgos anormales encontrados.

Consejería Genética

Se aconseja una consulta genética de la pareja, sobre todo en las siguientes condiciones:

- Historia de abortos repetitivos
- Esterilidad de la pareja
- Defunciones neonatales inesperadas
- Edad materna mayor de 35 años
- Historia familiar positiva para trastornos hereditarios
- Referencia de malformaciones previas
- Portadora de enfermedad ligada al cromosoma- X-

Confirmación Diagnóstica

Se sugieren los siguientes pasos para confirmar el diagnóstico presuntivo:

Estudios prenatales

1. Interconsulta con genética para definir el diagnóstico y manejo.
2. Determinación de alfa feto proteína, gonadotrofina corionica humana y estriol séricos maternos, marcadores que pueden estar elevados o disminuidos.
3. Estudios cromosómicos y genéticos prenatales de muestras obtenidas por amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriales.
4. Ecografía gestacional.
5. Ecografía especializada de alta resolución y determinación de marcadores en casos de:
   - Ecografía rutinaria sospechosa de anomalía
   - Oligo/hidramnios
   - Presentación podálica a término
   - Retardo del crecimiento intrauterino
   - Diabetes materna
   - Exposición a teratógenos, translocación balanceada de una pareja, niños previos malformados, etc.

Estudios postnatales

- Cariotipo que incluya bandeado genético en el paciente.
- Estudios radiológicos en casos de retardo del crecimiento importante o desproporción de segmentos corporales, etc.
- Estudios bioquímicos cuando se sospecha enfermedades metabólicas

Tratamiento y Prevención

Se estima que alrededor de la mitad de los defectos congénitos pueden prevenirse con medidas y consejería oportunas.

Muchos defectos congénitos no se manifiestan al nacimiento sino durante la niñez o posteriormente, por lo tanto el pediatra debe sospecharlas y estar atento a sus manifestaciones clínicas.

La prevención primaria de las anomalías congénitas implica:

Una ingesta dietética suficiente de vitaminas y minerales, tales como el ácido fólico y el yodo, y la restricción del consumo de sustancias nocivas, en particular el abuso de alcohol. Control apropiado de la diabetes antes de la concepción y durante la gestación. Administrar las vacunaciones necesarias (sobre todo anti-rubeola) antes del embarazo.

La atención perinatal comprende:

En el periodo preconcepción: identificar a las personas en riesgo de padecer determinados trastornos o de transmitirlos a sus hijos, indagar antecedentes familiares y detección portadores, sobre todo en grupos etarios en los que el matrimonio consanguíneo es frecuente.

En el periodo antenatal: detectar la edad materna avanzada, la incompatibilidad Rh, infecciones, etc. Realizar ecografía, exámenes de líquido amniótico y de biopsia de vellosidades coriales, pruebas serológicas, etc.

En el periodo neonatal: detectar trastornos hematológicos, metabólicos y hormonales. Las pruebas para detectar sordera y malformaciones cardíacas y la detección precoz de los defectos de nacimiento facilitan tratamientos capaces de salvar la vida y prevenir la progresión hacia discapacidades físicas, intelectuales, visuales o auditivas.

Resumimos a continuación el manejo para evitar o disminuir el impacto de las anomalías congénitas. Cuadro # 11.

Cuadro # 11. Manejo de los defectos congénitos

Prevención primaria. Evitar la malformación.

Evadir teratógenos conocidos

Tratar oportunamente las enfermedades maternas

Intervención farmacológica (ácido fólico: 0.4 mg/día o 4 mg/día en madres con hijos previos con defectos del tubo neural), un mes antes hasta dos meses después de la concepción).

Evitar el embarazo de la madre añosa o manejarlo diligentemente

Consejería genética

Prevención secundaria. Evitar la evolución y secuelas.

Prevenir y tratar infecciones prenatales

Manejo prenatal con estudios ecográficos y bioquímicos de suero materno, líquido amniótico o de tejido obtenido por biopsia de vellosidades coriales.

Cirugía intrauterina

Aborto terapéutico

Prevención terciaria. Evitar las complicaciones.

Cirugía especializada de cada niño en particular

Tratamiento médico de trastornos funcionales (hipotiroidismo, galactosemia, etc.)

Seguimiento multidisciplinario y rehabilitación.

Referencias

1. Center for Disease control and Prevention. Birth defects. Consulta. Mayo 2015. Localizable en: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/birthdefects.html.
2. Cleveland Clinic. Birth defects. Consulta. Febrero 2015. Localizable en: www.clevelandclinic.org/disorders/birth_defects. FREE
3. Cordero D, Mazzi E. Malformaciones y deformaciones congénitas en el hospital del niño. Rev Soc Bol Ped 1992; 31-74-7.
4. Mazzi E, Pantoja M. Defectos Congénitos. En: Mazzi E, Sandoval O, eds. Perinatología. 2da ed. La Paz: Elite Impresiones; 2002.p.615-30.
5. Mazzi E. Defectos congénitos y enfermedades genéticas frecuentes. En: Mazzi E, Sandoval O, Aranda E, Bartos A, Peñaranda RM, Kaune V, Velasco VH, Zamora A, Montano J, eds. Texto de la Cátedra de Pediatría. 6ta ed. La Paz: Elite Impresiones; 2013.p.257-256
6. Miquel-Verges F, Lee S, Aucota SW, Boss RD, Culpar LJ, Donohue PK. Prenatal consultation with a neonatologist for congenital anomalies: parental perceptions. Pediatrics 2009; 124: e573-e579.
7. Rueda S. Se previenen las malformaciones congénitas?- Rev Soc Bol Ped 1996; 35: 59-60.
8. Rueda S. Malformaciones congénitas frecuentes y su epidemiología en BO1- Bolivia. En: Espinoza F, ed. La Neonatología en la Atención primaria de Salud. La Paz: Grupo Impresor; 2005.p.159-86.
9. StothardKJ, Tennant PWG, Bell R, Rakin J. Maternal obesity associated with increased risk for birth defects. JAMA 2009; 301: 636-50. Consulta.
10. Tejerina S. Otras alteraciones genéticas. En: Mazzi E, Zamora A, Salazar V, Bocangel D, Sandoval O, Aranda E, eds. 4ta. Ed. Principios de Diagnóstico y tratamiento en Pediatría. La Paz: Bolivian Print, 2013.
11. U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2009; 150:626-7.
12. WHO. Anomalías congénitas. Consulta. Enero 2015. Localizable en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/#content