

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
UNAN – LEON  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**Informe final**

**Tesis para optar al título de doctor en medicina y cirugía**

**TEMA:**

**Malformaciones congénitas más frecuentes en los recién nacidos del “Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello” y factores de riesgo de las mismas en el período de Enero 2010 a Enero 2012.**

**AUTORES:**

**Cindy Raquel Rodríguez Berrios  
Jaime Daniel Olla Osejo**

**TUTOR:**

**Dra. Dania María Pastora Bucardo, MD, Pediatra, MSc. EMS  
Profesor Titular de Pediatría  
Coordinadora Sistema de Vigilancia de Defectos Congénitos**

**¡A la libertad por la Universidad!**



ÍNDICE

<b>Contenido</b>	<b>No. De Página</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>3</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>6</b>
<b>Planteamiento del problema</b> .....	<b>7</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>8</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>9</b>
<b>Marco teórico</b> .....	<b>10</b>
<b>Diseño metodológico</b> .....	<b>41</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>45</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>47</b>
<b>Conclusión</b> .....	<b>49</b>
<b>Recomendaciones</b> .....	<b>50</b>
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	<b>51</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>54</b>



## INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas son defectos estructurales ocasionados por un trastorno del desarrollo embrionario durante los primeros tres meses de vida intrauterina, período durante el cual ocurre la morfogénesis. Las malformaciones se dividen en mayores y menores. Las primeras representan un peligro para la vida del paciente, requieren tratamiento quirúrgico o estético, las segundas son pequeños defectos morfológicos que no tienen repercusiones serias para la vida del paciente desde el punto de vista médico, quirúrgico o estético; su valor reside en que sirven como indicador para la búsqueda de malformaciones mayores y síndromes que se puedan diagnosticar desde el nacimiento. <sup>(1,2, 3,4)</sup>

Las malformaciones congénitas (MFC) han adquirido una mayor importancia relativa dentro de las patologías del recién nacido que requieren hospitalización en una Unidad de Cuidados Especiales. Actualmente se han convertido en la principal causa de muerte neonatal. Se estima que alrededor del 10% de las malformaciones congénitas dependen de factores ambientales, otro 10% de factores genéticos y cromosómicos y el 80% restante sea causado por interacción compleja de diversos factores genéticos y ambientales. <sup>(5)</sup>

Dentro de los factores de riesgo que mayor significancia estadística representan en la aparición de MFC se mencionan: los antecedentes familiares de MFC, consumo de medicamentos teratogénicos durante el embarazo principalmente durante el primer trimestre, edad materna mayor de 35 años y menor de 19 años, raza negra, consanguinidad, enfermedades maternas como: diabetes mellitus, (DM) toxoplasmosis, fenilcetonuria, citomegalovirus, rubeola, carencias nutricionales, así como también exposición a rayos X y plaguicidas. Dos o más de estos factores de riesgo asociados en la madre son altamente potenciales para producir MFC en el feto. Es sabido que los defectos congénitos son mucho más frecuentes en los mortinatos, su diagnóstico antenatal permite un nacimiento electivo, donde muchos de estos niños nacen ahora vivos e ingresan a las Unidades Neonatales. <sup>(5)</sup>

Los controles prenatales, efectuados en forma normada, por personal profesional desde el inicio de la gestación han permitido pesquisar patologías maternas, agudas o crónicas, que al ser



tratadas oportunamente, evitan el compromiso del embrión y del feto. Por lo tanto, numerosas patologías del feto y del recién nacido dependientes de patologías maternas pueden prevenirse, de manera que las malformaciones congénitas han emergido como una de las más importantes y frecuentes patologías en el período neonatal. <sup>(6)</sup>

El diagnóstico prenatal de defectos congénitos estructurales, ha permitido el manejo adecuado del embarazo, posibilitando que muchas de estas patologías, que antiguamente desencadenaban muerte fetal o neonatal precoz, sean referidas a centros especializados mejorando su sobrevivencia en Unidades de Cuidados Especiales Neonatales. <sup>(5)</sup>



## ANTECEDENTES

Muchos son los países que se han interesado a realizar estudios sobre la asociación de factores de riesgo y MFC de los cuales han derivado ciertas organizaciones con el fin de ayudar a disminuir la incidencia de tales defectos congénitos e influir en el comportamiento de los factores de riesgo que se asocian a éstos, entre estas instancia podemos mencionar: El Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) el cual es un programa de investigación clínica y epidemiológica de las anomalías del desarrollo que opera con nacimientos hospitalarios en países latinoamericanos, fue programado como investigación de factores de riesgo en la causalidad de las malformaciones, con metodología caso-control y con una complejidad operativa que fue aumentando con el pasar de los años. La cobertura de la población es de 200.000 nacimientos por año, durante un periodo de estudio de 34 años. <sup>(6)</sup>

Se han realizado otros estudios con la misma finalidad como: El Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), el cual se lleva a cabo en 17 autonomías en 128 hospitales de España desde 1976, con objetivos similares a los establecidos en ECLAMC con la diferencia de la aprobación de las interrupciones voluntarias del embarazo, la cobertura de la población española es de 95.928 nacimientos por año. Otro de éstos, es el estudio europeo: The European Registration of Congenital Anomalies, (EUROCAT), fue diseñado como una base de datos para la investigación de las posibles causas de malformaciones y con el propósito de realizar prevención primaria; opera con la modalidad de serie de casos en 17 países en 39 centros desde 1979. La cobertura de la población europea es de 430.000 nacimientos por año. <sup>(5,6)</sup>

La incidencia mundial de defectos congénitos al nacimiento, oscila entre 25 y 62/1000 recién nacidos. Al menos 53 por 1000 individuos nacidos vivos tienen una enfermedad con un importante componente genético que se manifiesta antes de los 25 años de edad. La incidencia de desórdenes congénitos severos que pueden causar la muerte prematura o enfermedades crónicas a lo largo de la vida es de 43/1000 recién nacidos. En los países desarrollados, más del 30% de las muertes en edad pediátrica son debidas a enfermedades genéticas. <sup>(5,7)</sup>



La incidencia total de Malformaciones Congénitas en cualquier región es de 3 por 100 nacimientos. Las Malformaciones Congénitas simples constituyen un 80% y las múltiples un 20%. El sistema osteomuscular parece ser el más afectado (32.6% -45%). <sup>(1,3,4)</sup>

Otro estudio realizado en Chile en el Hospital Universitario San Ignacio en el año 2001 avalado por el ECLAMC, donde se estudiaron los factores asociados a MFC se encontró que de 2026 nacimientos 87 fueron los niños afectados con algún tipo de MFC y de estos últimos, 24 fueron mortinatos. Dentro de los factores de riesgo encontrados se mencionan el uso de medicamentos teratogénicos, las infecciones durante el embarazo como vaginosis, infecciones de vías urinarias y preeclampsia grave, enfermedades crónicas como asma y migraña. Dentro de los factores físicos se encontró la exposición a rayos X. <sup>(5)</sup>

Datos no similares se encontraron en otro estudio realizado en Cuba, en la barriada de San Lázaro, por especialistas del Policlínico “Octavio de la Concepción y de la Pedraja Cienfuegos”, evaluando el comportamiento de algunos factores de riesgo para MFC, en el cual se evaluó el OR, presentando significancia estadística: los antecedentes familiares de MFC, peso no adecuado según la normativa, los traumatismos en el embarazo y el consumo de medicamentos teratogénicos. También se encontraron otros factores de riesgo, sin embargo no son estadísticamente significativos de acuerdo al estudio entre los cuales se encuentran: multiparidad, abortos espontáneos, infecciones, anemia, amenaza de aborto, ingesta de alcohol, café y exposición al tabaco. De acuerdo a las MFC en cuanto a sistemas y aparatos afectados con mayor frecuencia se citan: sistema osteomuscular, sistema nervioso central, aparato digestivo, aparato cardiovascular, aparato genitourinario, ocular y auditivo. <sup>(8)</sup>

En nuestro país en Diciembre de 1,986 se realizó un estudio retrospectivo en el HEODRA, en la ciudad de León, encontrando una incidencia de 0.25%, siendo la hidrocefalia la principal MFC reportada. <sup>(9)</sup>

En 1995 en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello (HEODRA) se estudió el tema, en el cual se valoraba la caracterización de las Malformaciones Congénitas en niños nacidos vivos en el HEODRA encontrando que las MFC mas frecuentes eran: labio leporino, paladar hendido y síndrome de Down y afectaciones del SNC. <sup>(10)</sup>



En otro estudio realizado en el HEODRA, durante el periodo de mayo del 2006 al 2008 sobre los factores de riesgo asociados a la presencia de MFC en niños nacidos en el HEODRA, se encontraron que los principales factores asociados a MFC en la población a estudio fueron los siguientes: patologías durante la gestación con un 68.8%, uso de medicamentos con 34.5% y exposición a plaguicidas con 2.1% y los sistemas más afectados por las MFC fueron: el SNC 20.7%, el sistema musculoesquelético 16.2% y el sistema cardiovascular 13.5%. <sup>(11)</sup>

Es probable que del 2 al 3% de los nacidos vivos presenten al nacer una o más malformaciones congénitas importantes y que al final del primer año esta cifra se duplique con el descubrimiento de malformaciones que pasaron inadvertidas en el neonato. Por tanto se debe tener en cuenta siempre la relevancia de detección temprana de ciertos factores que pueden afectar tanto a la madre como al desarrollo de sus hijos. <sup>(1, 6,7)</sup>



## **JUSTIFICACIÓN**

Las malformaciones congénitas (MFC) constituyen actualmente, la segunda causa de muerte en el primer año de vida, lo que las transforma en un problema de salud pública. En el HEODRA no se han realizado estudios de causalidad, por tanto reconocer el problema de salud que esto implica, junto con el impacto que tendría la identificación de factores de riesgo asociados a MFC, repercutirán favorablemente en la adecuación de políticas de salud y la organización de servicios de genética clínica en nuestro país.

Por tal razón, consideramos necesario realizar este estudio sobre los factores de riesgo que se encuentran en madres con hijos con malformaciones congénitas y a través de los conocimientos generados brindar la oportunidad de establecer un programa que de respuesta a las necesidades de la pareja y familia y facilitar una atención multidisciplinaria e integral al problema, así como también elaborar un plan de intervención que permita la prevención de los factores de riesgo que inciden en MFC.





## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las MFC son causa de mortalidad neonatal así como de morbilidad, ya que originan altos costos de atención al sistema de salud y discapacidad en aquellos que las presentan. Hasta la fecha se desconocen los factores de riesgo involucrados en nuestro medio por lo que se realizará un estudio a cerca de:

¿Cuáles son las malformaciones congénitas más frecuentes en recién nacidos del “Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello” y cuales son los factores de riesgo materno-fetal para presentar malformaciones congénitas en el período de Enero 2010 a Enero2012?



## HIPÓTESIS

Los recién nacidos de madres que durante la embriogénesis han estado expuestas a alguno de los factores que a continuación se mencionan tienen mayor probabilidad de presentar malformaciones congénitas, que las no expuestas:

- Ingesta de fármacos tales como: antipsicóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, tratamientos hormonales como progestágenos.
- Consumo de tabaco, alcohol y otras drogas.
- Exposición a plaguicidas.
- Patologías crónicas como: diabetes mellitus.
- Infecciones causadas por virus tales como: rubeola, citomegalovirus, sarampión, virus herpes simple, parotiditis, poliomielitis, varicela, virus coxsackie, h. influenzae. Infecciones por protozoarios como: toxoplasmosis e infecciones por bacterias como la sífilis.
- La no ingesta de ácido fólico en el periodo preconcepcional.
- Radiaciones ionizantes como radiografías.
- Edad materna en rangos extremos.
- Mujeres de raza negra.
- Antecedentes familiares de MFC.
- Consanguinidad de la pareja.



## **OBJETIVOS**

### **General:**

Identificar las malformaciones congénitas más frecuentes en los recién nacidos del “Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello” y determinar los factores de riesgo de las mismas en el período de Enero 2010 a Enero 2012.

### **Específicos:**

1. Describir las malformaciones congénitas más frecuentes por órganos y sistemas según CIE-10.
2. Mencionar los factores físicos, químicos y biológicos a los que están expuestas las madres de recién nacidos incluidos en el estudio.



## MARCO TEÓRICO

Las MFC son hoy en día un reto más de salud para la comunidad médica, ya que éstas se presentan cada vez con mayor frecuencia, debido a la asociación de múltiples factores genéticos y ambientales a los que está expuesta la población en general. Según datos a nivel mundial de cada 1000 nacimientos 62 son los afectados por estas anomalías. <sup>(1,4)</sup>

Las MFC, además de ser responsables de más del 20 % de las muertes en el período de 0 a 4 años, dejan secuelas como invalidez o anormalidad mental o sensorial, con la consiguiente repercusión emocional y económica sobre la familia y la sociedad. De ahí la importancia de identificar los factores de riesgo que afectan a nuestra población en general, así como de orientar de forma correcta la aplicación del diagnóstico prenatal. En lo cual debemos centrar mayor importancia para tratar eficaz y oportunamente este tipo de problema de salud. <sup>(12, 13)</sup>

Las malformaciones congénitas se definen como defectos estructurales macroscópicos o defectos morfológicos intrínsecos producidos durante el proceso de la organogénesis y que se presentan en el momento del nacimiento, estos son causados por la interacción de ciertos factores genéticos o ambientales o ambos asociados a la vez. Las enfermedades genéticas son todas aquellas desviaciones del estado de salud en las que intervienen, en mayor o menor medida, anomalías de la constitución genética. <sup>(14,15, 16)</sup>

El término teratología proviene del griego teratos que significa monstruo, es el estudio de los defectos de nacimiento y sus causas e incluye investigaciones relacionadas con anomalías estructurales tanto como de la conducta. Teratógenos son factores que ocasionan esas anormalidades. El término congénito, significa presente al nacimiento, independientemente de la causa que puede ser genética, ambiental o mixta y de la capacidad de detección en el recién nacido. <sup>(14,15, 16)</sup>



Se entiende como deformidad al estado de distorsión, desfiguración o malformación que puede afectar al cuerpo en general o alguna de las partes y que se debe a una enfermedad, lesión o defecto congénito. <sup>(14,15)</sup>

Las malformaciones se dividen en:

**Mayores:** Representan un peligro para la vida del paciente, requieren tratamiento quirúrgico o estético. <sup>(14,15, 17)</sup>

**Menores:** Son pequeños defectos morfológicos que no tienen repercusiones serias para la vida del paciente desde el punto de vista médico, quirúrgico o estético; su valor reside en que sirven como indicador para la búsqueda de malformaciones mayores y síndromes que se puedan diagnosticar desde el nacimiento. <sup>(14,15, 17)</sup>

Todas las MFC tienen su origen durante la embriogénesis durante la división celular de los cromosomas, de aquí se derivan los defectos cromosómicos los cuales se agrupan en anomalías cromosómicas numéricas y estructurales. <sup>(14,15, 17)</sup>

Las anomalías cromosómicas están presentes en 1/150 recién nacidos vivos y en aproximadamente 5% de los mortinatos. El desbalance cromosómico por lo general es incompatible con la vida, por lo que puede observarse en 50% y 20% de los abortos espontáneos del primer trimestre y pérdidas fetales del segundo trimestre respectivamente. <sup>(14,15, 18)</sup>

Un error en la separación de los cromosomas o bien su ruptura accidental durante la meiosis, originará gametos cromosómicamente anormales. Éstos a su vez producirán células o cigotos cromosómicamente desbalanceados que al multiplicarse por mitosis formarán individuos en los cuales la anormalidad cromosómica estará presente en todas sus células (línea pura). <sup>(14,15, 17)</sup>

Si el error es poscigótico el individuo portará el desbalance en aquellas líneas derivadas de las células donde se produjo la alteración. De esta forma pueden constituirse dos o más líneas celulares en un solo individuo. A este fenómeno se le denomina mosaicismo cromosómico y por lo común posee expresión clínica más leve. <sup>(14,15, 17)</sup>

**Cromosomopatías numéricas:** Implican la ganancia o pérdida de un cromosoma completo, son conocidas como aneuploidías. Son las alteraciones cromosómicas más frecuentes y se reconocen



en el 4% de las concepciones, la mayoría no son viables, solo se observan en el 0.4% de los recién nacidos. (14, 15,17, 18)

Su causa más común es la no disyunción de los cromosomas homólogos en meiosis. Los gametos así formados tendrán un cromosoma de más o de menos y darán lugar a concepciones con trisomía (47 cromosomas) o monosomía (45 cromosomas). Así mismo se pueden formar poliploidías sin embargo éstas en su mayoría se abortan espontáneamente. (14, 15,17, 18)

**Cromosomopatías estructurales:** Se producen por lo común por ruptura cromosómica, la alteración involucra a un segmento cromosómico. Si la cantidad total de material cromosómico no se altera, el rearrreglo será balanceado. Si la falla implica pérdida o ganancia de material se producirá un rearrreglo desbalanceado. (14, 15,17, 18)

De forma general las malformaciones congénitas obedecen a 2 grandes causas: factores genéticos y factores ambientales. Aunque el 40 % de las malformaciones es de causa desconocida, en la mayoría de los casos se acepta la interacción entre factores hereditarios y ambientales (herencia multifactorial). (14, 15,17, 18)

### **Factores de riesgo maternos de las malformaciones congénitas.**

Los factores de riesgo asociados a MFC son todas aquellas condiciones que se presentan en la madre durante los primeros tres meses del embarazo, momento en el cual se lleva a cabo lo organogénesis, que conllevan a producir estas anomalías. Los factores de riesgo para malformaciones congénitas los podemos agrupar en dos grandes grupos: genéticos y ambientales, estos últimos a su vez se clasifican en químicos, biológicos y físicos. (14, 15,17, 19, 20)

### **I Genéticos:**

**a) Antecedentes familiares:** Este es el factor más importante de los defectos del tubo neural, el riesgo en un familiar en primer grado es de alrededor de 2 a 3%. El nivel de riesgo se relaciona en forma directa con el número de familiares afectados y con el grado de parentesco con el feto. (14, 15,17, 19, 20)



**b) Edad materna mayor de 35 años:** conlleva al riesgo durante el segundo trimestre de llevar un feto con síndrome de Down se da 1 en 250 y el riesgo de cualquier aneuploidía numérica es de 1 en 132. Estas cifras son más elevadas que el riesgo a término, debido a que una gran proporción de los embarazos aneuploides se pierden espontáneamente antes del término. El riesgo a término es de 1 en 384 para el Síndrome de Down y de 1 en 204 para todas las aneuploidías numéricas. (14, 15,17, 19, 20)

**c) Raza negra:** algunos grupos étnicos presentan riesgo más elevado que la población general de padecer algunas enfermedades tal es el caso de la descendencia africana, mediterránea, caribeña o de oriente medio, existen varias mutaciones de la hemoglobina con significación clínica que son más prevalentes en los pacientes de éstas regiones del mundo. (14, 15,17, 19, 20)

**d) Consanguinidad:** se considera que dos personas son consanguíneas cuando comparten por lo menos un antepasado. Suele referirse al parentesco en tercer grado entre familiares como primos hermanos, tíos o tías, sobrinos o sobrinas, o personas relacionadas más lejanamente. Las uniones consanguíneas presentan un riesgo más elevado de producir niños con anomalías genéticas, en especial, enfermedades autosómicas recesivas o multifactoriales. Ésto se debe a que los compañeros sexuales consanguíneos tienen más probabilidades de compartir genes deletéreos. (14, 15,17, 19, 20)

**II. Ambientales:** Hay tres clases de factores ambientales que pueden causar malformaciones: químicos, biológicos y físicos: (14, 15,17, 19, 20)

**1. Factores químicos:** En este grupo se encuentran todos los fármacos que tienen efecto teratogénico, así como también la exposición a plaguicidas, uso de drogas, consumo de alcohol y tabaco. (14, 15,17, 19, 20)

Es importante conocer el momento del desarrollo en que se produce la exposición para poder determinar los posibles efectos sobre el feto ya que dependiendo de la etapa del desarrollo en que el medicamento actúe el resultado será diferente aún para un mismo medicamento. (14, 15,17, 19, 20)

Tradicionalmente se difieren 3 fases:



**Fase preembrionaria:** (De 0 a 14 días después de la concepción). El efecto suele ser de «todo o nada». El daño puede ser tan grave que afectara a algunas células indiferenciadas, las que pueden ser compensadas con un desarrollo normal, sin dejar secuelas. (14, 15,17, 19, 20)

**Fase embrionaria:** (De 3 a 8 semanas después de la concepción). Es un período de alto riesgo para la aparición de efectos teratogénicos, en especial las malformaciones, al ser éste un período en el que la órgano-génesis alcanza su máxima expresión. El órgano afectado dependerá del momento exacto en el que se produce la exposición al teratógeno. (14, 15,17, 19, 20)

**Fase fetal:** (Desde las 9 semanas hasta el nacimiento). El daño puede manifestarse por un retraso general en el crecimiento o alterar el desarrollo funcional de algunos sistemas que se encuentran en etapa de susceptibilidad (riñones, cerebelo, corteza cerebral). (14, 15,17, 19, 20)

**Mecanismo de acción de los agentes teratogénicos:** Las sustancias pueden afectar los tejidos maternos con efectos indirectos sobre el feto o causar un efecto directo sobre células embrionarias las que resultan en anormalidades específicas, o pueden alterar la nutrición del feto, impidiendo el pasaje de nutrientes a través de la placenta, provocando un retardo del crecimiento intrauterino. (14, 15,17, 19, 20)

Los 3 mecanismos fisiopatológicos de teratogenia son:

1. Las alteraciones del metabolismo del ácido fólico.
2. La producción de radicales libres oxidativos especialmente en mujeres expuestas al consumo de anticonvulsivantes.
3. Genes homeobox. (14, 15,17, 19, 20)

**Alteración del metabolismo del ácido fólico:** Es un factor de riesgo muy importante en la aparición de MFC, su alteración se ha relacionado especialmente con defectos del tubo neural, aunque también podría extenderse a otros defectos como: cardíacos, labio leporino y paladar hendido, malformaciones renales, e incluso síndrome de Down. (14, 15,17, 19, 20)

El ácido fólico es imprescindible para la producción de metionina, necesaria para las reacciones de metilación y por consiguiente para la producción de proteínas, lípidos y mielina. Es esencial además para la meiosis y mitosis normales. El metabolismo del ácido fólico y la homocisteína es esencial para entender el desarrollo del defecto por que los polimorfismos genéticos de las





enzimas involucradas en estas vías metabólicas interactúan de manera diferencial con el ambiente. Esta vía convierte el ácido fólico en un compuesto de tetrahidrofolato dirigidos a otras vías del metabolismo de la vitamina B12 y a la síntesis de ADN. La enzima 5,10Metiltetrahidrofolato reductasa convierte el 5,10Metiltetrahidrofolato en 5Metiltetrahidrofolato, intermediario en la conversión del metabolismo de la homocisteína en metionina. Los polimorfismos en la 5,10Metiltetrahidrofolato reductasa han sido relacionados con un incremento en el riesgo de padecer defectos del tubo neural y otras enfermedades incluidas enfermedades cardiovasculares y cáncer de colon. Los fármacos como hidantoína, carbamazepina, ácido valproico y fenobarbital disminuyen la absorción de ácido fólico o actúan como sus antagonistas, tienen como acción disminuir los niveles de éste en fase periconceptiva en mujeres epilépticas y producen malformaciones fetales (14, 15,17, 19, 20)

Este conocimiento ha propiciado una de las intervenciones más efectivas que se conocen para disminuir los defectos del tubo neural basada tanto en la suplementación como en la fortificación con ácido fólico durante el período preconcepcional y posconcepcional (primer trimestre). (14, 15,17, 19, 20)

**Radicales libres:** Se producen como resultado de los procesos oxidativos que ocurren en todos los individuos. Estos procesos se ven favorecidos cuando las madres ingieren anticonvulsivantes como la hidantoína, la carbamazepina y el fenobarbital, los que son metabolizados por la acción de los microsomas hasta la forma de arenóxidos o epóxidos, dichos productos intermedios de la oxidación normalmente son destoxificados por la enzima hidrolasa de epóxido citoplasmática, sin embargo la actividad de ésta última en el feto es pequeña, por lo que los radicales libres se acumulan en los tejidos del producto. Éstos productos intermedios de la oxidación poseen propiedades carcinógenas, mutágenas y tóxicas, causando así malformaciones en el feto. (14, 15,17, 19, 20)

Los radicales libres producen daño a diferentes niveles en la célula:

1. Atacan a los lípidos y proteínas de la membrana celular por lo que la célula no puede realizar sus funciones vitales (transporte de nutrientes, eliminación de desechos, división celular).



2. El radical superóxido, O<sub>2</sub>, que se encuentra normalmente en el metabolismo provoca una reacción en cadena de la lipoperoxidación de los ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana celular.
3. Atacan al DNA impidiendo que tenga lugar la replicación celular y contribuyendo al envejecimiento celular.

**Genes Homeobox:** Se encuentran en todos los seres humanos y son susceptibles de sufrir alteraciones por algunos agentes específicos. Estos genes son capaces de codificar proteínas nucleares que actúan como factores de transcripción para controlar la expresión de otros genes de importancia en el desarrollo. (14, 15,17, 19, 20)

Son esenciales para lograr la identidad posicional de algunas estructuras en el eje corporal desde el área branquial hasta el cóccix, la disposición de los genes en el cromosoma corresponde a la que muestran las áreas corporales que controlan y el orden con que son activados. (14, 15,17, 19, 20)

Hasta el momento se ha comprobado que el ácido valproico, sales de litio, barbitúricos, carbamazepina, el déficit o exceso de vitamina A y sus derivados son capaces de provocar mutaciones de estos genes y consecuentemente generar teratogenia. (14, 15,17, 19, 20)

Durante la embriogénesis normal, los retinoides como la vitamina “A”, activan a algunos de estos genes esenciales para el crecimiento normal y la diferenciación hística, el ácido retinoico, teratógeno potente, activa en fecha prematura tales genes y como consecuencia hay una expresión génica caótica en las etapas sensibles del desarrollo, éste mecanismo ha sido vinculado con anormalidades en el romboencéfalo y los primordios de las extremidades. (14, 15,17, 19, 20)

Se piensa que el ácido valproico altera en forma preferente la expresión de éstos genes, la desregulación de la expresión de estos genes por parte del ácido valproico puede impedir que se cierre normalmente el neuroporo posterior. (14, 15,17, 19, 20)

**Dentro del grupo de los fármacos teratógenos podemos mencionar:** Talidomida, Aminopterina, Antipsicóticos y ansiolíticos (Fenotiazida, Litio, Meprobamato, Clordiazepóxido, Diazepam), Warfarina, Quininas, Aspirina, Progestágenos, Dietiletilbestrol, Anticonvulsivantes (Difenilhidantoína, fenitoína, Trimetadiona, ácido valproico), Propiltiouracilo, Yoduro de potasio, Estreptomina, Sulfamidas, Anfetaminas, Isotretinoína, Cortisona. (14, 15,17, 19, 20)



Así mismo podemos incluir dentro de químicos ambientales: el Mercurio orgánico y los plaguicidas, el desfoliador 2, 4,5-T. (14, 15,17, 19, 20)

**Talidomida:** Es quizá el ejemplo más notable de un medicamento que causaba malformaciones congénitas, como falta o deformidades macroscópicas de los huesos largos, atresia intestinal y anomalías cardíacas. Se introdujo en el mercado después de un estudio inadecuado y se recetó específicamente a mujeres embarazadas. Luego se descubrió una relación causal de talidomida y meromelia, inmediatamente se retiró el producto del mercado. Después de lo ocurrido con la talidomida, se introdujeron medidas más estrictas para el estudio de nuevos medicamentos, y se pusieron en marcha programas internacionales de seguimiento. (14, 15,17, 19, 20)

**Aminopterina:** Pertenece a los antimetabolitos y es antagonista del ácido fólico, los defectos que se observan son anencefalia, meningocele, hidrocefalia, fisura del paladar y labio leporino. (14, 15,17, 19, 20)

**Anticonvulsivantes:** Fenitoína: produce defectos craneofaciales (puente nasal ancho y bajo, hipertelorismo, epicanthos, ptosis y orejas prominentes y malformadas), hipoplasia ungular y digital, anomalías del crecimiento y deficiencia mental. Estos defectos forman el cuadro definido de dismorfogénesis al que se ha dado el nombre de “Síndrome de la hidantoína fetal”. (14, 15,17, 19, 20)

**Ácido valproico:** (síndrome fetal por valproato). Fue reconocido cuando se estableció la asociación de defectos del tubo neural (espinas bífidas) en 1982. Otras anomalías incluyen una sutura metópica prominente o fusionada, trigonocéfalia, epicanthos, hipoplasia de la parte media de la cara, fosas nasales en anteversión, hendidura oral, defectos cardíacos, hipospadias, talipes, equinovarus y retardo psicomotor. (14, 15,17, 19, 20)

**Trimetadiona:** Produce un cuadro de anomalías característico con malformaciones de las orejas, fisura del paladar, defectos cardíacos y anomalías del aparato urogenital y del esqueleto. El cual en conjunto se denomina “Síndrome de la trimetadiona”. (14, 15,17, 19, 20)

**Isotretinoína:** (ácido 13-cis-retinoico) un análogo de la vitamina A, indicada para el tratamiento de la acné quística y otras dermatosis crónicas, produce un cuadro denominado embriopatía por Isotretinoína el que se caracteriza por un desarrollo reducido o anormal de la oreja, puente nasal



aplanado, hipoplasia mandibular, fisura del paladar, hidrocefalia y defectos cardíacos que afectan a la región conotruncal. (14, 15,17, 19, 20)

**Hormonas:** Progestágenos, se han empleado para impedir el aborto. La etisterona y la noretisterona tienen actividad andrógena y existen casos de masculinización de los genitales de embriones de sexo femenino, como aumento de volumen del clítoris con fusión de grado variable de los pliegues labioescrotales. (14, 15,17, 19, 20)

**Antipsicóticos:** (fenotiazida y litio) y ansiolíticos (meprobamato, clordiazepóxido y diazepam), causantes de labio leporino con fisura del paladar. (14, 15,17, 19, 20)

Entre otros fármacos que producen defectos congénitos tenemos: Propiltiouracilo y yoduro de potasio que causan bocio y retardo mental. Estreptomycin causa sordera. Sulfamidas producen kernicterus. Antidepresor imipramina es causa de deformaciones de los miembros. Tetraciclinas producen anomalías de los huesos y de los dientes. Anfetaminas son causa de fisuras de la cavidad bucal y anomalías cardiovasculares. (14, 15,17, 19, 20)

Anticoagulantes: warfarina produce condrodisplasia y microcefalia. Quinina es causa de sordera. (14, 15,17, 19, 20)

Uno de los mayores problemas de la sociedad actual es el efecto de drogas tales como la LSD (dietilamida del ácido lisérgico), la PCP (fenciclidina, polvo de ángel), marihuana, alcohol y cocaína. En el caso de LSD hay informes de anomalías de extremidades y malformaciones del Sistema Nervioso Central, cuando no se usan dosis terapéuticas. Las drogas de adicción tienen unos bajos pesos moleculares y en general son hidrosolubles y lipófilas, lo que facilita su paso a través de la placenta y la acumulación en el feto y líquido amniótico. La mayor parte de las drogas de adicción se fijan a diversos receptores en el SNC o provocan la liberación y la recaptación de distintos neurotransmisores, esto puede tener un efecto trófico prolongado sobre las estructuras dendríticas en desarrollo. Se cree que muchos de los efectos fetales de la cocaína incluidos sus efectos teratógenos putativos, se deben a su potente propiedad vasoconstrictora. (14, 15,17, 19, 20)

**Síndrome fetal por cocaína:** Se ve en forma característica en niños pequeños para la edad gestacional que pueden mostrar hiperirritabilidad o sintomatología por abstinencia. Existe una



incidencia aumentada de anomalías del tracto genitourinario tales como hidronefrosis, hipospadias y abdomen en ciruela pasa y anomalías del SNC tales como microcefalia, porencefalia e infarto, anomalías gastrointestinales y cardíacas. (14, 15,17, 19, 20)

**Tabaco:** El humo del cigarrillo contiene varios teratógenos, que incluyen: nicotina, continina, cianuro, tiocianato, monóxido de carbono, cadmio, carbono y varios hidrocarburos. Además de ser fototóxicos, varias de estas sustancias presentan efectos vasoactivos o disminuye los niveles de oxígeno. La evolución reproductiva mejor documentada en relación con el tabaco es la restricción del crecimiento fetal. (14, 15,17, 19, 20)

**Alcohol:** El etanol es un ansiolítico-analgésico con un efecto depresor sobre el SNC, tanto el etanol como su metabolito el acetaldehído son tóxicos, atraviesan la placenta y también alteran su función. El riesgo de afección del feto se relaciona con la dosis ingerida. Produce defectos que incluyen anomalías craneofaciales (fisuras palpebrales cortas e hipoplasia maxilar), deformaciones de los miembros (alteraciones de la posición y movilidad de las articulaciones) y defectos cardiovasculares (anomalías de los tabiques interventriculares). Estas malformaciones, junto con el retardo mental y la falta de crecimiento componen el “Síndrome de alcohol fetal”. (14, 15,17, 19, 20)

**2. Factores biológicos:** En estos se encuentran las condiciones maternas que afectan al desarrollo embrionario así como infecciones durante el primer trimestre del embarazo, o enfermedades crónicas de la madre y deficiencias nutricionales. (14, 15,17, 19, 20)

**Carencias nutricionales:** Aún cuando en animales de laboratorio se ha comprobado que muchas deficiencias nutricionales, sobre todo vitamínicas, son teratogénicas, no hay pruebas concluyentes de que lo sean en el ser humano. Con excepción del cretinismo endémico, que guarda relación con la carencia de yodo en la madre, no se han descubierto en el ser humano analogías de la experimentación en animales. Sin embargo, las evidencias sugieren que la nutrición materna deficiente antes y durante el transcurso de la gestación contribuye al bajo peso al nacimiento y a defectos congénitos, así como también la deficiencia de ácido fólico conlleva a un riesgo elevado de producir MFC del tubo neural. (14, 15,17, 19, 20)



**Abortos espontáneos recurrentes:** Se dice que una mujer tiene abortos recurrentes cuando sufre tres abortos espontáneos consecutivos antes de la vigésima semana de gestación. Los abortos recurrentes afectan del 0.5% al 1% de las mujeres embarazadas. Son muchos los factores que influyen en el riesgo actual de aborto, entre ellos la edad materna. En las mujeres menores de 20 años el riesgo de aborto es de un 12%, este riesgo es del 26% en las mujeres mayores de 40 años. En general se acepta que entre el 15% y el 20% de los embarazos clínicamente documentados conllevan un aborto espontáneo. En caso de aborto de repetición la probabilidad de dar a luz a un recién nacido vivo después de tres abortos consecutivos es del 55% al 60%. <sup>(14, 15,17, 19, 20)</sup>

Entre las causas posibles se encuentran factores genéticos, anatómicos, endocrinos, inmunológicos, infecciosos y medioambientales.

### **I Genéticos:**

**a) Anomalías cromosómicas:** Es una de las causas más frecuentes de aborto espontáneo, de hecho hasta en el 70% de los abortos del primer trimestre se identifica una anomalía cromosómica al analizar el tejido fetal, dentro de estas anomalías se pueden encontrar: aneuploidías, trisomías y, monosomías. Las trisomías son las más comunes y se detectan en casi el 50% de los abortos, las trisomías más habituales son: la 13, la 16, la 18, la 21 y la 22. La siguiente anomalía más frecuente es la 45X, que es la responsable del 25% de los demás casos. <sup>(14, 15,17, 19, 20)</sup>

**b) Anomalías cromosómicas de los progenitores:** La incidencia de anomalías cromosómicas en los progenitores con abortos recurrentes es de un 3% a 8%, entre cinco y seis veces más frecuente que en la población general. La anomalía más común, existente en casi un 5% de los cariotipos de los progenitores con aborto recurrente, es la traslocación balanceada, a menudo el fenotipo de los progenitores es normal. La traslocación se puede presentar de tres maneras: cariotipo normal, traslocación balanceada o traslocación no balanceada, situación que puede ser incompatible con la vida. Otras anomalías cromosómicas presentes en los progenitores son las inversiones y los mosaicismos. <sup>(14, 15,17, 19, 20)</sup>

### **II Anatómicos:**

**a) Anomalías anatómicas congénitas:** Están presentes en un 27% en las mujeres con antecedentes de abortos de repetición. Se encuentran diversas entidades que a menudo afectan al



desarrollo de los conductos de Müller, entre éstas tenemos: el útero septo, el útero bicorne, el útero didelfo y el útero unicornio, menos frecuente. Entre un 15% y 28% es la tasa de recién nacidos vivos en mujeres con este tipo de malformación uterina. (14, 15,17, 19, 20)

**b) Anomalías anatómicas adquiridas:** Entre estas tenemos: el leiomioma, las sinequias intrauterinas, la exposición intrauterina al dietilestilbestrol (DES), y la incompetencia cervical. (14, 15,17, 19, 20)

**b<sub>1</sub>) Miomas:** Especialmente los submucosos pueden producir abortos recurrentes, estas lesiones anatómicas pueden constituir lugares de implantación desfavorables y pueden comprometer el aporte vascular de la placenta. (14, 15,17, 19, 20)

**b<sub>2</sub>) Sinequias intrauterinas:** Se producen fundamentalmente tras manipulaciones quirúrgicas del útero, como legrados con traumatismo directo de la cavidad endometrial, aunque también pueden aparecer en casos de deficiencia de estrógenos. Son responsables del 5% de los abortos recurrentes. Estas adherencias interfieren con la implantación y comprometen el posterior aporte vascular al feto. (14, 15,17, 19, 20)

**b<sub>3</sub>) Exposición a dietilestilbestrol:** La tasa de recién nacidos vivos en estas mujeres es del 42%, produciéndose por lo general en el primer trimestre. Ésta exposición puede producir múltiples anomalías como: útero en T, existencia de un segmento uterino inferior ensanchado, constricciones del fondo uterino, defectos de llenado y márgenes irregulares, estas lesiones pueden observarse mediante histerosalpingografía. Se ha propuesto que estas lesiones pueden deberse a la unión del dietilestilbestrol a los receptores estrogénicos durante el desarrollo embriológico del sistema de Müller. (14, 15,17, 19, 20)

**b<sub>4</sub>) Incompetencia cervical:** Consiste en una dilatación cervical indolora que puede ser congénita o adquirida. Entre las causas adquiridas se encuentran: la cirugía cervical previa conización, parto traumático con laceraciones cervicales y dilatación agresiva durante el legrado). (14, 15,17, 19, 20)

**III Endocrinos:** En este grupo encontramos la existencia de un defecto en el cuerpo lúteo, lo que se conoce como deficiencia de la fase lútea. En estos casos, una deficiencia de progesterona provoca en el tejido endometrial un decalaje de 2 o más días por detrás de la edad que le



correspondería por sus características histológicas. La progesterona producida por el cuerpo lúteo es necesaria para la gestación hasta la octava semana, momento en que la mayor parte de esta hormona comienza a ser producida por la placenta. Las pacientes con un defecto en la fase lútea no producen suficiente progesterona para mantener el embarazo en las fases iniciales. El aborto suele producirse entre la cuarta y la séptima semanas de gestación. (14, 15,17, 19, 20)

**IV Inmunológicos:** Aproximadamente en un 15% de las mujeres con abortos recurrentes presentan factores autoinmunes. Los anticuerpos que se encuentran con más frecuencia son los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico, los que pueden producir trombosis e infartos placentarios, dando lugar a un aborto espontáneo. (14, 15,17, 19, 20)

Estas aneuploidías no trisómicas aumentan el riesgo de otro embarazo con la misma alteración del cariotipo. Esto justifica el diagnóstico prenatal en los embarazos posteriores si no se produce aborto temprano, de acuerdo con estos hechos el cariotipo de los progenitores, pero no el del tejido abortado luego de abortos recurrentes, es lo que aporta la información más útil acerca de los riesgos de recurrencia. (14, 15,17, 19, 20)

**Obesidad:** La obesidad en el embarazo se asocia con frecuencia a la hipertensión crónica y a la diabetes gestacional siendo esta última responsable de recién nacidos macrosómicos y de malformaciones congénitas. (14, 15,17, 19, 20)

**Diabetes materna:** Las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono durante la gestación en la madre diabética aumentan la frecuencia de mortinatos, muerte neonatal, lactantes anormalmente grandes y malformaciones congénitas. El mecanismo exacto no se conoce pero podría involucrar la inhibición de la glucólisis fetal, una deficiencia del ácido araquidónico o de monoinositol en el embrión en desarrollo o alteraciones en el saco vitelino. El riesgo de éstas últimas en los hijos de mujeres diabéticas es de tres a cuatro veces mayor que en la descendencia de mujeres no diabéticas y se ha comunicado hasta un 80% cuando la enfermedad de la madre había sido muy prolongada. (14,15, 19, 21)

Dentro de las malformaciones se encuentran anomalías cardíacas, esqueléticas, renales y del Sistema Nervioso Central. En el SNC (esпина bífida, anencefalia, holoprosencefalia,





hidrocefalia), cardíacas (transposición de grandes vasos, defectos del tabique interventricular e interauricular, hipoplasia de ventrículo izquierdo, miocardiopatía hipertrófica, anomalías de la aorta), gastrointestinales (fistula traqueosofágica, atresia anal o rectal), genitourinarias (agenesia renal, duplicidad ureteral, poliquistosis renal), esqueléticas (agenesia parcial o completa de las vértebras sacras junto con hipoplasia de los miembros inferiores: síndrome de regresión caudal), situs inversus, macrosomía fetal. (14,15, 19, 21)

**Fenilcetonuria:** Las madres con fenilcetonuria, que poseen deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, presentan un aumento de las concentraciones séricas de fenilalanina, cuyo riesgo es el de dar a luz un niño con retardo mental, microcefalia y defectos cardíacos. Las mujeres que padecen esta enfermedad, reducen el riesgo de fenilcetonuria para sus hijos a niveles observados en la población general, si practican una dieta con bajo contenido en fenilalanina antes de la concepción. (14, 15,17, 19, 20)

**Rubeola:** El virus de la rubéola es de alto riesgo para el desarrollo del feto. Puede atravesar la placenta y atacar al niño produciendo una serie de malformaciones. La proporción de madres infectadas por el virus de la rubeola durante las 12 primeras semanas de embarazo que da a luz un niño con malformaciones alcanza el 20%, dentro de las malformaciones que produce se encuentran oculares (cataratas y microftalmía), del oído interno (sordera congénita por destrucción del órgano de corti), cardíacas (persistencia del conducto arterioso y defectos de los tabiques interauricular e interventricular y daño del miocardio) y a veces dentales (capa de esmalte). Así mismo se ha comprobado que produce retardo del crecimiento intrauterino. (14, 15,17, 19, 20)

**Citomegalovirus:** La enfermedad de inclusión citomegálica congénita, es con toda probabilidad, consecuencia de infección por citomegalovirus adquirida in útero de la madre infectada y asintomática, ya que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y placentaria. Los principales hallazgos de la infección son microcefalia, calcificaciones cerebrales, ceguera y coriorretinitis y hepatoesplenomegalia. Algunos lactantes presentan kernícterus y numerosas Petequias en la piel. (14, 15,17, 19, 20)



**Virus del herpes simple:** Por lo común la infección se transmite cerca de la fecha del parto, aunque a veces se puede producir intraútero, las anomalías que se presentan son microcefalia, microftalmía, displasia retiniana, hepatoesplenomegalia y retardo mental. (14, 15,17, 19, 20)

**Toxoplasmosis:** La infección al feto se produce por vía hematogena transplacentaria. La enfermedad primaria por este parásito, toxoplasma gondi, produce calcificación cerebral, hidrocefalia y retardo mental, también se han comunicado casos de coriorretinitis y microftalmía. (14, 15,17, 19, 20)

**Sífilis:** Se habla de sífilis congénita temprana cuando las manifestaciones clínicas aparecen antes de los dos años de edad y se hace referencia a la sífilis congénita tardía cuando las manifestaciones ocurren después de los dos años. Los treponemas pasan la barrera placentaria, a través de las vellosidades coriales, en cualquier momento del embarazo y por lo tanto pueden infectar al feto. Prácticamente todos los niños nacidos de mujeres con sífilis primaria y secundaria no tratadas tendrán una infección congénita con síntomas clínicos en el 50% de los casos.

Los hallazgos más comunes en el período neonatal incluyen hepatoesplenomegalia, ictericia y osteocondritis. Otros signos consisten en linfadenopatías generalizadas, neumonitis, miocarditis, nefrosis, seudoparálisis (parálisis de Erbs atípica), erupción vesiculoampollar en especial en las palmas y las plantas, anemia hemolítica (normocítica, normocrómica), reacción leucemoide y rinitis hemorrágica. La sífilis congénita tardía se manifiesta por dientes de Hutchinson, retinitis curada, sordera del VIII par, nariz en silla de montar, retardo mental, hidrocefalia detenida y tibias en sable. (14, 15,17, 19, 20)

Entre otras infecciones que repercuten en estas situaciones tenemos las siguientes: virales: Sarampión, Parotiditis, Poliomiелitis, Varicela, Coxsackie, H. Influenzae. (14, 15,17, 19, 20)

### **3. Factores físicos:**

**La radiación:** (Rayos Roentgen) producen alteraciones importantes en los cromosomas, interfieren en la mitosis y parece tener una alta probabilidad de mutación genética directa, ya que mata directamente las células que se encuentran proliferando. Desde el punto de vista del radiodiagnóstico el problema más importante es la afectación que el embrión tiene a la radiación



en cualquier estadio de su desarrollo. Por ello en el primer trimestre del embarazo es cuando el embrión es más vulnerable y su exposición a los rayos X debe evitarse en la medida de lo posible. (14, 15, 19, 22)

Los Rayos X y la radioterapia para el cáncer pueden afectar al niño. El personal de salud debe ser muy prudente para hacer una radiografía abdominal si una mujer está embarazada. Con una protección adecuada la radiografía se puede realizar en otras partes del cuerpo durante el embarazo, en caso de necesidad. (14, 15, 19, 22)

La radiación ionizante mata rápidamente las células que se encuentran proliferando. Por ende es un potente teratógeno, que produce prácticamente todo tipo de anomalía congénita dependiendo de la dosis y el estado de desarrollo del producto de la concepción en el momento de la exposición. (14, 15, 19, 22)

Las radiaciones provenientes de las explosiones nucleares también son teratogénicas. Entre las mujeres que se hallaban embarazadas y sobrevivieron, cuando se produjo el estallido de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki, el 28% abortó y el 25% dio a luz niños que murieron en el primer año de vida, además, el 25% presentó graves anomalías congénitas que comprometían al sistema nervioso central. La radiación es también un agente mutagénico, pudiendo derivar en alteraciones genéticas de las células germinales y sus subsiguientes malformaciones. (14, 15, 19, 22)

**Hipertermia:** La hipertermia durante la formación del tubo neural, se le atribuye como un fuerte componente teratogénico, aunque no se conoce la causa específica. Se comunicó que tanto fiebre materna como los baños sauna sube el riesgo relativo hasta 6 veces, no se sabe cuanto debe durar la elevación de la temperatura ni qué intensidad debe tener para reproducir un efecto, tampoco se conocen los mecanismos embriológicos. (14, 15, 17, 19, 20)

**Otras causas:** La causa exacta del restante 65% de malformaciones es desconocida. Muchas de ellas se deben a la interrelación entre los factores genéticos y ambientales. Por ejemplo, algunos niños pueden tener una susceptibilidad genética a ciertos factores ambientales. Si son expuestos a



dichos factores durante el desarrollo, se producirá la malformación. Si no se exponen a estos factores, serán totalmente normales. Otros niños expuestos al mismo factor ambiental, pero que no tienen la susceptibilidad genética, serán normales. Esto puede hacer difícil encontrar la causa exacta de una malformación. <sup>(14, 15, 17, 19)</sup>

### **Epidemiología.**

La ocurrencia de las malformaciones congénitas es muy variable según autores y países. En los países más desarrollados la incidencia es menor. En las poblaciones más pobres la incidencia es mayor y se reportan cifras de 10,6 hasta 167 afectados por alguna MFC de 1 000 nacidos vivos. 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 %. <sup>(1, 4, 18)</sup>

A nivel mundial las MFC afectan al menos a 53 niños por 1000 nacidos vivos de los cuales, algunos de estos defectos congénitos solo se logra manifestar antes de los 25 años de edad. La incidencia de desórdenes congénitos severos que pueden causar la muerte prematura o enfermedades crónicas a lo largo de la vida es de 43/1000 recién nacidos. En los países desarrollados, más del 30% de las muertes en edad pediátrica son debidas a enfermedades genéticas, <sup>(5,7)</sup>

Las MC simples constituyen un 80% y las múltiples un 20%. El sistema osteomuscular parece ser el más afectado (32.6% -45%). <sup>(1,4)</sup>

En Nicaragua se realizó un estudio de casos y controles en el Hospital Escuela "Oscar Danilo Rosales Arguello" HEODRA, durante el período de mayo del 2,006 al 2,008, sobre los factores asociados a la presencia de malformaciones congénitas en niños nacidos en el HEODRA, encontrando los siguientes resultados, dentro de los principales factores asociados que se encontraron en la población a estudio fueron: patologías durante la gestación con un 68.8 %, el uso de medicamentos con un 34.5 % y exposición a plaguicidas con 2.1 %. Asimismo se encontró que dentro de las MFC que más se presentaron fueron las que afectaron al sistema nervioso central, sistema musculoesquelético y al sistema cardiovascular y múltiples órganos. <sup>(11)</sup>



**Principales Malformaciones Congénitas:** Los síndromes de anomalías congénitas múltiples son sin duda los síndromes más comunes diagnosticados durante el período neonatal. (14, 15,17, 18)

**a) Trisomía 21 (Síndrome de Down):** Se originan por la existencia de un cromosoma de más en el par de cromosomas número 21(trisomía 21) con menor frecuencia se trata de un caso de traslocación cromosómica, las traslocaciones importantes en el mongolismo comprenden 13-15/21, 21/21 y 21/22. Se observa en aproximadamente 1:600 niños nacidos vivos. (14, 15,17, 18)

Hallazgos físicos: epicantero, hipotelorismo, protrusión de la lengua, manchas de Brushfield, surco palmar transversal único y pendiente mongoloide de las hendiduras palpebrales. Anomalías asociadas: cardiopatías congénitas, atresia duodenal, atresia esofágica y ano imperforado. (14, 15,17, 18)

**b) Trisomía 18 (Síndrome de Edwards):** retardo mental, defectos cardíacos congénitos, orejas de implantación baja y flexión de los dedos y de las manos. Además, es habitual que presenten micrognatia, anomalías renales, sindactilia y malformaciones del sistema esquelético. Tiene una incidencia de 1:5000 niños nacidos vivos, es altamente letal en los 3 primeros meses de vida. (14, 15,17, 18)

**c) Trisomía 13 (Síndrome de Patau):** Tiene una incidencia de 1:7000 niños nacidos vivos. Letal en los 3 primeros meses de vida. (14, 15,17, 18)

Hallazgos físicos: labio leporino y paladar hendido, polidactilia, microftalmía y cardiopatías congénitas (Comunicación interventricular o Conducto arterioso persistente. (14, 15,17, 18)

**d) Síndrome de Klinefelter:** Éste síndrome solo se observa en varones y tiene una incidencia de uno por cada 500 varones aproximadamente. La no disyunción de los homólogos XX es el fenómeno causal más corriente, Sin embargo, en ocasiones, los pacientes con síndrome de Klinefelter tienen 48 cromosomas, es decir, 44 autosomas y 4 cromosomas sexuales (XXXY). (14, 15, 17, 18)



Hallazgos físicos: ginecomastia que por lo general se descubre en la pubertad, sin embargo se acompaña de otras características clínicas como: esterilidad, atrofia testicular, hialinización de los túbulos seminíferos. Aunque por lo general el retardo mental no forma parte del síndrome, cuanto mayor es el número de cromosomas X existente mayor es la probabilidad de que se produzca cierto grado de retraso mental. (14, 15, 17, 18)

**e) Síndrome 45X (Síndrome de Turner):** Se presenta solamente en el sexo femenino, su incidencia es de 1:10000 niñas nacidas vivas, es compatible con la supervivencia si el feto llega al término. (14, 15, 17, 18)

Hallazgos físicos: membrana cervical, edema en los pies y la nuca y una baja estatura, son los signos distintivos de éste trastorno. (14, 15, 17, 18)

**Síndromes no cromosómicos:**

**a) Oligohidramnios (Secuencia de Potter):** Es el segundo síndrome más común con una incidencia de 1:3000 niños nacidos vivos La agenesia renal lleva a la menor producción de líquido amniótico, se cree que la deficiencia de éste es responsable de la hipoplasia pulmonar asociada.. (14, 15, 17, 18)

Hallazgos físicos: dificultad respiratoria inexplicable y altamente refractaria asociada con neumotórax, talipes equinovarus, dedos de las manos hiperextensibles, orejas grandes con deficiencia de cartílago, pliegues oculares internos bajos y una nariz en pico. (14, 15, 17, 18)

**b) Bandas amnióticas:** Tiene una incidencia de 1:4000 niños nacidos vivos. Algunas veces, los desgarros del amnios provocan la formación de bandas amnióticas que pueden rodear parte del feto, sobre todo las extremidades y los dedos. Esto puede generar amputaciones, constricciones en anillo y otras anomalías que también incluyen malformaciones craneofaciales. El origen de estas bandas se encuentra probablemente en las infecciones o ciertos efectos tóxicos sobre el feto, las membranas fetales, o ambos. Entonces se forman bandas a partir del amnios, lo mismo que tejido cicatrizal, que comprimen las estructuras fetales. (14, 15, 17, 18)



Hallazgos físicos: amputaciones de las extremidades y los dedos, constricciones en anillos, tumefacciones distales, hendiduras faciales, encefalocelos, onfalocele, gastrosquisis, ectopia cordis. (14, 15,17, 18)

**c) Artrogriposis (múltiples articulaciones fijas):** El 90% tiene una base neurológica (cerebro, médula espinal), muchos síndromes asociados con inactividad fetal (acinesia) también pueden caracterizarse por artrogriposis, porque el desarrollo fetal de las articulaciones depende de un movimiento fetal adecuado. Su incidencia es de 1:3000 niños nacidos vivos. (14, 15,17, 18)

Hallazgos clínicos: combinación de contracturas, extensiones y luxaciones articulares. Los recién nacidos con artrogriposis originado en el sistema nervioso central corren un riesgo más elevado de aspiración y movimientos respiratorios inadecuados. (14, 15,17, 18)

**d) Síndrome de Pierre Robin:** La base de este síndrome es una severa hipoplasia del maxilar inferior que no sostiene a la lengua. La glosoptosis acompañante determina una severa obstrucción de las vías aéreas altas y paladar hendido intrauterino temprano. Tiene una incidencia de 1:8000 nacidos vivos. (14, 15,17, 18)

Hallazgos clínicos: Maxilar inferior corto o un mentón en retroceso asociado con un paladar hendido, puede haber dificultad respiratoria debido a la obstrucción de las vías aéreas altas. (14, 15,17, 18)

**Otros síndromes:**

**a) Asociación VATER:** Tiene una incidencia de 1:5000 niños nacidos vivos. (14, 15,17, 18)

Hallazgos clínicos: anomalías vertebrales, atresia anal, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica y defectos radiales o renales. (14, 15,17, 18)

**b) Asociación CHARGE:** No es tan común, a menudo se presenta como una emergencia médica, porque la mitad de los pacientes presenta atresia de las coanas. (14, 15,17, 18)



Hallazgos clínicos: cardiopatía, atresia de las coanas, retardo del crecimiento y el desarrollo con anomalías del sistema nervioso central o sin ellas, anomalías genitales con hipogonadismo o sin él y anomalías de las orejas o sordera o ambas cosas. (14, 15,17, 18)

**c) Enanismo letal con extremidades y costillas cortas:** Tiene una incidencia de 1:5000 niños nacidos vivos. Los tres trastornos más comunes en el enanismo letal son: la acondrogénesis, la displasia tanatofórica y la osteogénesis imperfecta de tipo II, estos trastornos son de origen genético. El reconocimiento de parámetros desproporcionados en un neonato con dificultad respiratoria debe sugerir inmediatamente la posibilidad de un trastorno relacionado con enanismo letal. (14, 15,17, 18)

**d) Síndrome de DiGeorge:** Los hallazgos físicos incluyen defectos cardíacos, orejas pequeñas y de forma anormal y una leve dismorfía facial inespecífica. También se encuentra hipocalcemia secundaria a la ausencia o la hipoplasia de las glándulas paratiroides, disminución de linfocitos. (14, 15,17, 18)

**e) Síndrome de Beckwith:** Los hallazgos físicos típicos incluyen macroglosia y onfalocele, pero alrededor del 20% de los pacientes presentan sólo uno o ninguno de éstos dos. También puede verse hipertrofia unilateral de las extremidades. Con frecuencia hay hipoglucemia refractaria. (14, 15,17, 18)

### **Malformaciones congénitas según aparatos o sistemas.**

**Defectos del Sistema Nervioso Central (SNC) y tubo neural:** Se deben al fallo del cierre del tubo neural anterior (anencefalia) o posterior (espina bífida) durante la tercera o cuarta semana de gestación. La exposición a ciertos factores ambientales debe ocurrir durante los primeros 28 días de la gestación cuando se desarrolla el tubo neural. (14, 15,17, 18, 19)

#### **Sistema Nervioso Central:**

**a) Anencefalia:** Es una malformación que se caracteriza por la ausencia completa o parcial del cerebro y del cráneo suprayacente. En algunos casos la hipófisis también falta o es muy hipoplásica. Cerca del 70% de los fetos anencefálicos son del sexo femenino. No se conoce con precisión la causa de la anencefalia pero se cree que en ella intervienen facetas genéticas y





ambientales. Es probable que intervenga un factor genético, dada la frecuencia con que esta mal formación recidiva en los embarazos subsiguientes. (14, 15,17, 18, 19)

Hallazgos físicos: cara muy prominente y algo amplia a menudo los ojos sobresalen de sus cuencas y la lengua pende fuera de la boca. (14, 15,17, 18, 19)

**b) Exencefalia o meroanencefalia:** Se deben por falta del cierre del neuroporo rostral en la cuarta semana. La mayor parte del cerebro embrionario está expuesto o sobresale del cráneo. El tejido nervioso se degenera por vascularización y estructura anormal. (14, 15,17, 18, 19)

**c) Microcefalia:** La bóveda craneal y el encéfalo son pequeños, pero la cara es de tamaño normal. Retraso mental notable por poco desarrollo del encéfalo. (14, 15,17, 18, 19)

**d) Hidrocefalia:** Se debe a deterioro de la circulación y absorción del líquido cefalorraquídeo y, en casos muy raros a un aumento de su producción debido a adenoma del plexo coroideo. El signo ultra ecográfico característico consiste en la dilatación de los ventrículos laterales. (14, 15,17, 18, 19)

Hallazgos físicos: Aumento del perímetro cefálico, tensión anormal y agrandamiento de las fontanelas en particular la anterior. El frontal es prominente y hay una desproporción entre las dimensiones de la bóveda craneana y las de la cara. (14, 15,17, 18, 19)

**Espina bífida:** Malformación de los arcos posteriores de las vértebras, como consecuencia de un defecto del cierre del tubo neural caracterizada por una fisura o bifidez de la línea de apófisis espinosas, la mayoría de las veces de localización lumbosacra. (14, 15,17, 18, 19)

Entre esta tenemos:

**a) Espina bífida oculta:** Cuando el defecto es solamente de los arcos vertebrales y no hay protrusión de la medula espinal. (14, 15,17, 18, 19)

**b) Meningocele:** Existencia de una hendidura por lo general en la vértebra lumbosacra a través de la cual puede hacer protrusión un saco meníngeo formando un meningocele. (14, 15,17, 18, 19)



**c) Mielomeningocele:** Protrusión de un saco meníngeo conteniendo además médula espinal. (14, 15,17, 18, 19)

Hallazgos físicos: Tumor lumbar o dorso lumbar, blando, rojizo recubierto de una fina película. Aumenta cuando el niño llora y al comprimirlo suele provocar espasmos musculares y pérdida del conocimiento. (14, 15,17, 18, 19)

**Defectos craneofaciales:**

**a) Labio leporino y hendidura del paladar:** Es una de las malformaciones congénitas más frecuentes con una incidencia aproximada de 1,3 casos por cada 1000 nacimientos. La identificación del labio leporino y hendidura del paladar se determina antes de la mitad del embarazo mediante ultra ecografía. (14, 15,17, 18, 19)

Hallazgos físicos: Hendidura del labio superior unilateral o bilateral acompañado de hendidura en el arco alveolar o en el paladar. (14, 15,17, 18, 19)

**b) Estenosis lagrimal:** En la séptima semana de gestación el mesodermo penetra al interior de los canalículos lagrimales, cuyas células en ocasiones no se vacuolizan y son la causa de que el recién nacido presente lagrimeo durante los primeros meses de vida. (14, 15,17, 18, 19)

**C) Anomalías menores de la región auricular:** (14, 15,17, 18, 19)

<b>Apéndices pre auriculares</b>
<b>Hoyuelos pre auriculares</b>
<b>Ausencia del lóbulo</b>
<b>Orejas prominentes</b>
<b>Implantación baja de las orejas</b>
<b>Orejas inclinadas o en rotación posterior</b>

**Defectos cardíacos:**

**Cardiopatía congénita:** Entre las malformaciones cardíacas se incluyen procesos tales como la persistencia del conducto arterial, la coartación de la aorta, los defectos de tabique, la estenosis pulmonar y la tetralogía de Fallot, caracterizada por cuatro anomalías de la región troncal las



cuales son: estenosis infundibular pulmonar, comunicación interventricular, cabalgamiento de la aorta y la presencia de hipertrofia de la pared ventricular derecha. (14, 15,17, 18, 19)

Estas malformaciones se presentan a menudo formando parte de un síndrome como los de Down, de Marfan, de Ellisvan y otros trastornos cromosómicos. Los lactantes con cardiopatías congénitas graves pueden reaccionar de forma completamente normal al nacer, para empeorar mas tarde. (14, 15,17, 18, 19)

### **Defectos renales:**

**a) Agenesia renal:** Ausencia completa de uno (unilateral) o ambos riñones (bilateral). Esta malformación se registra con mayor frecuencia en lactantes de raza blanca, con una ocurrencia de 1 en 1000 recién nacidos y suele ir acompañada de oligohidramnios. El lactante muestra una nariz aplanada y con orejas grandes de implantación baja, además puede asociarse a pie zambo. (14, 15,17, 18, 19)

**b) Obstrucción urinaria:** Si la obstrucción del sistema colector urinario del feto persiste destruirá los riñones a no ser que sea aliviado. La obstrucción persistente suele ir acompañada de oligohidramnios. (14, 15,17, 18, 19)

### **Defectos de la pared abdominal:**

**a) Onfalocele:** Consistente en la formación de un saco peritoneal cubierto con amnios y relleno de intestinos. El onfalocele se asocia frecuentemente a niveles elevados de alfa-feto proteína en el suero materno y en el líquido amniótico. (14, 15,17, 18, 19)

**b) Hernia umbilical e inguinal:** Las hernias umbilicales son frecuentes, en especial en los niños negros. Rara vez son graves y casi nunca se producen casos de estrangulación. La mayor parte de las hernias umbilicales pequeñas desaparecen espontáneamente a los pocos meses, mientras que las de mayor tamaño suelen responder bien al tratamiento mediante procedimientos mecánicos simples. Las hernias inguinales pueden corregirse por si mismas de manera espontánea durante el primer año de vida. (14, 15,17, 18, 19)



Hallazgos físicos: Masa en región umbilical o peri umbilical y en región inguinal. (14, 15,17, 18, 19)

**Defectos del sistema digestivo:**

**a) Dientes supernumerarios:** Habitualmente son los incisivos inferiores:

**a1) Dientes precaducos:** Se hallan dientes supernumerarios en 1 de cada 4000 partos están flojos y las raíces están ausentes o malformadas.

**a2) Dientes caducos verdaderos:** Estos son dientes verdaderos que hacen erupción tempranamente se observan aproximadamente 1 de cada 2000 partos. (14, 15,17, 18, 19)

**b) Atresia del esófago:** Se observa con una frecuencia de 1:2500 nacimientos. Se ha tratado de atribuir a la administración de estrógenos y progestágenos durante el embarazo. (14, 15,17, 18, 19)

**c) Obstrucción duodenal:** La atresia duodenal es la más frecuente de las obstrucciones del intestino delgado, la que afecta a 1 de cada 10.000 recién nacidos vivos. El diagnóstico generalmente se realiza en el período neonatal al encontrar distensión abdominal, vómitos biliosos, desequilibrio hidroelectrolítico y distrés respiratorio secundario, lo que se confirma con radiografía convencional que muestra la clásica imagen de doble burbuja. (14, 15,17, 18, 19)

**d) Atresia yeyunoileal:** Malformación congénita que se caracteriza por la falta de continuidad y permeabilidad del intestino delgado (yeyuno e íleon) impidiendo el paso hacia el intestino grueso, la frecuencia es de 1 en 5,000 a 10000 recién nacidos vivos. (14, 15,17, 18, 19)

**e) Páncreas anular:** Es un anillo de tejido pancreático que circunda el duodeno, los síntomas ocurren cuando el anillo del páncreas comprime y estrecha el intestino delgado, de manera que el bolo alimenticio no puede pasar fácilmente o puede producir una obstrucción completa. (14, 15,17, 18, 19)

**f) Mal rotación intestinal con vólvulos:** Se define el término de mal rotación intestinal (MI) como la rotación y fijación anómalas del segmento medio del intestino primitivo. Las anomalías rotacionales del intestino medio incluyen un amplio espectro de situaciones de mal rotación incompleta con mal fijación del mismo durante el desarrollo fetal. Esto puede suceder de forma aislada pero en algunas series suficientemente extensas, casi la mitad de los casos de MI (50/76,



46%) se asocian a anomalías congénitas tan variadas como atresia intestinal, ano imperforado, cardiopatías estructurales y anomalías ortopédicas entre otras. (14, 15,17, 18, 19)

**g) Íleo meconial:** Es la forma de presentación de la fibrosis quística o mucoviscidosis en algunos niños (entre el 10% y el 20%). Su incidencia es de 1 caso por cada 2000 nacidos vivos. Es un tipo de obstrucción intestinal que ocurre en el recién nacido y que se debe a una alteración de las secreciones del páncreas que hace que el contenido intestinal de estos niños sea especialmente espeso y viscoso lo que dificulta su progresión hacia el ano y es responsable de la obstrucción y de un mal desarrollo del intestino. El diagnóstico se realiza en las primeras horas de vida al presentar el niño clínica de obstrucción intestinal: vómito biliar tardío, distensión abdominal generalizada. (14, 15,17, 18, 19)

**h) Ano imperforado:** En esta anomalía, el recto termina en un saco ciego a causa de la atresia del ano. Se asocia a la asociación de VATER. (14, 15,17, 18, 19)

#### **Defectos del sistema musculoesquelético:**

**a) Pie zambo (Equinovaro):** Las extremidades son afectadas por un gran número de alteraciones congénitas la mayoría de las cuales son poco frecuentes. Sin embargo, el pie zambo, es común y se presenta aproximadamente en uno de cada mil nacimientos. (14, 15,17, 18, 19)

**b) Luxación congénita de la cadera:** Esta malformación es frecuente, sobre todo en el sexo femenino con una relación masculino: femenino, 1:8. Su causa es la formación defectuosa del acetábulo en especial de su borde superior. En consecuencia la cabeza del fémur puede desplazarse hacia arriba o hacia atrás. En la mayoría de los casos el desplazamiento no empieza hasta después del nacimiento, y se hace mas acentuado durante las primeras semanas o meses de la vida. (14, 15,17, 18, 19)

Hallazgos físicos: Asimetría de la longitud de los miembros inferiores. (14, 15,17, 18, 19)

#### **Anomalías menores de manos y pies:**

**a) Polidactilia:** Consiste en una pequeña formación de piel y cartílago unidos través de un fino pedículo en la base del cuarto dedo de la mano o el pie, se asocia con fuertes antecedentes familiares. (14, 15,17, 18, 19)



**b) Pliegues palmares e interdigitales.**

**c) Clinodactilia:** La clinodactilia, Síndrome de Pierre Robin o Síndrome de Catel Manzke son las desviaciones de los dedos en el plano transversal, se pueden dividir en reductibles (permiten colocar el dedo en una posición correcta, sin dolor) e irreductibles. <sup>(14, 15, 17, 18, 19)</sup>

**d) Sindactilia:** Es una anomalía congénita que implica la fusión de uno o más dedos entre sí. Esta unión puede ser completa (si se hallan fusionados también los huesos) o parcial (si sólo están unidos por una membrana) y puede estar asociada a otros trastornos como el síndrome de Down, el síndrome de Carpentier).

La sindactilia es la malformación congénita de los miembros más frecuente, con una incidencia de 1 entre 2000-3000 nacidos vivos.

**Incidencia de las malformaciones por síndromes**

Malformación	Incidencia
Trisomía 21 o Síndrome de Down	1/600
Trisomía 18 o Sind. De Edwards	1/5000
Trisomía 13 o Sínd. de Patau	1/7000
Síndrome 45,X (de Turner)	1/10,000
Síndrome de Klinefelter	1/500
Síndrome del triple X	1/1000
Síndrome del X frágil	1/1000
Artrogriposis	1/3000
Síndrome de Pierre Robin	1/8000
Síndrome de bandas amnióticas	1/4000
Asociación VATER	1/5000



### **Diagnóstico de malformaciones congénitas.**

**Diagnóstico prenatal:** Permite optimizar el parto o considerar la terminación del embarazo, permite identificar las malformaciones estructurales y funcionales en el feto en desarrollo, varias malformaciones fetales pueden diagnosticarse antes del nacimiento, la tecnología proporciona un número de opciones terapéuticas prenatales que continúa creciendo. (14, 15, 17, 19)

Entre el 2 y el 3% de los neonatos presentan alguna malformación congénita que se descubre al nacer. (6, 7, 8,12) El diagnóstico preciso en un niño con defectos congénitos es de suma importancia ya que nos alerta sobre el debido manejo de dicha MFC. El diagnóstico preciso es la base para establecer un pronóstico realista fundamentado en la experiencia acumulada sobre la historia natural del trastorno en cuestión. (14, 15, 17, 19)

El diagnóstico correcto permite así anticipar y prevenir complicaciones por ejemplo: la tendencia a la obesidad o la luxación de columna cervical en el síndrome de Down, las apneas durante el sueño en la acondroplasia, etc. El diagnóstico certero permite planear tratamientos específicos ya sea quirúrgico o medicamentoso, como la extirpación de las gónadas en niñas con insensibilidad a los andrógenos (testículo feminizante). (14, 15, 17, 19)

Finalmente, el diagnóstico nosológico correcto permite establecer si el trastorno es heredado o no, y en el caso de serlo determinar el modo de herencia y el riesgo de recurrencia de la afección en hermanos subsiguientes al niño afectado, así cuando se diagnostica una fibrosis quística se establece una herencia autosómica recesiva y los riesgos de recurrencia subsiguientes. (14, 15, 17, 19)

**Criterios de sospecha:** Una malformación congénita debe sospecharse en todo niño que presente:

- Malformaciones, deformaciones u otras anomalías físicas visibles, en particular si existen dos o más en zonas anatómicas no relacionadas.
- Anomalías menores o dismorfias en áreas morfogénicamente complejas, como la craneofacial y las manos.
- Vómitos, convulsiones, deshidratación o acidosis metabólica en el recién nacido.



- Retardo de crecimiento no explicable por factores ambientales, en particular si hay desproporción entre los segmentos corporales.
- Retraso en algún área del desarrollo psicomotor o retardo mental.
- Trastornos de la diferenciación sexual. (14, 15, 17, 19)

**Historia familiar:** Una historia familiar negativa no excluye una enfermedad hereditaria, una buena historia familiar, sin embargo, da muchas veces la clave para un diagnóstico o para establecer el modo de herencia de un trastorno en una familia, ésta debe incluir: una historia familiar en forma de un árbol genealógico que contenga la información siguiente:

- Edad, origen étnico y salud de los padres.
- Posible existencia de consanguinidad entre los padres (sospecha de enfermedad recesiva).
- Historia reproductiva previa (abortos, muertes perinatales).
- Registro e historia médica y reproductiva de los hermanos de ambos padres y su descendencia (tíos y primos).
- Registro e historia médica de los cuatro abuelos del paciente. (14, 15, 17, 19)

**Examen físico:** Debe ser minucioso, sistemático y documentado con mediciones antropométricas pertinentes, documentar con fotografías clínicas. (14, 15, 17, 19)

**Evaluación por un especialista:** De acuerdo con el caso puede ser pertinente la consulta especializada que incluyen: oftalmología, audiología, endocrinología, dermatología, cardiología, neurología, diagnóstico por imágenes (radiología, ecografía). (14, 15, 17, 19)

**Consulta genética clínica:** El genetista clínico es un recurso invaluable en el proceso diagnóstico, ya que puede guiar los estudios genéticos especializados. (14, 15, 17, 19)

**Radiología esquelética:** En presencia de retardo de estatura significativa con desproporción de segmentos corporales, este método descarta o confirma displasias esqueléticas, distocias, enfermedades de atesoramiento entre otros. (14, 15, 17, 19)





**Estudio cromosómico:** Consiste en analizar el número y estructura de los 23 pares de cromosomas, por lo general en sangre periférica. Las indicaciones para este estudio surgen de las manifestaciones de malformaciones congénitas múltiples, retardo de crecimiento de comienzo prenatal, retraso del desarrollo psicomotor, retardo mental y anomalías de la diferenciación sexual. (14, 15, 17, 19)

**Estudios bioquímicos especiales:** Los errores congénitos del metabolismo se sospechan por la presencia de signos y anomalías bioquímicas. Entre los signos bioquímicos sospechosos se cuentan los vómitos, la letargia, las convulsiones, visceromegalia, retardo mental, entre las anomalías: acidosis metabólica, hipoglucemia, metabolitos anormales en la orina. Los estudios son: Cromatografía de aminoácidos en sangre y orina, determinación cuantitativa y cualitativa de mucopolisacáridos en orina, ceruloplasmina sérica. (14, 15, 17, 19)

**Diagnóstico molecular:** Estos análisis moleculares se pueden realizar en cualquier célula nucleada del organismo (leucocitos, fibroblastos, células epiteliales de la mucosa bucal, y células amnióticas), en individuos vivos o muertos y sin necesidad de conocer el fenotipo, ya que sólo dependen del análisis de la estructura del ADN. En estos casos se extrae el ADN de cualquier célula nucleada del paciente, se amplifica el segmento deseado por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y se los analiza usando sondas génicas que revelan si la secuencia es normal o mutante. (14, 15, 17, 19)

**Alfa fetoproteína (AFP):** Esta glucoproteína se sintetiza en el saco vitelino temprano durante la gestación y más tarde en el tracto gastrointestinal y en el hígado. Circula en la sangre fetal y pasa a la orina fetal y al líquido amniótico, aunque se desconoce su función es la principal proteína sérica en el embrión y en el feto. Su concentración aumenta lentamente tanto en el suero fetal como en el líquido amniótico hasta las 13 semanas, a partir de entonces este nivel desciende con rapidez. La AFP pasa a la circulación materna mediante difusión a través de las membranas placentarias y también puede transportarse a través de la circulación placentaria. (14, 15, 17, 19)

Se encuentra en cantidades que aumentan poco a poco en el suero materno después de las 12 semanas de gestación. Cuando existe una malformación fetal como una abertura no cubierta por



tegumento en alguna parte del cuerpo o algunos otros trastornos los niveles séricos de AFP aumentan. (14, 15, 17, 19)

Detección de AFP en suero materno: Se realiza entre las semanas 15 y 22, aunque su sensibilidad máxima se encuentra entre las semanas 16 y 18.

AFP aumentada:  $> 2 - 2.5$  ng/ml

AFP disminuida:  $< 1$  ng/ml (14, 15, 17, 19)

Los tratamientos actuales prenatales incluyen la optimización del medio ambiente intrauterino y de las condiciones del parto, las transfusiones de sangre, la administración de medicamentos la amniorreducción, la colocación de derivaciones y la cirugía. Es probable que en el futuro cercano, incluya el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y otros métodos para la transferencia de genes. (14, 15, 17, 19)



## DISEÑO METODOLÓGICO

**Tipo de estudio:** Analítico de caso – control no pareado.

**Área de estudio:** El “Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello” (HEODRA), de la ciudad de León, Nicaragua, el cual es el único hospital público de referencia del departamento donde se brinda atención a los recién nacidos con malformaciones congénitas.

**Población:** Se estudiaron a los recién nacidos de las madres que ingresaron al departamento de Gineco-obstetricia del HEODRA en el período comprendido de Enero del 2010 a Enero del 2012, que reunieron los criterios de inclusión para casos y controles

**Casos:** todos los recién nacidos en el HEODRA durante el período de estudio, con al menos una malformación congénita evidente por examen físico antes de su egreso.

**Controles:** a los niños que nacieron sin evidencia de malformación congénita, que hallan nació antes y después del recién nacido afectado por MFC, atendido en el HEODRA.

**Criterios de inclusión para casos:**

Recién nacido con alguna MFC confirmada mediante el examen físico.

**Criterios de inclusión para controles:**

Recién nacido sin MFC.

**Criterios de exclusión para casos y controles:**

Nacimiento fuera del período de estudio.

**Instrumentos de recolección de la información:** Se elaboró una ficha de recolección de la información.

**Fuente:** Secundaria ya que los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos tanto de casos como de controles.



**Procedimiento de recolección de la información:** Se realizó el llenado correspondiente de la ficha para casos y controles, posteriormente se revisó ficha por ficha y se obtuvo la información de cada una de ellas.

**Aspectos éticos:** Se solicitó autorización al director del Hospital para realizar dicho estudio, exponiéndole los objetivos del mismo, asegurando que la información será obtenida solamente para fines de la investigación. Se mantuvo la confidencialidad de los nombres de las madres de los recién nacidos que se incluyeron en el estudio.

**Plan de análisis y resultados:** Los datos obtenidos se procesaron de manera automatizada utilizando el programa SPSS versión 11.5. Se calculó el OR e intervalos de confianza al 95%. Los resultados se exponen en tablas.



**Operacionalización de las variables.**

<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>VALOR</b>
Edad materna	Tiempo cronológico transcurrido en años desde el nacimiento hasta la actualidad.	1: $\leq 19$ años 2: 20 a 34 años 3: $\geq 35$ años
Raza	Término no científico que se usa para designar a un grupo de personas genéticamente relacionadas que comparten determinadas características físicas.	1: Negra 2: Mestiza 3: Blanca
Abortos recurrentes	Interrupción espontánea de tres embarazos sucesivos antes de las veinte semanas de gestación.	1: Si 2: No
Ingesta tardía de ácido fólico	Ingesta de ácido después de la octava semana de gestación.	1: Si 2: No
Infecciones durante el embarazo	Infecciones que ocurren durante el período de embriogénesis: Rubéola, Toxoplasmosis, Sarampión, Citomegalovirus, Sífilis, Virus Herpes Simple, Parotiditis, Varicela, Poliomielitis, H. Influenzae Virus Coxsackie.	1: Si 2: No
Alcoholismo	Dependencia extrema del alcohol asociada con la aparición progresiva de trastorno del comportamiento.	1: Si 2: No
Tabaquismo	Es la adicción al tabaco provocada principalmente por uno de sus componentes activos la nicotina.	1: Si 2: No
Exposición a radiaciones	Persona que han estado expuestas a radiaciones ionizantes (radiografías)	1: Si 2: No
Consanguinidad de la pareja	Parentesco hereditario o sanguíneo entre las personas. Se considera hasta la tercera generación.	1: Si 2: No
Exposición a plaguicidas	Contacto físico con sustancias tóxicas utilizadas en la agricultura.	1: Si 2: No
Diabetes mellitus	Trastorno complejo del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas que es básicamente secundaria a una deficiencia o ausencia total de la secreción de insulina por las células betas pancreáticas o a la resistencia a la insulina.	1: Si 2: No
Antecedentes familiares de primer grado de MFC	Presencia de niños con malformación congénita en la familia de alguno de los padres del niño afectado.	1: Si 2: No



Atención prenatal (APN)	Atención médica que se le brinda a las mujeres embarazadas de forma normada con el fin de evitar cualquier situación de riesgo y promover un embarazo y parto seguro.	1: Si 2: No
Antecedentes personales previos de MFC	Historia personal de presentar malformación congénita.	1: Si 2: No
Malformación congénita	Alteración anatómica o estructural presente al momento del nacimiento.	1: Si 2: No
Tipo de MFC	Malformación congénita presente al momento del nacimiento.	1: Única 2: Múltiple



## Resultados

En nuestro estudio se incluyeron un total de 240 pacientes, 80 casos y 160 controles. En el cuadro 1, se exponen los tipos más frecuente de malformaciones congénitas por órganos y sistemas. El 73.75% de los recién nacidos presentaron una únicas malformación congénita y 26.25% fueron múltiples malformaciones congénitas. Los principales sistemas afectados por malformaciones congénitas fueron: el cardio-circulatorio (40%), osteomuscular (30%), digestivo (15%), etc.

Cuadro 1 Principales tipos de malformaciones congénitas en los recién nacidos del HEODRA.

Código (CIE-10)	Malformaciones congénitas por sistemas	Total (n=80)	
		No.	%
<b>Q20-Q28</b>	<b>Sistema circulatorio:</b>	<b>32</b>	<b>40.0</b>
Q25	De grandes arterias:	10	
	• Ductus arterioso permeable.	4	
	• Otros	2	
Q21	De los tabiques cardíacos:	3	
	• Interventricular.	4	
	• Auricular	4	
	• Tetralogía de Fallot	2	
	• Otro	1	
Q28	Otros	2	
<b>Q65-Q79</b>	<b>Sistema osteomuscular:</b>	<b>24</b>	<b>30.0</b>
Q66	Deformidades congénitas de los pies:	9	
Q79	Otros	15	
<b>Q39-Q45</b>	<b>Sistema digestivo:</b>	<b>12</b>	<b>15.0</b>
Q41	Atresia intestinal	4	
Q45	Otros	8	
<b>Q00-Q09</b>	<b>Sistema nervioso:</b>	<b>10</b>	<b>12.5</b>
Q02	Microcefalia	3	
Q05	Espina bifida	3	
Q03	Hidrocefalia	2	
Q00	Anencefalia	2	
<b>Q35-Q38</b>	<b>Labios, boca y paladar:</b>	<b>9</b>	<b>11.2</b>
Q36	Labio leporino	5	
Q37	Paladar hendido	4	
<b>Q50-Q56</b>	<b>Órganos genitales:</b>	<b>9</b>	<b>11.2</b>
Q53	Criptorquidia	3	
Q55	Otros	6	
<b>Q60-Q64</b>	<b>Órganos urinarios:</b>	<b>5</b>	<b>6.2</b>
Q61.4	Displasia renal	3	
Q64	Otros	2	
<b>Q90-Q99</b>	<b>Cromosómicas:</b>	<b>3</b>	<b>3.8</b>
Q90	Síndrome de Down	3	
<b>Q10-Q18</b>	<b>Ojos, cara y cuello:</b>	<b>3</b>	<b>3.8</b>
Q16.1	Atresia del conducto auditivo externo.	2	
Q12.0	Catarata congénita.	1	
<b>Total</b>		<b>107</b>	

Fuente primaria: expedientes clínicos HEODRA.



De todas las variables incluidas en el análisis de regresión logística para determinar los factores de riesgo, solamente las edades extremas de las pacientes y las infecciones durante el embarazo estuvieron asociadas estadísticamente con las malformaciones congénitas.

Cuadro 2. Factores de riesgo de malformaciones congénitas en HEODRA, Enero del 2010 a Enero del 2012.

Factores de riesgo	Casos	Controles	Total No.	%	OR crudo (IC 95%)	Valor P	OR ajustado (IC 95%)	Valor P
<b>Edad:</b>								
< 20/ ≥ 35	33	47	80	33.3	1.6 (0.9-3.0)	0.06	1.9 (1.02-3.6)	0.042
20 – 34	47	113	160	66.7				
<b>Etnia:</b>								
Negra	0	0	0	0	--	--	--	--
Mestiza o blanca	80	160	240	100				
<b>Antecedente previo de MFC:</b>								
Si	3	0	3	1.3	--	0.003	--	--
No	77	160	237	98.7				
<b>Ingesta de ácido fólico:</b>								
No	5	0	5	2.1	--	0.000	--	--
Si	75	160	235	97.9				
<b>Infecciones durante embarazo:</b>								
Si	47	34	81	33.8	5.2 (2.8-9.9)	0.000	5.8 (3.1-10.9)	0.000
No	33	126	159	66.3				
<b>Patologías:</b>								
Diabetes mellitus	1	0	1	0.4	--	0.33	--	--
Ninguna	79	160	239	99.6				
<b>Medicación durante embarazo:</b>								
Si	0	0	0	0	--	--	--	--
No	80	160	240	100				
<b>Antecedente familiar de MFC:</b>								
Si	0	0	0	0	--	--	--	--
No	80	160	240	100				
<b>Consanguinidad de la pareja:</b>								
Si	0	0	0	0	--	--	--	--
No	80	160	240	100				
<b>Alcoholismo:</b>								
Si	0	0	0	0	--	--	--	--
No	80	160	240	100				
<b>Tabaquismo:</b>								
Si	0	0	0	0	--	--	--	--
No	80	160	240	100				
<b>Exposición a plaguicidas:</b>								
Si	0	0	0	0	--	--	--	--
No	80	160	240	100				

Fuente primaria: expedientes clínicos HEODRA.





## Discusión

Se realizó un estudio en el que se incluyeron 240 pacientes de los cuales 80 pertenecen a los casos y 160 a los controles.

De los casos se encontró que 73.75 % de estas presentaron malformaciones únicas y 26.25 % fueron múltiples lo que coincide con las bibliografías internacionales que las malformaciones únicas son más frecuentes<sup>(3,15)</sup>. En relación a los principales órganos y sistemas afectados fueron los siguientes cardiovascular con 40 % y menos frecuente fue cráneo facial y genital con 11.2 % cada uno, no coincidiendo con otros estudios realizados por Zarante Montoya cuyo mayor sistema afectado fue el auditivo<sup>(5)</sup>.

Un gran número de malformaciones congénitas tienen una herencia multifactorial donde estas están determinadas por factores genéticos y ambientales<sup>(3,15)</sup>, como es el caso de aquellas madres que durante el primer trimestre de gestación presentaron enfermedades infecciosas (toxoplasmosis, rubeola), enfermedades crónicas (diabetes mellitus, hipertiroidismo, etc.), o estuvieron expuestas a radiación, productos químicos o por ingesta de medicamentos teratógenos (talidomida, hidantoína), consanguinidad, extremos de edad materna, carencias nutricionales que se consideran factores de riesgos para tener hijos con malformaciones congénitas<sup>(3,15,16)</sup>.

De acuerdo a los factores de riesgos físicos, biológicos a los que están expuestos las madres de los bebés en estudio se encontró que solo las edades extremas y las infecciones durante el embarazo estuvieron asociadas estadísticamente con las malformaciones congénitas, lo que coincide con bibliografías internacionales<sup>(3,15)</sup>, en relación a la edad materna en rangos de extremo, como es el caso del síndrome de Down en donde las aberraciones cromosómicas ocurren más comúnmente en madres de edad avanzadas mayores de 35 años, por lo que se considera que las gestantes de 40 años de edad el riesgo de tener un hijo con síndrome de Down



es de 1 en 50 y este riesgo se incrementa con la edad, de igual manera se menciona que aquellas madres adolescentes tienden a tener hijos de bajo peso al nacer, al igual que las infecciones durante el primer trimestre de embarazo se ha relacionado con malformaciones congénitas un ejemplo de ello que esta bien documentada en bibliografía internacional es la rubeola que se asocia a catarata congénita, sordera, microcefalia y cardiopatías congénitas<sup>(3,15)</sup>.

En nuestro estudio se encontró que la no ingesta de ácido fólico tempranamente (antes de la tercera a la octava semana de gestación), antecedentes previos de malformaciones congénitas y patologías maternas, al realizarse análisis crudo dio resultados con significancia estadísticas para el valor de P, pero al hacer el análisis logístico con OR ajustado no fue significativo debido a que la muestra fue pequeña. Estos hallazgos coinciden con bibliografías internacionales en donde las deficiencias de ácido fólico se asocian a malformaciones del sistema nervioso como son los defectos del tubo neural, las patologías como la diabetes aumentan la frecuencia de mortinatos, muerte neonatal, lactantes anormalmente grandes y malformaciones congénitas<sup>(3,15)</sup>.



### **Conclusiones**

Las principales malformaciones congénitas se relacionaron al sistema cardio-circulatorio y osteomuscular.

Los principales órganos más afectados son: el corazón (grandes vasos), el pie (pie equinovaro).

Los factores de riesgo de las malformaciones congénitas fueron la edad extrema de las madres y las infecciones durante el embarazo



### **Recomendaciones**

1. Brindar consejería sobre reproducción familiar haciendo énfasis en las adolescentes y mujeres mayores de 35 años de edad.
2. Identificar oportunamente las infecciones maternas en el período de la embriogénesis ya que se considera un factor de riesgo para la aparición de malformaciones congénitas.
3. Brindar charlas educativas sobre los cuidados preconcepcional en las unidades de salud públicas incluida la ingesta de ácido fólico.
4. Darle seguimiento a dicho estudio ya que es un problema de salud pública en la actualidad.



**Bibliografía:**

1. Borbolla Vacher L, García Martínez D, Genética médica en pediatría, Editorial Pueblo y Educación, La Habana, Cuba, 1999, pp. 146-149.
2. Mc Kusick V, Mendelian inheritance in man, Onceava edición, New York, The John Hopkins University Press, 1994, pp. 23-67.
3. Nelson WE, Bellman RE, Kliegman MD, Arvin AM, Text book of Pediatrics, Quinceava edición, St Louis, W.B. Saunders, 1996, pp. 560-596.
4. Bueno M, Pérez González J, et al, Patología prenatal, Séptima edición, Barcelona, España, 1994, pp. 276-333.
5. Zarante Montoya, Ignacio, et al, Análisis clínico epidemiológico de factores asociados a malformaciones congénitas ECLAMC - Hospital Universitario San Ignacio, Junio – Diciembre del 2001, (análisis clínico).  
[med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/.../0031%20ANALISIS.PDF](http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/.../0031%20ANALISIS.PDF)
6. Bermejo E, Martínez, Frías ML, Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en el período 1980-1999, Boletín ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España, Cap. 5, pp. 57-82.
7. Penchaszadeh V.B, Nuevas tecnologías en reproducción y en ingeniería genética, Salud reproductiva de las Américas, Washington, D.C. OMS/OPS, 1992, pp. 458-475.
8. Almaguer Sabina, Pilar, et al, Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas en la barriada de San Lázaro, Revista Cubana de Pediatría, Editorial Ciencias Médicas, La Habana, Cuba, 2002, pp. 44-49.  
[www.sld.cu/revistas/ped/vol74\\_1\\_02/PED06102.pdf](http://www.sld.cu/revistas/ped/vol74_1_02/PED06102.pdf)



9. Duarte, Lucía, Comportamiento de las malformaciones congénitas en el HEODRA, León, Diciembre, 1986, (tesis).
10. Berríos García, C.A., Caracterización de Malformaciones Congénitas en niños nacidos vivos en el HEODRA, Enero – Septiembre, 1995, (tesis).
11. Delgadillo Mantilla, Judith María, Factores asociados a la presencia de malformaciones congénitas en niños nacidos en el HEODRA, en el periodo comprendido mayo 2006 – 2008, (tesis).
12. Díaz Martínez AG, Valdés Abreu MC, Dalmau Díaz A., Antecedentes y actualidades en el diagnóstico prenatal. Rev. Cubana Obstetricia y Ginecología 1997, 23(1) pp. 25-30.
13. Rodríguez y Enríquez de Rivera FC, et al, Mortalidad perinatal en las unidades de atención médica del IMSS en el Centro Médico Nacional Torreón, Ginecología y Obstetricia México, 1986, Cap. 6, pp. 297-300.
14. Sadler, T.W, Langman Embriología Médica, Sexta edición, Editorial Médica Panamericana, México DF, 1993. Cap. 1, 4, 6-19.
15. Meneghello, Julio, et al, Pediatría Meneghello, Quinta edición, Editorial Médica Panamericana, tomo 2, Madrid, España, 1997. Cap. 227-230, 264-265, 365-370.
16. Jasso Gutiérrez, Luis, Neonatología práctica, Tercera edición, Editorial El Manual Moderno, S.A. de CV. México, D.F., 1989. Cap. 8, pp.: 315-336.
17. Gomella, Tricia Lacy, et al, Neonatología, Tercera edición, Editorial Médica Panamericana, Madrid, España, 1997. Sección V, Cap. 53-72, pp. 335-584.



18. Solari, Alberto Juan, *Genética Humana Fundamentos y aplicaciones en Medicina*, Tercera edición, Editorial Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2004, Cap. 2-10, pp. 15-228, Cap. 13-14, pp. 285-324, Cap. 17, pp. 375-404.
19. Johns Hopkins, *Ginecología y obstetricia*, Edición original Marban Librol, S.L, Madrid, España, 2005. Cap. 12, pp. 153-162, Cap.32, pp. 385-389, pp. 539-548.
20. Cunningham, Gary, *Obstetricia de Williams*, 22ª. Edición, Mc Graw-Hill Interamericana, México, DF, 2006. Cap. 12-14, pp. 285-364.
21. González Elida, *Rev. Cubana Endocrinología*, 2002, Diabetes mellitus experimental: etiología de las malformaciones congénitas en descendientes de ratas diabéticas, 13(1), pp. 53-63.  
Drhttp://bvs.sld.cu/revistas/end/vol13\_01\_02/end07102.htma.
22. Sánchez Álvarez Pedrosa, et al, *Diagnóstico por imagen*, Compendio de radiología clínica, Primera edición, Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, Madrid, España, 1987. Cap. 1, pp. 1-19, Cap. 14-15, pp. 161-186, Cap.37, pp. 480-490, Cap. 45, pp. 575-590.



# ANEXOS





**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
UNAN-LEON  
Facultad de Ciencias Médicas**

**Ficha de recolección de datos**

**Factores de riesgo que inciden en la aparición de malformaciones congénitas en niños atendidos en el HEODRA, en el periodo comprendido de Enero del 2010 a Enero del 2012.**

**I Datos generales:**

Ficha N° \_\_\_\_\_ Clasificación del niño: Caso: \_\_\_\_ (1) Control \_\_\_\_ (2)

Numero de expediente: \_\_\_\_\_

**II Características socio-demográficas de la madre.**

Edad: \_\_\_\_\_ ≤19 años: \_\_\_\_\_ 20 a 34 años: \_\_\_\_\_ ≥ 35 años: \_\_\_\_\_  
Raza: Mestiza ( ) Negra ( ) Blanca ( ) Procedencia: Urbana ( ) Rural ( )  
Ocupación: \_\_\_\_\_

**III Antecedentes Ginecobstétricos.**

Gestas: \_\_\_\_\_ Partos: \_\_\_\_\_ Abortos: \_\_\_\_\_ Cesáreas: \_\_\_\_\_  
Primigesta ( ) Bigesta ( ) Trigesta ( ) Multigesta ( ) Gran multigesta ( )  
Antecedentes previos de MFC: Si ( ) No ( )  
Tipo de MFC: \_\_\_\_\_  
APN: Si ( ) No ( ) Números de APN: \_\_\_\_\_  
Ingesta de ácido fólico: Si ( ) No ( )  
Inicio: Preconcepcional ( ) I Trimestre ( ) II Trimestre ( ) III Trimestre ( )

**IV Patologías maternas.**

Infecciones durante el embarazo: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Trimestre: \_\_\_\_\_  
Rubéola ( ) Sarampión ( ) Citomegalovirus ( ) Virus Herpes Simple ( )  
Parotiditis ( ) Poliomiélitis ( ) Varicela ( ) Virus Coxsackie ( )  
H. Influenzae ( ) Toxoplasmosis ( ) Sífilis ( )

Diabetes Mellitus: Si ( ) No ( )  
Fenilcetonuria: Si ( ) No ( )  
Hipertermia: Si ( ) No ( )  
Otras: \_\_\_\_\_



**V Medicación teratogénica.**

Medicación: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Trimestre: \_\_\_\_\_  
 O Talidomida      O Estreptomina      O Cortisona      O Fenotiazida      O Litio  
 O Meprobamato      O Clordiazepóxido      O Diazepam      O Dietiletilbestrol      O Aspirina  
 O Quininas      O Progestágenos      O Warfarina      O Isotretinoína      O Fenitoína  
 O Trimetadiona      O Sulfamidas      O Anfetaminas      O Yoduro de potasio  
 O Propiltiouracilo      O Tetraciclina      O Difenilhidantoína      O Difenilhidramina  
 O Ácido valproico

**VI Factores genéticos.**

Antecedentes familiares de MFC: Si ( ) No ( )  
 Consanguinidad de la pareja Si ( ) No ( ) Parentesco: \_\_\_\_\_

**VI Hábitos.**

Alcoholismo: Si ( ) No ( )      Tabaquismo: Si ( ) No ( )

**VII Factores físicos**

Exposición a radiaciones: Si ( ) No ( ) Número de trimestre: \_\_\_\_\_  
 Plaguicidas: Si ( ) No ( ) Cual: \_\_\_\_\_

**VI Datos del recién nacido.**

1. Vía de nacimiento: Vaginal ( ) Cesárea ( )
2. Condición de nacimiento: Vivo ( ) Muerto ( )
3. Sexo: M: ( ) F: ( )
4. Peso: \_\_\_\_\_gramos. Muy bajo peso( ) Bajo peso( ) Normal( ) Sobrepeso( )
5. Talla: \_\_\_\_\_cms. Perímetro Cefálico: \_\_\_\_\_cms.
6. Edad gestacional: \_\_\_\_\_semanas. Pretérmino ( ) Término ( ) Postérmino ( )
7. Tipo de malformación: Única ( ) Múltiple ( )
8. Describir la malformación: \_\_\_\_\_
9. Órgano o sistema afectado: \_\_\_\_\_
10. Condición de egreso: Vivo ( ) Muerto ( )