

Centro Provincial de Genética Médica Villa Clara. Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”

Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas mayores en el municipio de Ranchuelo

Dr. Noel Taboada Lugo¹ Dra. Clara León Mollinedo² Dra. Suyén Martínez Chao² Enf. Olga Díaz Inufio³ Lic. Katia Quintero Escobar⁴

RESUMEN

Se define como malformación congénita mayor a los defectos que tienen un compromiso funcional o estético importante para la vida del individuo, por lo que tienen consecuencias médicas, requieren de atención temprana, algunas veces de urgencia y, por tanto, tienen también repercusión psicosocial. Se realizó un estudio analítico de casos y controles con el objetivo de clasificar las malformaciones congénitas mayores que incidieron en la mortalidad infantil o fetal en el municipio de Ranchuelo, en el período de enero de 1999 a diciembre de 2003, para determinar la efectividad de los diferentes métodos de diagnóstico prenatales e identificar los factores de riesgo que se asociaron a estas. El universo de trabajo quedó constituido por 25 casos (21 mujeres con historia de interrupción de la gestación por causa genética y 4 con antecedentes de al menos un hijo(a) fallecido por malformaciones congénitas) y se seleccionó igual cantidad de controles. Las malformaciones que más incidieron fueron las del sistema nervioso, digestivo y genitourinario. La efectividad del ultrasonido en el diagnóstico prenatal fue de 88 % y cuando se combinó con la cuantificación de Alfafoeto proteína en suero materno, fue de un 100 % para el diagnóstico de los defectos congénitos abiertos. Los factores de riesgo que se asociaron con las malformaciones fueron los antecedentes familiares de estos defectos, los hábitos tóxicos y los antecedentes de amenaza de aborto, con un riesgo atribuible de 0.46, 0.37 y 0.32, respectivamente. Se hacen recomendaciones.

Palabras clave: Anomalías/epidemiología, factores de riesgo, estudio de casos y controles.

Se describe como malformaciones congénitas (MC) al defecto estructural primario de un órgano, parte de él o zonas más extensas del organismo, que resulta de una alteración inherente en el desarrollo y que se hace evidente al examen físico del recién nacido, o posterior al nacimiento, cuando se hace patente el defecto funcional de un órgano interno afectado anatómicamente. Por su magnitud se distinguen en mayores y menores. Las primeras relativas a los defectos que tienen un compromiso funcional importante para la vida del individuo, por lo que tienen consecuencias médicas o estéticas, requieren de atención temprana, algunas veces de urgencia y, por tanto, tienen también repercusión psicosocial. Tienen una incidencia del 2 % al 3 % de los recién nacidos, aunque la incidencia real teniendo en cuenta las que se manifiestan posterior al nacimiento es de un 5 % a un 10 %.¹⁻⁴

Las MC menores son defectos estructurales relativamente frecuentes que no tienen un significado relevante en la atención médica y que tampoco tienen una connotación especial a nivel psíquico o social. Estas anomalías menores, también descritas como signos dismórficos, aparecen en el 10 al 15 % de los neonatos.^{1,2}

Estudios realizados en diferentes centros de Europa y Estados Unidos han demostrado que entre el 25 y el 30 % de todas las muertes después de las 28 semanas de gestación y durante las primeras semanas de vida se deben a serias anomalías estructurales. En el 80 % de los casos pueden estar implicados factores genéticos y ambientales, con un riesgo del 1 % o mayor de repetirse en embarazos siguientes.^{1,5-7}

A pesar de su importancia desde el punto de vista médico como social, se desconoce la causa del 50 % al 70 % de los casos.^{1,4} Las mutaciones de un único gen son responsables de aproximadamente el 7,5 % de todas las MC, las aberraciones cromosómicas numéricas o estructurales causan alrededor del 6 % de todas las MC reconocidas, y los factores ambientales de un 2 % a un 4 %.^{1, 4,8}

Un factor de riesgo se define como aquel que directa o indirectamente contribuye a que se modifique el desarrollo normal del feto, el estado materno o ambos, y su importancia radica en que según se avance en el conocimiento de los factores de riesgo que permitan acciones preventivas eficaces, los daños a la salud ocurrirán en menor número y consecuencia.⁹

Existen 3 niveles de prevención de las MC:

Prevención primaria: concerniente a todas las medidas para evitar la expresión del factor de riesgo.

Prevención secundaria: cuando se determinan las mujeres que tienen un mayor riesgo genético de tener descendencia con MC y se realiza la detección prenatal de las posibles anomalías, pudiendo terminar la gestación, o prepararse para ofrecer tratamiento inmediato, de acuerdo con la decisión que tome la gestante.

Prevención terciaria: relacionada con todas las medidas encaminadas a maximizar las potencialidades del afectado y evitar la presencia o aparición de complicaciones médicas y psicológicas en los individuos con MC.⁶

Identificar aquellos factores de riesgo para MC, que según la literatura médica o por estudios anteriores se sabe suponen un riesgo para el buen desarrollo del embarazo en las mujeres,^{1,3,5,7,10} propiciaría y facilitaría, mediante su control, la prevención primaria de las MC.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de casos y controles con el objetivo de clasificar las MC mayores, según sistema de órganos afectados, que fueron interrumpidas o que incidieron en la mortalidad infantil en el municipio de Ranchuelo en el período de enero de 1999 a diciembre de 2003, determinar la efectividad de los diferentes métodos de diagnóstico prenatal e identificar los factores de riesgo que se asociaron a estas MC.

Se incluyeron aquellas mujeres residentes en el municipio de Ranchuelo, con al menos un hijo(a) fallecido durante el primer año de vida a causa de una MC mayor y aquellas con antecedentes de interrupción de la gestación por diagnóstico prenatal de MC en este período y que dieran su consentimiento informado para participar en la investigación. Fueron excluidas las mujeres con hijos con MC menores, aquellas con antecedentes de interrupción de la gestación o hijos fallecidos por otras causas o que fallecieron a causa de MC fuera del período seleccionado.

Se seleccionó además un grupo control de mujeres pareadas por grupos de edades, que pertenecieran a la misma área de salud y que tuvieran al menos un niño(a) sano nacido en el mismo año del caso fallecido o de la interrupción de la gestación.

El universo de trabajo quedó constituido por 25 casos (21 mujeres con historia de interrupción de la gestación por causa genética y 4 mujeres con antecedentes de al menos un hijo(a) fallecido por MC), y se seleccionó igual cantidad de controles.

Se procedió a la revisión de los informes de necropsia del departamento de anatomía patológica del hospital ginecoobstétrico "Mariana Grajales" de la ciudad de Santa Clara, donde se realizó el total de interrupciones de los casos con MC mayores diagnosticados prenatalmente; además se obtuvieron los datos referentes a la mortalidad infantil por MC en el período de análisis en el departamento municipal de estadísticas.

A las 50 mujeres se les realizó interrogatorio directo donde se recogieron los siguientes datos: edad de la mujer en el momento de la concepción, antecedentes patológicos personales y de MC previa en la familia por línea materna o paterna, presencia de consanguinidad parental, historia obstétrica (antecedentes de abortos espontáneos, amenaza de aborto y/o parto pretérmino), enfermedades asociadas (agudas y/o crónicas) y datos referidos a la exposición de agentes físicos y/o químicos durante la gestación, como ingestión de bebidas alcohólicas, café, consumo de cigarrillos, exposición a rayos X y consumo de medicamentos durante el embarazo, especificándose dosis y período de exposición.

Asumimos para los distintos factores de riesgo las definiciones y criterios establecidos en la literatura médica.^{3,5,7,9,11}

Se realizó una base de datos a través del Microsoft Excel de Windows XP, la información obtenida se sometió a análisis estadístico, mediante la prueba de significación estadística de Chi cuadrado(X^2) con la corrección por continuidad de Yates, para un nivel de significación del 95 %, además se analizó la frecuencia de estos factores de riesgo en ambos grupos, así como la fuerza de asociación entre factores de riesgo y MC, mediante el cálculo del Odds ratio (OR) y se calculó el riesgo relativo atribuible a los factores de riesgo que mostraron una asociación significativa con las MC. Los resultados fueron expuestos en forma de tablas y gráficos.

RESULTADOS

El sistema de órganos más afectado fue el sistema nervioso central, seguido del sistema digestivo, el genito-urinario y el cardiovascular (figura 1).

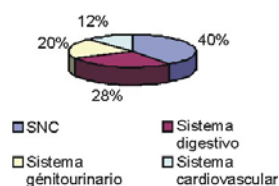


Fig. 1. Clasificación de las MC mayores según sistema de órganos afectado. Ranchuelo. 1999-2003.

La edad media para los casos fue de 27.8 años y en las mujeres del grupo control fue de 28.2 años. El 88 % de las mujeres tuvieron su embarazo entre los 16 y 35 años de edad. No hubo embarazos en menores de 16 años y sólo 3 mujeres (12 %) tenían más de 35 años en el momento de la concepción, ninguna de ellas con aberraciones cromosómicas en su descendencia (figura 2).



Fig. 2. Distribución de las mujeres estudiadas según edad materna. Ranchuelo. 1999-2003.

A la totalidad de las mujeres estudiadas, como a todas las gestantes en Cuba, se les indicaron exámenes prenatales para el diagnóstico de MC, como el ultrasonido obstétrico (USO) a las 23 semanas de gestación y la cuantificación de alfafetoproteína en suero materno (AFP SM) a las 16 semanas de embarazo. Aquellas mujeres con riesgo genético incrementado fueron valoradas por el servicio de Genética y donde se les realizaron estudios sonográficos del tercer nivel. El USO tuvo una efectividad diagnóstica de un 88 %, mientras que asociado a la cuantificación de AFP SM, esta fue de un 100 % para los defectos abiertos de pared abdominal y defectos del tubo neural (DTN).

Tabla1. Efectividad de los métodos de diagnóstico prenatal

Métodos de DPN	No. de casos detectados	No. de casos detectables	%
USO	15	17	88,2
AFP SM + USO	6	6	100
DPC	0	1	0

Los factores de riesgos que se asociaron significativamente a MC mayores fueron los antecedentes patológicos familiares de MC, los hábitos tóxicos y los antecedentes obstétricos de amenaza de aborto. La hipertermia y la exposición a rayos X fueron 2 factores de riesgo que se presentaron con una frecuencia muy baja en nuestro estudio (4 %). El consumo de medicamentos con algún grado de teratogenicidad embriofetal y los antecedentes de enfermedades agudas y/o crónicas en el embarazo no se asociaron

significativamente a la ocurrencia de MC en la descendencia de las mujeres estudiadas (tabla 2) ni se comprobó la presencia de consanguinidad parental como factor de riesgo en nuestro estudio.

Tabla 2. Relación de los factores de riesgo y su análisis estadístico correspondiente

Factores de riesgo	X ²	OR
Hábitos tóxicos	3,57 (*)	5,41
APF de MC	6,25 (*)	9,03
Ingestión de medicamentos	0,26 (**)	-
Antecedentes personales de enfermedades crónicas	0,51 (**)	-
Hipertermia/ Exposición a rayos X	(‡)	
Antecedentes de amenaza de aborto y/o parto pretérmino	5,21 (*)	3,77
Antecedentes de enfermedades agudas en el embarazo	0,35 (**)	-

(‡) No se realizó análisis estadístico cuando más del 20 % de las frecuencias esperadas fue menor de 5(*) $p < 0,01$ (*)
 $p > 0,05$.

Los hábitos tóxicos, sobre todo la combinación de más de uno de ellos (tabla 3) la historia familiar de MC (tabla 4) y los antecedentes de amenaza de aborto (tabla 5) constituyeron los principales factores de riesgo a que estuvieron expuestas las mujeres estudiadas, con un riesgo atribuible de 0,37, 0,46 y 0,32 respectivamente.

Tabla 3. Distribución de las mujeres estudiadas según tipo de hábito tóxico referido

Hábitos Tóxicos	Casos		Controles		Tabla	
	No.	%	No.	%	No.	%
Cafeína	15	30	14	28	29	58
Cafeína + cigarrillos	5	10	3	6	8	16
Cafeína + cigarrillos + bebidas alcohólicas	2	4	0	0,0	2	4
Cafeína + bebidas alcohólicas	1	2	0	0,0	1	2
Total	23	46	17	34	40	80

Riesgo atribuible: 0,37.

Tabla 4. Distribución de las mujeres estudiadas según historia familiar de MC.

APF de MC	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
APF de MC	11	22	2	4	13	26
No APF de MC	14	28	23	46	37	74
Total	25	50	25	50	50	100

Riesgo atribuible: 0,46.

Tabla 5. Distribución de las mujeres estudiadas según antecedentes de trastornos obstétricos

APP de trastornos obstétricos	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Amenaza de aborto	14	28	6	12	20	40
Amenaza de parto pretérmino	3	6	3	6	6	12
Total	17	34	9	18	26	52

Riesgo atribuible: 0,32 .

DISCUSIÓN

El mayor porcentaje (64 %) de MC en la descendencia de las mujeres estudiadas correspondió a las del sistema nervioso central, (SNC) y de ellas más de la mitad (60 %) fueron DTN.

Los defectos congénitos del SNC ocupan los primeros lugares de frecuencia en la mayoría de los estudios sobre este tema. El 60 % de las MC en los recién nacidos españoles son en su mayoría cardíacas, renales o del SNC y afectan cada año unos 30 000 niños.⁸ En estudio sobre el comportamiento de algunos factores de riesgo para MC realizado en la provincia de Cienfuegos, los sistemas más afectados fueron el osteomioarticular, seguido del SNC y el aparato digestivo,¹¹ mientras que en la Isla de Pascua, Chile, no encontraron MC del SNC, lo que atribuyeron al pequeño tamaño de la muestra utilizada.³ Los DTN ilustran algunos de los ejemplos típicos de herencia multifactorial, y enfatizan la importancia de intentar identificar posibles factores de riesgo ambientales en la génesis de las MC. Los factores ambientales implicados en su etiología incluyen, *status* socioeconómico bajo (en relación con la pobre ingesta de ácido fólico, la multiparidad y la poca accesibilidad a los servicios de salud) y la embriopatía por medicamentos antagonistas del ácido fólico.¹

En nuestro estudio solo un caso con DTN formaba parte de un síndrome cromosómico, todos los demás casos fueron DTN aislados. Sólo 2 mujeres (8 %) con descendencia afectada por DTN eran multíparas, y en una (4 %) se recoge historia de tratamiento con anticonvulsivantes (fenobarbital) durante la gestación. Todas recibieron suplemento vitamínico desde la captación, pero en ningún caso se refirió consumo de ácido fólico desde la etapa preconcepcional.

El resto de las MC del SNC correspondieron a hidrocefalia. La incidencia de ventrículomegalia fetal aislada, como hallazgo sonográfico prenatal de hidrocefalia, es de 0,64 por 1 000 embarazos. De los fetos con hidrocefalia, 37 % presentan anomalías adicionales no relacionadas con el defecto primario.¹²

En orden de frecuencia se ubicaron en nuestro estudio las MC del sistema digestivo, donde el 57,1 % correspondieron a defectos de pared abdominal (DPA). Su espectro de severidad puede variar desde una pequeña hernia umbilical, hasta un gran defecto con extrusión de las vísceras abdominales.¹² En todos los casos de DPA en nuestro estudio se logró realizar su diagnóstico de forma prenatal y la totalidad de las mujeres optó por la interrupción de la gestación.

El resto de las MC del sistema digestivo correspondieron a hernias diafragmáticas (42,9 %), de ellas, 2 (66,6 %) del lado izquierdo. La hernia diafragmática congénita se observa en 1 de 2 200 a 1 de 5 000 nacidos vivos, más frecuente en el lado izquierdo. Si la hernia diafragmática se diagnostica en una etapa temprana de la gestación (24 a 28 semanas), se puede considerar la opción de la corrección quirúrgica intraútero.¹³

Según la literatura médica la incidencia general para los defectos genitourinarios diagnosticados prenatalmente se estima entre un 2 y un 9 %, con una proporción varón / hembra de 2:1.¹² En nuestro estudio representaron el 20 % del total, y en todos los casos el diagnóstico se realizó prenatalmente. Se plantea que la MC más comúnmente reportada en el pesquiasaje sonográfico prenatal es la agenesia renal bilateral, con una incidencia de 1 por cada 3 000 nacimientos y 1 cada 240 abortos; sin embargo, en nuestro estudio el 80 % de ellas correspondieron a hidronefrosis, y sólo un caso a agenesia renal, la que tiene una alta asociación con otras MC, entre las más frecuentes las del aparato genital, corazón, columna y ano imperforado.¹²

La frecuencia de cardiopatías congénitas (CC) se ha estimado en alrededor de un 5 %, con un rango de 3,1 % a un 8 %, aunque con el desarrollo de nuevas tecnologías, se ha producido un aparente incremento de la frecuencia de CC.¹⁴

En estudio de CC realizado para evaluar la hipótesis que el genoma en la trisomía 21 más la exposición a factores ambientales en mujeres, durante etapas precoces del embarazo, podrían incrementar el riesgo de MC en niños con síndrome Down, se concluyó que los siguientes factores de riesgo se asociaron con un riesgo incrementado para CC en estos pacientes: consanguinidad parental, consumo de antibióticos durante el embarazo, uso de tabletas anticonceptivas y diabetes mellitus en las madres.¹⁵

En nuestro estudio sólo una mujer con descendencia afectada por CC (33.3 %) refirió consumo de antibióticos, en este caso azitromicina, indicado para el tratamiento de una sepsis vaginal en el primer trimestre del embarazo, medicamento este considerado como de bajo riesgo teratogénico,¹⁰ y en ningún caso se precisó consanguinidad parental. El principal factor de riesgo en las mujeres de nuestro estudio fue el antecedente familiar de CC, referido en el 66.6 % de las mujeres.

En estudio realizado en Londres para evaluar el patrón de recurrencia de CC en 6 640 mujeres evaluadas, se observó un promedio de 2.7 % de recurrencia, con una amplia variación en dependencia del tipo de CC, así fue particularmente elevado para el defecto aurículoventricular aislado (80 %) y el defecto de lateralidad (64 %), un hallazgo interesante resultó ser la evidencia de que el antecedente de CC menores no excluía la recurrencia de CC más severas.¹⁶

La gestación en mujeres de avanzada edad se asocia a un mayor riesgo de tener un hijo con síndrome Down u otros síndromes con trisomías autosómicas.¹ En nuestro estudio predominaron las mujeres con edad óptima para la gestación (88 %), lo que descartaría las genopatías por avanzada edad materna, sólo 3 mujeres (12 %) tuvieron su embarazo después de los 35 años de edad, ninguna de ellas tuvo descendencia con aberraciones cromosómicas. El caso de 36 años de edad decidió no continuar la gestación por diagnóstico prenatal de una hidronefrosis congénita bilateral y las 2 mujeres con 37 años en el momento de la gestación, tuvieron un recién nacido con una CC y una hidrocefalia, respectivamente.

De igual forma, en estudio realizado en México, la edad media de las mujeres con hijos con MC fue de 29.6 años, sin existir diferencias significativas entre la edad de las madres de ambos grupos de estudio.¹⁷

No existe un criterio estándar para determinar a partir de qué edad se deberían ofrecer las técnicas de DPC para analizar los cromosomas fetales. La mayoría de los centros ofrecen esta posibilidad a mujeres a partir de los 37 años de edad y la opción se discute con mujeres a partir de 35 años.¹ En nuestro país esta posibilidad se brinda a las mujeres a partir de los 38 años de edad, por lo que no fue ofrecida a ninguna de las mujeres de nuestro estudio. Solo una mujer (4 %) tuvo un hijo con una aberración cromosómica numérica (trisomía 13), con 18 años de edad en el momento de su gestación, historia de un hermano con CC y antecedentes de amenaza de aborto durante la gestación, a la que se le realizó estudio ecocardiográfico de tercer nivel, pero no se le ofreció la posibilidad de DPC.

La ecografía fetal es una técnica útil en el diagnóstico prenatal de MC, en muchos países es una práctica estándar ofrecer una ecografía detallada para MC a todas las mujeres embarazadas a las 18 semanas de gestación.¹ En nuestro país se indica entre las 22 y 23 semanas de embarazo y permite el diagnóstico de MC fetales del SNC, renales, digestivas, cardiovasculares y osteomioarticulares.⁹

La efectividad de este proceder diagnóstico en las mujeres estudiadas fue de un 88 %, mientras que asociado a la cuantificación de AFP SM su efectividad resultó de un 100 % en el diagnóstico de DPA y DTN. Si bien la cuantificación de AFP SM no tiene una sensibilidad ni una especificidad del 100 %, este pesquiasaje prenatal ha sido ampliamente implementado, y es el factor principal que ha propiciado una disminución importante en la incidencia de MC abiertas, como los DTN.¹

Se han realizado múltiples estudios para evaluar la efectividad del USO en el diagnóstico de MC en embarazadas, y todos coinciden en darle gran valor a la habilidad y la experiencia del ultrasonidista. En un estudio retrospectivo realizado en Viena, se demostró el impacto de la experiencia de este especialista en la variación del promedio de detección de MC entre los diferentes centros con niveles diferentes de habilidades y experiencias, así al ser realizado por obstetras privados la efectividad fue de solo un 22 %, 40 % cuando se realizó en hospitales generales, y de un 90 % de efectividad para los USO realizados por expertos en imagenología fetal.¹⁸

El factor de riesgo que con mayor frecuencia se asoció a MC fueron los antecedentes familiares de MC. Sobre la base de exhaustivos estudios familiares, ha sido posible calcular el riesgo empírico de recurrencia para lagunas MC, que puede alcanzar de un 4 % a un 5 %, y se incrementa según la severidad o número de familiares afectados.¹

Las mujeres con antecedentes familiares de MC en nuestro estudio, tuvieron un riesgo 9 veces mayor de tener descendencia afectada que aquellas sin ese antecedente. Resultados similares a los obtenidos por *Almaguer* y otros,¹¹ donde el riesgo para las mujeres con ese antecedente familiar fue 11 veces superior.

Los valores de frecuencia de familiares de primer grado con algún tipo de MC (22 % de los casos) indican, para estas mujeres, un incremento del riesgo de recurrencia, al existir

una mayor predisposición genética en esas familias a presentar determinada MC bajo condiciones ambientales adversas.

Los defectos de un único gen también pueden expresarse en familiares de primer grado, sobre todo aquellos defectos que se expresan con una gran variación o rango de severidad clínica.¹⁹ En 2 de las mujeres (50 %) con descendencia afectada de hidrocefalia se precisaron antecedentes familiares de esta MC. Se observó asimismo una mayor incidencia en varones que en hembras. Este predominio de varones es observado en todos los estudios de hidrocefalia de causa monogénica, con herencia recesiva ligada al cromosoma X.¹²

La presencia de hábitos tóxicos en las mujeres de nuestro estudio fue igualmente un importante factor de riesgo asociado a las MC en su descendencia, con un riesgo 5,4 veces mayor que las mujeres que no estuvieron expuestas. El consumo de café tuvo una alta frecuencia en ambos grupos de mujeres, no así la combinación de más un de hábito tóxico; la ingestión de bebidas alcohólicas fue referida en el 12 % de las mujeres con descendencia afectada, y en todos los casos asociada al menos con otro hábito tóxico.

Aunque es poco probable que el café sea teratogénico en humanos, su contenido en cafeína puede producir alteraciones del ritmo cardíaco, tanto materno como fetal. El tabaco, además de sus efectos adversos sobre el crecimiento y desarrollo fetal, es considerado un posible factor de riesgo para determinadas MC.¹²

Una de cada 8 mujeres ingirió bebidas alcohólicas durante la gestación y una de cada 4 era fumadora. Las mujeres que consumen alcohol durante el embarazo pueden tener descendencia con defectos cardíacos, microcefalia y rasgos faciales característicos del síndrome fetal alcohólico;¹ sin embargo, no toda mujer que consuma bebidas alcohólicas durante su embarazo tiene un hijo con huellas de defectos congénitos específicos, visibles al nacimiento. Esto se debe a varios factores como son la dosis consumida, el tiempo que se mantuvo en el consumo, el periodo crítico de organogénesis durante la etapa de desarrollo embrionario y la susceptibilidad genética de la mujer y del feto. Es por ello que se plantea que consumir apenas un trago pudiera dejar una huella lamentable en el desarrollo embriofetal, además en la función del SNC en etapas más tardías de la vida, los daños de las funciones neuronales pueden ser subclínicos y evidenciarse con posterioridad con manifestaciones como el retraso mental de diversa gradación en cuanto a su severidad clínica.^{1,2,10,20}

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. Estudios detallados de embriones productos de abortos espontáneos han revelado la presencia de MC en el 50 % - 85 % de los casos. Las aberraciones cromosómicas se encuentran en el 50 % al 60 % de los casos.¹ Las MC se reconocen también como importante causa de parto pretérmino.⁹

En el 28 % de las mujeres con descendencia afectada se recogieron antecedentes de amenaza de aborto, resultados similares a los encontrados en otros estudios sobre el tema realizados en nuestro país y en el extranjero, donde se plantea que en estos casos la relación causa-efecto puede ser a la inversa, y coinciden en señalar que el cigoto

estructuralmente deforme se implanta de forma defectuosa y en muchas ocasiones es expulsado,^{11,16} o nacen pretérmino y bajo peso.^{7,9}

A diferencia de lo informado por muchos investigadores,^{1,3,15,17,19,21,22} en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre la presencia de MC en la descendencia y el consumo de medicamentos en las mujeres embarazadas, la exposición al calor o a los rayos X, ni se comprobó la presencia de consanguinidad parental en ninguna de ellas.

Según estudios realizados, la mujer consume entre 4 y 10 drogas distintas durante el embarazo, con el resultado de que hoy el feto presenta tanto riesgo por el uso de medicamentos bien intencionados, como por complicaciones que pueden ocurrir durante el embarazo y/o trabajo de parto.¹⁰

En nuestro estudio 2 mujeres (8 %) con antecedentes de descendencia con MC refirieron ingestión de medicamentos con algún riesgo teratogénico, fenobarbital y kanamicina respectivamente, ambos con categoría de riesgo D.¹⁰ En el primer caso en una mujer con historia de interrupción de la gestación por diagnóstico prenatal de un DTN, y en el otro una mujer con hijo afectado de una CC compleja. En este último caso, aunque el mayor riesgo para los medicamentos de este grupo farmacológico es para las alteraciones renales y auditivas, es oportuno señalar que este medicamento fue prescrito ante la presencia de una sepsis urinaria en la embarazada, que provocó fiebre de hasta 38.5 °C por más de 3 días. La fiebre durante el primer trimestre de la gestación se asoció con un riesgo incrementado de MC gastrointestinales en niños con síndrome Down en estudio realizado en Egipto.¹⁵ Se ha sugerido además que la hipertermia prolongada durante los primeros estadios de la gestación puede originar microcefalia, microftalmía, así como defectos de migración neuronal y retraso mental.^{1,2} Sin embargo, Judge y otros no encontraron riesgo incrementado de CC en mujeres con antecedentes de exposición al calor extremo en etapas precoces del embarazo, incluidos baños calientes y saunas, concluyendo que si estos factores tenían un efecto adverso sobre el feto, raramente producían CC.²¹

En la actualidad aún no es posible establecer una causa concreta en más de la mitad de los casos con MC.¹ Confiamos en que las técnicas de Genética molecular puedan dar respuesta a muchos de los aspectos aún no resueltos implicados en las MC, mientras, la identificación de factores de riesgo ambientales asociados a estas brinda muchos beneficios en cuanto a su prevención y control.⁹

En estudio realizado en Omán se concluyó que el 40 % de todas las MC letales tenían opciones potenciales de prevención.²² Muchos investigadores recomiendan a las mujeres no fumar ni ingerir bebidas alcohólicas durante la gestación, alimentarse bien, e informan que comer verduras frescas que contienen ácido fólico puede prevenir algunos de estos defectos.^{20,23}

Podemos concluir que las MC mayores que con mayor frecuencia incidieron en el municipio de Ranchuelo en el período estudiado fueron las del SNC, digestivo y genitourinario. La efectividad del USO en el diagnóstico prenatal de MC fue de 88 % y al combinarse con la cuantificación de AFP SM fue de un 100 % para el diagnóstico de las MC abiertas de pared abdominal y del SNC. Los factores de riesgo que se asociaron

a las MC fueron los antecedentes familiares de MC, los hábitos tóxicos y los antecedentes de amenaza de aborto.

RECOMENDACIONES

Existen posibilidades de que toda mujer pueda reducir los riesgos de MC y mejorar sus posibilidades de tener una descendencia saludable, para ello debe:

- Planificar su embarazo.
- Ingerir un suplemento diario de 400 microgramos de ácido fólico (presente en casi todos los suplementos vitamínicos) antes de salir embarazada, así como consumir una dieta rica en folatos; como los vegetales de hojas verdes y los granos.
- Acudir precozmente a la consulta de captación de riesgo genético, donde le orientarán la conducta a seguir según su riesgo particular.
- No fumar, ni beber ningún tipo de bebida alcohólica, ni tomar medicamentos que no le hayan sido prescritos por un facultativo, durante el embarazo.
- Para aquellas mujeres consideradas como de alto riesgo de tener un hijo con DTN (antecedentes de hijo previo afectado, mujeres tratadas con anticonvulsivantes, mujeres diabéticas insulino-dependientes, obesidad, etc.) se recomienda la ingestión de 4 miligramos diarios de ácido fólico desde al menos un mes antes de la concepción y hasta la semana 12 del embarazo.²³

SUMMARY

Behavior of some risk factors for major congenital malformations in Ranchuelo municipality

Congenital malformation is defined as the defects having an important functional or aesthetic compromise for the individual's life, so they have medical consequences, require early attention, sometimes of emergency and, therefore, they also have a psychosocial impact. An analytical case-control study was conducted aimed at classifying the major congenital malformations influencing on children or fetal mortality in Ranchuelo municipality from January 1999 to December 2003 to determine the effectivity of the different prenatal diagnostic methods and to identify the risk factors associated with them. The working universe was composed of 25 cases (21 women with history of abortion due to genetic cause and 4 with previous history of at least a dead child as a result of congenital malformations). The same number of controls was selected. The malformations affecting the most were those of the nervous, digestive and genitourinary system. The efficacy of ultrasound in the prenatal diagnosis was 88 %, and when it was combined with the quantification of alpha fetoprotein in maternal serum it was 100 % for the diagnosis of the open congenital defects. The risk factors associated with malformations were previous family history of these defects, the toxic habits and the antecedents of threatened abortion with an attributable risk of 0.46, 0.37 and 0.32, respectively. Recommendations were made.

Key words: Abnormalities/epidemiology, risk factors, case-control study.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mueller RF, Young ID. Genética y anomalías congénitas. En: Emery's Genética Médica. Madrid: Marbán; 2001.p.223-34.
2. Nussbaum RL, Mc Innes RR, Huntington FW. Genetics aspects of development. In: Thompson & Thompson's Genetics in Medicine. Philadelphia: Saunders; 2001.p.355-58.
3. Aguila RA, Nazer HJ, Cifuentes OL, Mella AP, DE la Barra HP, Gutiérrez H. Prevalencia de malformaciones congénitas al nacer y factores asociados en Isla de Pascua. Rev Méd Chile 2000;128(2):21-8.
4. Boletín Informativo de Fármaco vigilancia 15.2003. URL disponible en: www.cfnavarra.es/BIF/boletines/15/1503.htm
5. Malformaciones congénitas.2004. URL disponible en: www.comtf.es/doc/Pediatras%20alcohol%20feto.htm
6. Las malformaciones congénitas primera causa de muerte neonatal.2002. URL disponible en: www.diariomedico.com/pediatrica/n250901.htm
7. Bolk A, Ricker RS, Kirby RS. Case fatality among infants with congenital malformations by lethality. Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol 2004;70(9):597-602.
8. Taboada N, Lardoezt R. Criterios para el diagnóstico clínico de algunos síndromes genéticos. Rev Cubana Pediatr 2003;75(1).
9. Oliva JA. Temas de Obstetricia y Ginecología. URL disponible en: <http://bvs.sld.cu/libros/obstetricia/>
10. Taboada N, Lardoezt R, Quintero K, Torres Y. Teratogenicidad embriofetal inducida por medicamentos. Rev Cubana Obstet Ginecol 2004;30(1).
11. Almaguer SP, Fonseca HM, Romeo EM, Corona ML. Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas en la barriada de "San Lázaro". Rev Cubana Pediatr 2002;74(1):44-9.
12. Bianchi DN, Crombleholme TM, D'Alton ME. Fetology.Diagnosis & Management of the fetal patient. New York: Mc Graw Hill; 2000
13. Hernia diafragmática. URL disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001135.htm>
14. Bosi G, Garani G, Scorrano M, Calzolari E. Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry. J Pediatr 2003;142(6):690-8.
15. Mokhtar MM, Abdel-Fattah M. Major birth defects among infants with Down syndrome in Alexandria , Egypt (1995-2000): Trends and Risk factors. East Mediterr Health J. 2001 May;7(3):441-51.
16. Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart diseases: an analysis of 6640 consecutive pregnancies evaluated by detailed echocardiography. J Am Coll Card 2003;42(5):923-9.
17. Rivas SF, Fernández AR. Riesgo para malformaciones congénitas en mujeres gestantes expuestas a plaguicidas en el estado de Nayarit, México. Ginecol Obstet Mex 2002;70(11):538-44.
18. Bernaschek G, Stuempflen I, Deutinger J. The influence of the experience of the investigators on the rate of sonographic diagnosis of fetal malformations in Viena. Prenat Diag 1996;16:807-11.
19. Colectivo de Autores. Por la vida. Estudio psicosocial de las personas con discapacidades y estudio psicopedagógico, social y clínico genético de las personas con retraso mental en Cuba. Ciudad de La Habana : ed. Abril.2003.
20. Prevención de Malformaciones Congénitas. URL disponible en: <http://www.cermi.es/graficos/preven-mc.asp>

21. Judge CM, Chasan- Taber L, Gensburg L, Nasca PC, Marshall EG. Physical exposures during pregnancy and congenital cardiovascular malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18(5):352-60.
22. Swardekar KP. Genetic analysis of lethal congenital malformations causing perinatal mortality at Nisswa Hospital, Oman. *Clin Genet* 2004;66(3):239-43.
23. Ácido fólico en la prevención de defectos del tubo neural. URL disponible en: <http://dxprenatal.sld.cu/article.php?sid=20>

Recibido: 20 de diciembre de 2005. Aprobado: 1ero de febrero de 2006.

Dr. *Noel Taboada Lugo*. Centro Provincial de Genética Médicas, Hospital Pediátrico "José Luis Miranda, Villa, Cuba.

¹Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Genética Clínica. Centro Provincial de Genética Médica..Villa Clara.

²Especialista de I Grado en MGI. Master en Asesoramiento Genético. Centro para el Desarrollo de la Genética Comunitaria.

³Enfermera del Programa de Genética.

⁴Defectóloga Comunitaria.