

# Anomalías congénitas estructurales en el recién nacido (Segunda Parte\*)

Julio Nazer H.

ARCHIVO

*\* Por lo extenso de la información, y el interés que representa para la comunidad hospitalaria, el Comité de Redacción ha decidido publicar esta monografía del Dr. Nazer en dos entregas. La primera parte correspondió a las definiciones generales para el diagnóstico y prevención primaria de las Anomalías congénitas, publicado en nuestro número anterior. En este número se prosigue con la prevención de las anomalías congénitas y los aspectos epidemiológicos del problema en Chile. Las referencias corresponden a la totalidad de la monografía y por ello se repetirán en ambas publicaciones.*

## **Prevención de las malformaciones congénitas.**

Todas las anomalías estructurales congénitas son de etiología necesariamente prenatales. Estos mecanismos de producción, es decir su patogenia, pueden ser por lo tanto preconcepcionales, es decir el defecto está en el gameto materno, paterno o de ambos y así gestarse un huevo defectuoso. La causa puede estar durante el periodo embrionario (embriopatía) y alterar un embrión proveniente de un huevo normal (malformación) o tercero puede ocurrir durante el período fetal afectando a un feto normal (deformación, disrupción).

Servicio de Neonatología  
HCUCh.

Dirección: Santos Dumont 999, 3A.  
Teléfono: 678 8301

Las malformaciones tienen una frecuencia en Chile alrededor del 5% de todos los nacimientos y como nacen anualmente 280.000 niños, tendremos 14.000 recién nacidos malformados por año. Conociendo las causas se puede hacer prevención y teóricamente podría prevenirse la mitad de ellas.

Se puede hacer, por lo dicho anteriormente, prevención en tres momentos distintos: preconcepcional, es la llamada prevención primaria y está destinada a evitar que se produzca el defecto. La prevención secundaria es prenatal y ella evita que nazca un embrión o un feto malformado. La prevención terciaria es postnatal y está destinada a evitar o mejorar el defecto o sus complicaciones, mejorando sus posibilidades de sobrevivir y su calidad de vida.

#### **Prevención Primaria**

Debe ser considerada como la meta ideal de una acción de salud en este campo, evitar la ocurrencia de este evento. Es aplicable a las causas de origen biológico, especialmente a los defectos de origen cromosómico. Debe estudiarse los antecedentes familiares en busca de anomalías cromosómicas y en caso de haberlas, examinar a los padres con exámenes genéticos para poder dar un consejo genético acertado. Se sabe que el incremento de la edad materna conlleva un mayor riesgo de tener un hijo malformado y ya se ha sensibilizado a las mujeres del peligro de los embarazos a edades avanzadas. El riesgo de una mujer de más de 40 años de tener un hijo con S. de Down, por ejemplo, es de 1 en 52 nacimientos, mientras que una mujer de 20 a 29 años es de 1 en 1350. Según nuestros estudios, en nuestro medio el grupo etario de 40 a 44 años produce el 2% de los nacimientos y el 40% de los recién nacidos con S. de Down. Esta asociación o correlación tan estricta entre edad materna y S. de Down, nos hace postular que si se desincentiva a este grupo de mujeres para em-

barazarse, estaríamos evitando el nacimiento de cerca de la mitad de los casos de S. de Down. La edad materna es el factor de riesgo para malformaciones congénitas más importante en nuestro medio. En Chile la frecuencia de esta anomalía congénita es superior al 17:10.000 nacimientos, mientras que en algunos países desarrollados es de alrededor de 10: 10.000. En Chile el grupo etario de 35 a 45 años produce el 10% de los nacimientos y el 33% de los niños mongólicos, mientras que en Atlanta producen sólo el 5% de los nacimientos y el 17% de los mongólicos. Es decir en Atlanta se ha reducido el número de nacimientos en ese grupo de edad y con ello cayó la frecuencia de S. de Down sin recurrir a ninguna tecnología especial ni encarecer el sistema.

Esta es una acción médica dirigida a hacer prevención primaria. Esta situación es aplicable a la mayoría de las anomalías cromosómicas numéricas.

Algunas enfermedades crónicas maternas son factores de riesgo importante para defectos congénitos, que se pueden disminuir con un buen control prenatal. Entre ellas la Diabetes mellitus es, tal vez, una de las más importantes por ser una enfermedad frecuente entre las mujeres embarazadas (1%) y por la alta incidencia de malformaciones embrionarias o fetales que ocasiona. La Diabetes produce la llamada embriopatía diabética en el primer trimestre de la gestación, debido a los trastornos metabólicos maternos que ocasiona y se caracteriza por malformaciones o aborto espontáneo. Más avanzado el embarazo se produce la fetopatía diabética, siendo la macrosomía fetal y la hipoglicemia sus características esenciales. La embriopatía es producida por la diabetes mellitus no controlada antes de la gestación. Toda mujer diabética debería ser atendida por el médico diabetólogo el que autorizaría el embarazo en el momento en que la en-

fermedad esté totalmente controlada. La fetopatía es producida por la diabetes gestacional no bien controlada. Esta afección por aparecer frecuentemente en el tercer trimestre del embarazo, actúa sobre un feto ya bien formado, produciéndole una hiperglicemia que desencadena un hiperinsulinismo, causante de la hipoglicemia neonatal, y la macrosomía fetal. Ambas patologías aumentan la morbimortalidad neonatal.

Otra enfermedad crónica materna con riesgo de defectos estructurales es la epilepsia. Últimamente se ha demostrado su relación con defectos de cierre de tubo neural, fisuras labiopalatinas y cardiopatías congénitas, postulándose la intervención de genes situados en el cromosoma 6. A ello hay que agregar los riesgos que conlleva la medicación con algunos antiepilépticos. Ya nos referiremos a la consanguinidad como factor de riesgo para malformaciones. Genéticamente dos individuos son consanguíneos si por lo menos tienen un antecesor común reciente. El difundir el conocimiento de los riesgos que acarrea la consanguinidad es una acción de prevención primaria. Se conoce el hecho de que algunas infecciones virales durante las primeras semanas de la gestación, como la rubéola, pueden producir anomalías congénitas características, conformando el síndrome de rubéola congénita. Pues bien, se ha tomado medidas en todos los países del mundo para evitar que las mujeres enfermen de rubéola durante sus embarazos, por medio de la vacunación de las niñas al año de edad, refuerzo entre los 6 y 12 años. Estudiar el estado inmunológico de toda mujer embarazada, vacunando a las seronegativas en el puerperio inmediato, lo mismo que estudiar el estado inmunológico de las mujeres en edad fértil y que pertenezcan a grupos de riesgo: médicos, enfermeras, educadoras, etc. y vacunán-

dolas luego. Lo mismo ha ocurrido con otras enfermedades infecciosas como la sífilis, toxoplasmosis y citomegalovirus, para las que se hace screening y se trata oportunamente a las afectadas.

Algunos teratógenos químicos presentes en medicamentos como la talidomida, ac. retinico, antiepilépticos como el ácido valproico, warfarina, misoprostol y otros con probada acción dañina para los embriones y fetos, son evitados durante la gestación. Existe la conciencia entre el público del efecto peligroso de algunos medicamentos y cada día es menor el número de mujeres gestantes que se automedicaron o tomaron medicamentos. Lo mismo ocurre con algunos preparados químicos de uso industrial o en la agricultura a los que se le atribuye acción teratogénica. Un ejemplo reciente de Prevención Primaria en Chile, es el proyecto de fortificación de la harina con ácido fólico. Por conocimientos previos a nivel de estudios colaborativos se sabe que la administración periconcepcional del ácido fólico en cantidad de 400ug al día, es capaz de reducir en 50% la ocurrencia de defectos del tubo neural y hasta el 70% de las recurrencias, si se da una dosis 10 veces más alta (4mg) al día. Chile comenzó, a partir de Enero del 2000, a fortificar la harina de trigo con 220 ug de ácido fólico, con lo que se pretende reportar 360ug de ácido fólico a la dieta, si la mujer come 200 g de pan al día. Actualmente se está evaluando este proyecto, viendo la prevalencia al nacimiento de las tasas de defectos del tubo neural en las distintas maternidades chilenas participantes. Sus resultados se conocerán recién a fines del 2002, cuando se tenga un número de nacimientos suficientes, sin embargo los datos preliminares que se tienen, hacen ver el problema con optimismo.

El Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas ha elaborado un

“Decálogo” de recomendaciones para ser usadas en la prevención primaria de las anomalías congénitas:

### **Decálogo de Prevención Primaria**

Aún sin saberlo cualquier mujer en edad fértil puede estar embarazada.

Lo ideal es completar la familia mientras es aún joven.

Los controles prenatales son la mejor garantía para un embarazo con salud.

Es importante vacunarse contra la rubéola antes de quedar embarazada.

Deben evitarse los medicamentos excepto los imprescindibles.

Las bebidas alcohólicas perjudican el embarazo.

No fumar y evitar los ambientes en que se fuma.

Comer de todo y bien.

Consultar si el tipo de trabajo habitual es perjudicial para el embarazo.

Ante cualquier duda consultar al médico o a un servicio especializado (servicio de información teratogénica).

### **Prevención secundaria**

Es prenatal y así como la prevención primaria estaba dirigida a evitar la concepción de un niño malformado, esta lo que pretende es que no nazca un feto malformado o tratando de que su defecto no llegue a provocarle la muerte in útero o tratando de minimizar sus daños.

Las acciones médicas deben estar dirigidas a hacer un diagnóstico precoz del o los defectos que pudiera tener el feto. Con los métodos actuales eso es posible en muchos casos. El uso rutinario de la ecografía durante la gestación permite identificar la mayoría de los defectos estructurales del feto. El cultivo de líquido amniótico o de la sangre fetal por cordocentesis o de tejido fetal por medio de la biopsia de corion, hacen posible el estudio

genético cuando los antecedentes maternos así lo sugieran. Conocer en forma precoz el estado del feto nos permitirá actuar directamente sobre él, o mejorarlo o corregir alguno de sus defectos, las valvas uretrales por ejemplo, que al ser destruidas con láser, evita que se produzcan o se agraven las complicaciones secundarias, como la megavejiga, hidroureteronefrosis y alteraciones de los músculos de la pared abdominal. O adelantar el nacimiento para evitar daños mayores y ser corregidos fuera del útero, en hidrocefalia, hidronefrosis y otras malformaciones evolutivas. En el caso de la hiperplasia suprarrenal en fetos femeninos es posible hacer tratamiento con corticoides para evitar la masculinización.

En otros países, en que está legalizado el aborto, se recurre a la terminación del embarazo, cuando el feto es portador de alguna malformación incompatible con la vida como trisomías 13 y 18, aún cuando también hacen abortos electivos en otras patologías como síndrome de Down, defectos de cierre de tubo neural, etc. Este tipo de prevención secundaria no debiera ser una solución desde el punto de vista de salud pública. En realidad todos los esfuerzos deben ir dirigidos a mejorar la prevención primaria y en el caso de producirse el nacimiento del niño malformado recurrir a la prevención terciaria.

### **Prevención terciaria**

Es postnatal y está dirigida al diagnóstico precoz del defecto y a su corrección quirúrgica eficaz. Se puede hacer en muchos casos en los consultorios de atención primaria, por ejemplo diagnosticando precozmente la displasia de caderas y así hacer el tratamiento oportuno o por métodos de screening para el diagnóstico de fenilketonuria e hipotiroidismo congénito y evitar el retardo mental.

### **Factores de riesgo para malformaciones estructurales.**

Cuando tenemos que decidir sobre factores de riesgo para determinada malformación llegamos a la certeza de que en información de factores de riesgo raramente podemos dar un sí o un no absoluto. En genética clínica, más que en ninguna otra rama de la medicina, uno trabaja siempre en términos de probabilidades. Al hacer un pronóstico sobre riesgo de recurrencia de un defecto congénito, algunos prefieren hacerlo en porcentajes, otros en riesgo. Los primeros hablan de 10% por ejemplo, los otros dicen un riesgo de 1 en 10. Riesgo se refiere al futuro, no al pasado. Así en una situación de riesgo de 1 en 4, como en los casos de herencia autosómica recesiva, el hecho de que el hijo previo esté afectado no garantiza que los próximos tres vayan a ser normales, ni que teniendo dos hijos afectados, el siguiente va a ser también afectado. "La chance no tiene memoria".

Otro concepto que conviene precisar es el de riesgo alto o riesgo bajo. Es distinto el valor que una pareja da a estas definiciones. Algunas parejas a los que se les ha dado a conocer un riesgo bajo, por ejemplo 1 en 200, encuentran que eso está muy lejos de ser aceptado como bajo y lo asumen como demasiado alto. Otros a los que se les ha dado un riesgo de 50% lo encuentran aceptable y deciden correr el riesgo. En realidad es la naturaleza del defecto la que determina que riesgo es aceptable o no. Para unos padres no puede ser lo mismo el riesgo 20% de tener otro hijo con labio leporino que para otros, el mismo riesgo para Síndrome de Down. Siempre es conveniente aclarar bien el punto para que la pareja decida bien informada. Es necesario dar algún punto de referencia para que puedan hacer la comparación, por ejemplo, que si se le asigna un riesgo de 1 en 20 de repetición de una mal-

formación, conviene aclarar que el riesgo para la población general es de 1 en 2000.

Hay diferentes tipos de riesgos, los hay empíricos, mendelianos, genéticos, estimados. Los describiremos por separado.

#### **Riesgos empíricos**

Para estimar el riesgo de las malformaciones no mendelianas o cromosómicas se recurre a lo que se conoce como riesgo empírico, es decir, se basa en lo que se conoce respecto a una malformación específica. Por ejemplo, el riesgo de recurrencia para una familia con el hijo anterior afectado de espina bífida es 1 en 20, en un área de alto riesgo o de incidencias altas. El riesgo estimado es diferente en un área de baja frecuencia.

#### **Riesgos mendelianos**

Sólo se puede hacer al estar ante una malformación que tiene claramente una herencia mendeliana. Se podrá decir riesgo bajo o despreciable en familias sin antecedentes de esa malformación cuando es de tipo autosómico recesivo o de riesgo alto cuando hay antecedentes de familiares afectados de una malformación autosómica dominante.

#### **Riesgos genéticos modificados**

Se aplica especialmente a malformaciones de herencia recesiva ligada al X.

#### **Riesgos estimados de evidencias independientes**

Una embarazada que tiene un hijo anterior con defectos de cierre del tubo neural y que tiene un examen de alfa fetoproteína normal, reduce el riesgo de 1:20 a 1:200.

#### **Riesgos generales de la consanguinidad**

Los matrimonios entre parientes de primer grado están universalmente prohibidos, tanto por ley como por costumbres sociales, pero en la práctica se ve relaciones incestuosas entre padre e hija o entre hermanos, lo que constituye un problema grave. Los matrimonios entre parientes de segundo grado, medio hermanos,

tíos y tías, sobrinos y sobrinas, también son socialmente no aceptados. Los parientes de tercer grado, primos hermanos, son los que consultan con mayor frecuencia. Los riesgos estimados para matrimonios consanguíneos, cuando no se conoce alguna patología hereditaria, se basa en la información de probables genes recesivos "malos" en parientes sanos (portadores) y la información que se tenga de hijos de matrimonios consanguíneos con la misma patología. Los riesgos, por lo tanto, se pueden determinar conociendo el parentesco de la pareja. Se acepta que el riesgo para relaciones incestuosas es del 30%; entre primos hermanos es del 3%.

Hay otro grupo de personas en los que el riesgo de malformaciones estructurales es mayor que en la población general, se trata de las poblaciones endogámicas, es decir que tienen muchos genes en común por el hecho de vivir en poblaciones aisladas o que provienen de un pequeño grupo fundador. En ellos es posible encontrar una mayor frecuencia de malformaciones de baja frecuencia en la población general. Hay ejemplos clásicos como el de Aicuña, pequeño villorrio argentino al norte de Mendoza, muy aislado por estar en una zona cordillerana de difícil acceso, y en donde existe una gran concentración de albinos.

Existe un grupo de malformaciones estructurales que tienen un importante componente genético pero que no siguen el esquema clásico de la herencia mendeliana, ni tienen alteraciones cromosómicas. Se les conoce como poligénicas o multifactoriales. Es decir son el resultado de la suma de factores genéticos y ambientales. Tienen que estar todos presentes para que se expresen. Un grupo de personas puede estar expuestas al mismo teratógeno ambiental, pero tendrán la malformación sólo aquellas que presenten una predisposición genética a tenerla y al contrario, pueden ser genéticamente predispuestos, pero no expre-

sarán la anomalía si no se exponen a determinado factor ambiental.

Más de 150 malformaciones estructurales han sido catalogadas como de causa multifactorial por el Comité de Defectos Congénitos del CDC de Atlanta. Las mejores conocidas son labio leporino con o sin paladar hendido, pie bot uni o bilateral, estenosis pilórica hipertrófica, defectos de cierre de tubo neural.

Alrededor de un 70% de las malformaciones estructurales son de causa desconocida, pero se sospecha de que sean multifactoriales y que dependen de varios genes y de varios factores ambientales. 30% de las malformaciones estructurales pueden ser atribuidas a una sola causa específica, el 20% de ellas sería dependiente de un solo gen defectuoso; 5% son atribuidas a una anomalía cromosómica; 2 a 3% a factores químicos ya sea medicamentos o químicos ambientales; 2 a 3% a enfermedades maternas como diabetes, infecciones durante la gestación y 1% a irradiaciones durante el embarazo. También son importantes algunas otras causas que actúan durante la gestación, como la carencia de ciertas vitaminas, ácido fólico en defectos del tubo neural.

El consejo genético para personas relacionadas a alguien con una malformación estructural, es diferente si se conoce o no sus antecedentes genéticos. Si la malformación está relacionada con un gen único defectuoso o con una determinada droga o infección materna, la recurrencia para los hijos puede ser determinada con cierta seguridad. Sin embargo la mayoría de las veces no se conoce los fundamentos genéticos, por lo que debe basarse en los datos estadísticos relacionados a las cifras de recurrencia entre los diferentes grados de parentesco. Como ejemplo, la incidencia de labio leporino es de 1:1000 en la población general. En los parientes de primer grado es de 40:1000, en los de segundo grado 7:1000 y en los de tercer grado 3:1000.

Aspectos prácticos a tener presentes en el momento de estudiar riesgos para malformaciones de causa multifactorial son los siguientes:

- El riesgo es mayor entre parientes más cercanos y disminuye a medida que aumenta la distancia del parentesco.
- A diferencia de la herencia mendeliana, el riesgo de recurrencia depende de la incidencia de la malformación en la población general.
- Para calcular este riesgo, se puede decir que el riesgo máximo para un pariente de primer grado es aproximadamente la raíz cuadrada de la incidencia. Así si la incidencia es de 1 en 1000, el riesgo podría ser 1 en 10.
- Los conceptos de dominancia y recesividad no se aplican para estas malformaciones. El riesgo para los hijos es el mismo que para los hermanos.
- Cuando hay una incidencia diferente por sexos, el riesgo es mayor para los parientes del sexo menos afectado: en estenosis pilórica hipertrófica, cuya incidencia es mayor en hombres, el riesgo para los hermanos varones es de 3,8%, mientras que para los hermanos de una mujer afectada es de 9,2%. Lo mismo ocurre para luxación de caderas, de frecuencia mayor en mujeres, el riesgo es mayor cuando se transmite por un varón afectado.
- El riesgo puede ser mayor cuando la malformación es más severa.

- El riesgo está aumentado cuando hay varios miembros de la familia afectados. Esta aseveración se ve muy bien en defectos de cierre del tubo neural.

Los últimos tres puntos demuestran que existe cierta predisposición familiar para una malformación específica, lo que no ocurre en la herencia mendeliana, en la que el mayor número de casos en la familia no tiene importancia. "La herencia no tiene memoria".

### Importancia de las malformaciones congénitas estructurales

Es indudable que cada día es mayor la importancia que las malformaciones congénitas tienen como causa de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal. Es una materia de interés creciente desde el punto de vista de Salud Pública, ya que al ir mejorando la frecuencia de otras causas de mortalidad y morbilidad, como enfermedades infecciosas, respiratorias, diarrea infantil y desnutrición, las malformaciones han ido adquiriendo una redundancia relativa cada vez mayor. La Mortalidad Infantil en Chile ha ido disminuyendo paulatinamente, desde 79 por 1.000 en 1970 a menos de 10 por 1000 en la actualidad. Sin embargo las malformaciones como causa de muerte se ha mantenido estable en alrededor de 3,5 por 1000. Esto significa que en 1970 las malformaciones contribuían a la mortalidad infantil con

## Tabla 1

*Malformaciones congénitas y su relación con la Mortalidad Infantil en Chile*

Año	Mortalidad Infantil ‰	Malformaciones Congénitas (MFC) ‰	% de Malformación (M) en la Mort. Infantil
1970	70.3	3.2	4.0
1980	31.8	3.5	12.1
1990	16.0	3.6	22.8
1995	11.1	3.3	30.5
1998	10.0	3.5	35.0

el 4,1% (3,5 / 79 por mil) y en 1998 con el 35% (3,5 / 10 por 1000). (Tabla 1).

No existe en Chile un Registro Nacional de malformaciones. Por lo tanto no es posible conocer la real incidencia de estas patologías. Lo único que hay es lo que el ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas) ha estado publicando desde 1969. El ECLAMC es un Registro de malformaciones que se creó en 1967 y al cual ingresó Chile en 1969 por intermedio del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, al que se han ido agregando otros a lo largo del país. En este momento se puede decir que casi todas las Regiones están representadas en él.

Según los datos publicados por el ECLAMC con material acumulado desde 1982 a 1999, la prevalencia al nacimiento de las malformaciones congénitas es de 2,88% del total de los nacimientos, 2,81% en recién nacidos vivos y 10,62% en mortinatos. Sin embargo estas frecuencias son muy distintas en los diferentes hospitales participantes, ya que algunos no consideran a algunas malformaciones menores que tienen poca importancia clínica pero sí tienen una incidencia alta. En una publicación reciente, comparando la incidencia de malformaciones mayores de diagnóstico obvio, como anencefalia, espina bífida, labio leporino y otras en las que es muy difícil que haya sub o sobregistro, se puede apreciar que hay algunas malformaciones, especialmente las de cierre del tubo neural que tienen alta frecuencia en algunas áreas, como 5ª, 6ª y 8ª Regiones. Debe haber algún tipo de influencia de factores ambientales que producen estas diferencias.

Una duda que siempre asalta es saber si las malformaciones congénitas están o no aumentando. Si se estudia una curva de la tendencia secular de las malformaciones de un establecimiento o de un área determinada se va a observar que dicha curva va a tener un incremen-

to lineal, sostenido a lo largo del tiempo, con picos de elevación o caída de las frecuencias. Hay varios factores que pueden explicar este fenómeno. Lo habitual es que un ascenso lineal no refleje un aumento real sino operacional. A medida que un registro adquiere experiencia, que el equipo que lo lleva se autoeduca en la búsqueda y registro de las malformaciones, éstas inevitablemente van a aumentar. Si los profesionales encargados de examinar los recién nacidos se comprometen con el estudio, van a examinar con mayor detención e irán en forma dirigida a buscar las malformaciones. Lo mismo si el método de búsqueda y registro es automático no quedarán casos sin ser anotados o registrados. Depende también del criterio o definición que se haga de las malformaciones menores, nevus, angiomas planos y otros defectos pequeños. Esto explica también las diferencias de tasas de incidencia entre los distintos registros. Un registro que lleva tiempo haciéndolo tendrá tasas mayores que los que recién se inician. Habrá diferencias cuando se decide incluir a los mortinatos en los que la incidencia de malformaciones es significativamente mayor que en recién nacidos vivos.

Otro hecho digno de ser comentado es el que se hayan encontrado diferencias significativas al estudiar la tendencia secular de las frecuencias de las malformaciones congénitas. Hay un aumento de ellas, no cabe duda según lo hemos explicado, pero cuál sería la o las causas que lo provocan o cómo podemos explicarlo. Muchas, como las renales y cardíacas son dependientes del diagnóstico prenatal, como la ecografía, ecocardiografía, diagnósticos genéticos por cultivo de líquido amniótico o de vellosidades coriales. Muchas de estas patologías pasaban desapercibidas al momento del nacimiento y sólo eran diagnosticadas posteriormente durante la infancia o aún después. La agenesia renal aumentó de 0.37 por 10.000

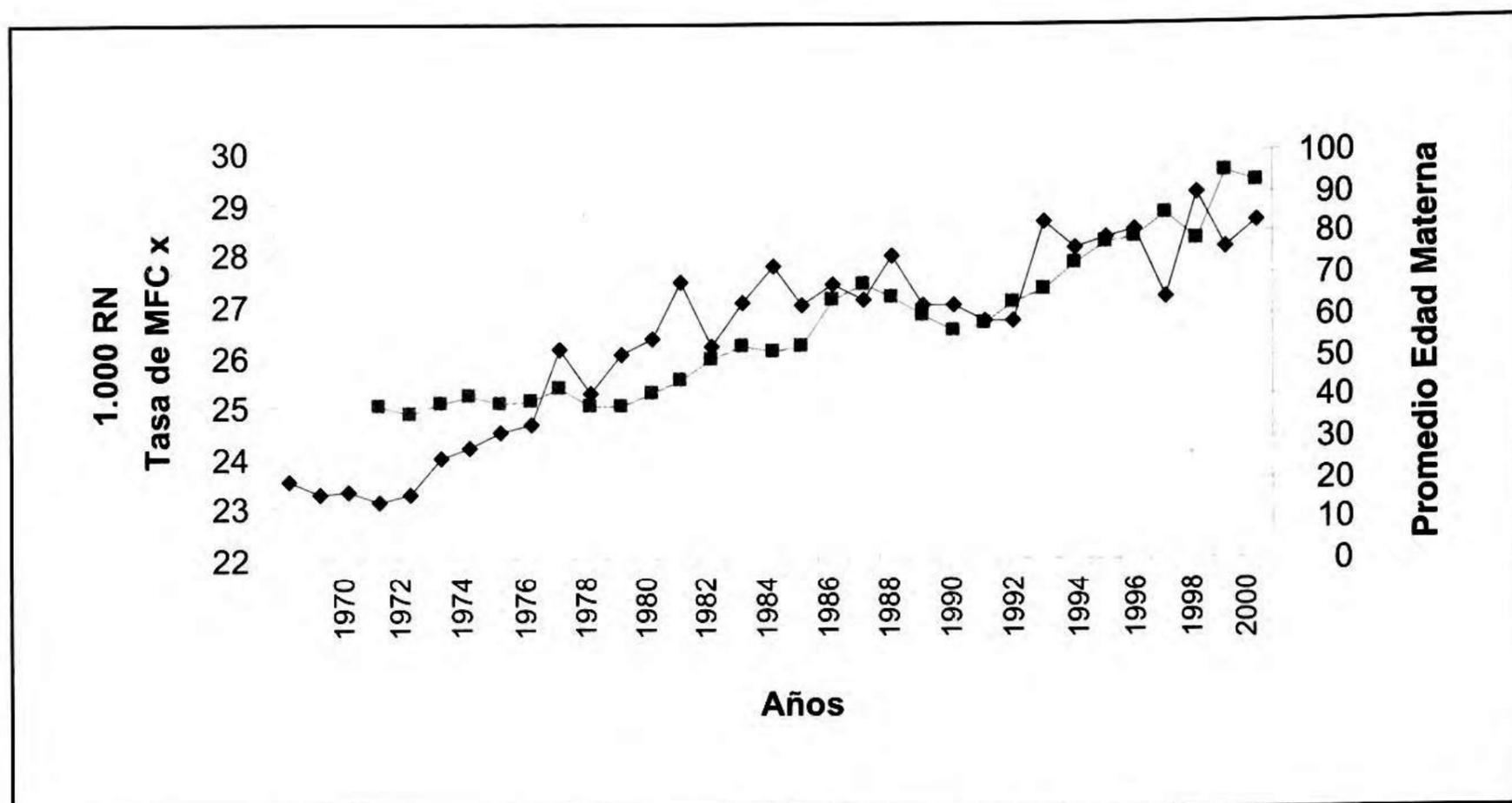


Figura 1: Evolución de tasa de Malformaciones congénitas y promedio de edad materna, años 1969 a 2001 HCUCCh.

en la década del 70 a 10.41 por 10.000 en la actualidad, algo parecido ocurre con hidronefrosis y riñón poliquístico, Todo esto gracias al diagnóstico prenatal ecográfico.

Sin embargo otras como el Síndrome de Down, que han duplicado su frecuencia en los últimos 30 años, no pueden ser explicados totalmente por estos factores. El aumento de la edad materna promedio podría sí ser uno de los factores en juego en este cuadro cromosómico (Figura 1).

El ECLAMC es el registro que posee la mayor información sobre malformaciones en Latinoamérica. Chile ingresó al ECLAMC en 1969 por medio del hospital Clínico de la Universidad de Chile y durante más de 30 años ha estado registrando todas las malformaciones que ahí ocurran en recién nacidos de 500 gramos o más. Desde 1978 se incluye a los mortinatos. Desde 1982 se empezaron a integrar otras maternidades a lo largo del país y en este mo-

mento su cobertura corresponde a más del 10% de todo el ECLAMC.

Durante el período 1982-1999 el ECLAMC acumuló 3.020.896 nacimientos consecutivos en 177 maternidades sudamericanas. En ese mismo período en las maternidades chilenas participantes del registro, se examinaron 288.617 recién nacidos. La tasa de malformaciones congénitas en Chile en este período fue de 2.88% (2.81% en nacidos vivos y 10.62% en mortinatos). En el resto del ECLAMC la tasa fue de 2.66% (2.61% en nacidos vivos y 5.15 en mortinatos). Estas diferencias son significativamente mayores en Chile que el resto del ECLAMC ( $p < 0.05$ ). (Tabla 2)

Esto ocurre al comparar las frecuencias totales de malformaciones. Es indudable que existen diferencias regionales, tanto entre las maternidades chilenas como entre los distintos países. Lo mismo pasa si comparamos la frecuencia de algunas malformaciones específicas. Si lo

## Tabla 2

Comparación de tasas de malformaciones entre Chile y el resto del ECLAMC según diagnóstico. Período 1982-1999

diagnóstico	ECLAMC Tasa	Chile Tasa
agenesia renal	1,3	2,3
anencefalia	6,9	7,9
ano imperforado	4,1	4,9
anotia-microtia	1,7	4,4
artrogriposis	1,6	1,7
atresia duodeno	0,9	1,2
atresia esófago	2,8	3,7
atresia yeyuno	0,7	0,8
cardiopatía NE	4,1	9,1
defecto septal	8,1	10,7
ductus AP	1	1,5
cefalocele	2	2,4
esпина bífida	7,6	9,6
genitales ambiguos	1,9	2,2
hernia diafragmática	1,6	4,2
hidrocefalia	7,4	6,7
hidronefrosis	3	4,4
hipospadia	8,3	7,6
labio leporino	10,9	11,6
luxación cadera	17,4	8,1
microcefalia	2,8	3,5
onfalocele	2,5	2,9
paladar hendido	3,6	4,7
polidactilia Postaxial	15,9	10,4
polidactilia Preaxial	2,6	2,8
polidactilia Otras	0,7	0,8
riñón poliquístico	2	3,8
sindactilia	5,8	7,4
S. de Down	15,8	19,2
polimalformados	26,7	32,6

hacemos con aquellas de diagnóstico obvio, en las que es difícil que se produzca sobre registro o subregistro, como labio leporino o defectos de cierre de tubo neural por ejemplo

veremos que también hay notorias diferencias regionales en Chile y en el ECLAMC.

Así es en efecto, las malformaciones de cierre de tubo neural (anencefalia, espina bífida y cefalocele) tienen alta frecuencia en las Regiones 5<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup> y 8<sup>a</sup>, que por ser áreas agrícolas podrían estar sometidas a algún factor de riesgo ambiental, como los plaguicidas y pesticidas. Pero la 5<sup>a</sup> Región tiene también una tasa el doble que el total de las maternidades chilenas participantes del ECLAMC, lo que no podría explicarse por estos motivos. (Tabla 3)

En la Tabla 3 podemos observar que la mayoría de las malformaciones de diagnóstico obvio, que sólo necesitan de un buen examen para diagnosticarlas, tienen frecuencias parecidas, tanto en el total de Chile como en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. S. de Down, labio leporino, espina bífida, paladar hendido, atresia esofágica, etc. mientras que otras cuyo diagnóstico es más fino como hipospadias, sindactilia, cardiopatías congénitas, hay diferencias significativas entre estos dos grupos. Otras dependientes de diagnóstico prenatal, como hidronefrosis, riñón poliquístico tienen frecuencias diferentes. Sin embargo, hay un grupo muy especial en el que las frecuencias son mayores en algunas Regiones que en el Hospital Clínico, es el caso de anencefalia y espina bífida en la VI<sup>a</sup> Región; agenesia renal, hidrocefalia y labio leporino en la X<sup>a</sup> Región.

La Tabla 4 muestra una comparación de la evolución en el tiempo de las tasas globales de malformaciones en Chile comparadas con el Total del ECLAMC y con lo que ocurre en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Se puede observar que tanto las tasas de prevalencia al nacimiento de las malformaciones congénitas en nacidos vivos, en mortinatos y las tasas globales han aumentado significativamente. Esto ocurre en el total de las maternidades chilenas del ECLAMC, en el Hospital Clí-

### Tabla 3

Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en maternidades chilenas del ECLAMC por regiones. Período 1982-1999. Tasas por 10.000

diagnóstico	I región número/tasa		V región número/tasa		VI región número/tasa		VIII región número/tasa		X región número/tasa		R M número/ tasa		Total Chile tasa	ECLAMC tasa
agenesia renal	0	0,00	9	4,28 ↑	3	2,44	21	1,59	14	3,67 ↑	18	1,98	2,3*	1.3
anencefalia	2	3,65	15	7,13 ↓	15	12,18	127	9,60	28	7,35 ↓	41	4,52	7,9*	6.9
ano imperforado	1	1,82	6	2,85	4	3,23	60	4,54	21	5,51	49	5,40	4,9*	4.1
anotia-microtia	4	7,29 ↑	15	7,13 ↑	6	4,87	38	2,87	18	4,72	46	5,07	4,4*	1.7
artrogriposis	0	0,00	6	2,85	4	3,23	18	1,36	2	0,52	20	2,21	1,7	1.6
atresia duodeno	1	1,82	3	1,43	3	2,44	13	0,98	6	1,57	10	1,10	1,2	0.9
atresia esófago	4	7,29	4	1,90	2	1,63	47	3,55	17	4,46	34	3,75	3,7*	2.8
atresia yeyuno	0	0,00	3	1,43	3	2,44	7	0,53	1	0,26	9	0,99	0,8	0.7
cardiopatía NE	4	7,29	2	0,95 ↓	9	7,31 ↑	12	0,91 ↓	31	8,13	206	22,71	9,1*	4.1
defecto septal	4	7,29 ↑	45	21,38 ↑	16	13,00	85	6,43 ↓	38	9,97 ↓	122	13,45	10,7*	8.1
ductus A P	0	0,00	3	1,43	0	0,00	8	0,60 ↓	3	0,79	30	3,31	1,5	1
cefalocele	2	3,65	5	2,38	6	4,87	18	1,36 ↓	10	2,62	28	3,09	2,4	2
espinia bífida	4	7,29	22	10,45	18	14,62 ↑	117	8,84	43	11,28	72	7,94	9,6*	7.6
genitales ambiguos	1	1,82 ↑	2	0,95	2	1,63 ↑	15	1,13 ↓	10	2,62	34	3,75	2,2	1.9
hernia diafragmática	1	1,82	9	4,28	3	2,44	46	3,48	13	3,41	49	5,40	4,2*	1.6
hidrocefalia	0	0,00	11	5,23	18	14,62	51	3,86 ↓	41	10,76 ↑	72	7,94	6,7	7.4
hidronefrosis	0	0,00	8	3,80	36	29,24	30	2,27 ↓	11	2,89	42	4,63	4,4*	3
hipospadia	0	0,00	22	10,45	12	9,75	64	4,84 ↓	17	4,46 ↓	106	11,69	7,6	8.3
labio leporino	6	10,94	28	13,30	14	11,37	125	9,45	62	16,27 ↑	100	11,03	11,6	10.9
luxación cadera	0	0,00	27	12,83 ↑	6	4,87	11	0,83 ↓	3	0,79 ↓	187	20,62	8,1*	17.4
microcefalia	0	0,00	7	3,33 ↓	7	5,68	26	1,97 ↓	4	1,05 ↓	56	6,17	3,5*	2.8
onfalocele	1	1,82	8	3,80	4	3,23	30	2,27	10	2,62	30	3,31	2,9	2.5
paladar hendido	2	3,65	11	5,23	6	4,87	65	4,91	6	1,57	45	4,96	4,7*	3.6
polidactilia Postaxial	6	10,94	35	16,63 ↑	13	10,56	106	8,01 ↓	35	9,18	106	11,69	10,4*	15.9
polidactilia Preaxial	1	1,82 ↑	3	1,43	7	5,68	24	1,81 ↓	10	2,62	36	3,97	2,8	2.6
polidactilia Otras	1	1,82	3	1,43	2	1,63	6	0,45	2	0,57	10	1,10	0,8	0.7
riñón poliquístico	0	0,00	10	4,75	5	4,06	33	2,49 ↓	14	3,67	47	5,18	3,8*	2
sindactilia	7	12,76 ↑	22	10,45	6	4,87	62	4,69 ↓	12	3,15 ↓	105	11,58	7,4*	5.8
S. de Down	7	12,76 ↑	47	22,33	37	30,05	232	17,54	71	18,63	160	17,64	19,2*	15.8
polimalformados	10	18,23 ↓	52	24,71	39	31,68	273	20,64 ↓	86	22,56 ↓	482	53,14	32,6*	26.7

## Tabla 4

Comparación de tasas por ciento de prevalencia al nacional de malformaciones congénitas.

Períodos 1982-1988, 1989-1994 y 1995-1999.

establecimiento	1982-1988 malformaciones			1989-1994 malformaciones			1995-1999 malformaciones					
	nac.	vivos/	mortinatos/	global	nac.	vivos/	mortinatos/	global	nac.	vivos/	mortinatos/	global
maternidades Chilenas	2.92		8.54	2.97	2.35		10.45	2.46	3.84*		16.05*	3.96*
HCUCh	6.3		13.27	6.4	6.56		18.2	6.63	7.74*		18.75	7.86*
ECLAMC	2.43		4	2.4	2.64		5.84	2.73	2.98*		8.52*	3.11*

nico de la Universidad de Chile y en el total del ECLAMC. Pero donde es más notorio este aumento es en los mortinatos. La explicación de estos aumentos la dimos anteriormente. Lo más probable es que se trate no de un aumento real, sino operacional, por mejor diagnóstico, especialmente prenatal y por las autopsias.

### Referencias

- Nazer J, Díaz G, Pizarro MT. Malformaciones congénitas. Estudio clínico y epidemiológico. *Pediatría* 1978; 26: 295-302.
  - Nazer J, Cifuentes L, Ruiz G. Incidencia de 50 malformaciones congénitas en 8 maternidades chilenas participantes en el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Período 1982-1988. *Rev Chilena de Pediatría* 1991; 62: 37-44.
  - Nazer J, Cifuentes L, Meza M. Incidencia de las malformaciones congénitas en 10 maternidades chilenas participantes en el ECLAMC. Comparación de 3 períodos (1971-1977, 1982-1988 y 1989-1994). *Rev Méd Chile* 1997; 125: 993-1001.
  - Nazer J, Cifuentes L, Ruiz G. ¿Están aumentando las malformaciones congénitas? Estudio comparativo de dos períodos: 1971-1977 y 1982-1991. *Rev Méd Chile* 1993; 121: 1068-74.
  - Hubner ME, Nazer J, Cifuentes L. Atresia esofágica y malformaciones asociadas. *Rev Med Chile* 1999; 127: 655-9.
  - Nazer J, Fernández P, Silva C. Malformaciones del aparato urinario. Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1983-1997. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 1472-7.
  - Nazer J, Hubner ME, Cifuentes L. Aumento de la incidencia del Síndrome de Down y su posible relación con el incremento de los promedios de edad materna. *Rev Méd Chile* 1991; 119: 465-71.
  - Nazer J, Hubner ME, Valenzuela P, Cifuentes L. Malformaciones congénitas anorectales y sus asociaciones preferentes. Experiencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1979-1999. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 519-25.
  - Manual Operacional del ECLAMC 1998. Editor Eduardo Castilla. Fundação Flo Cruz. Río de Janeiro. Brasil.
  - Dutra G. Documento Final del ECLAMC RAE 30. Fundação Flo Cruz. Río de Janeiro. Brasil. 1998.
  - Nazer J, Cifuentes L, Ruiz G. Edad materna como factor de riesgo para malformaciones congénitas. *Rev Méd Chile* 1994; 122: 299-302.
  - Cifuentes L, Nazer J, Catalán J. Malformaciones congénitas: Un modelo predictivo basado en factores de riesgo. *Rev Méd Chile* 1989; 117: 611-7.
  - Aguila A, Nazer J. Las anomalías congénitas como causa de muerte en el primer año de vida en Chile. *Revista HCUCh* 1999; 10: 244-9.
- Instituto Nacional de Estadística (INE), Servicio de Registro Civil e Identificación, Ministerio de Salud. Anuario de Demografía 1997.