

Distribución etiológica de los niños con defectos congénitos

M.L. Martínez Frías¹, E. Rodríguez Pinilla², E. Bermejo Sánchez², M. Urioste Azcorra², A. Villa Milla³, I. Lorda Sánchez³, J.L. Frías⁴

Resumen. *Introducción.* Aunque generalmente se admite que conocemos la causa en alrededor de un 40% de los niños con defectos congénitos, estos datos están basados en muy pocos estudios.

Material y métodos. En este trabajo presentamos la distribución de 22.784 niños malformados de nuestro medio, por el tipo de causa de sus defectos congénitos.

Resultados. Nuestros resultados ponen de manifiesto el impacto que tienen las alteraciones cromosómicas en la causalidad de los defectos congénitos. Por otra parte, la realización del estudio cromosómico va a posibilitar el diagnóstico de cuadros genéticos e, incluso, ambientales que clínicamente son parecidos a los producidos por algunas alteraciones cromosómicas.

Conclusión. En la actualidad, podemos reconocer la causa de los defectos congénitos en un porcentaje superior al 40% que se ha venido considerando en los últimos tiempos. Hoy día no existe razón alguna que justifique el que no se realice el estudio cromosómico de alta resolución en los niños con defectos congénitos.

An Esp Pediatr 1996;45:635-638.

Palabras clave: Causas; Defectos congénitos; Etiología.

ETIOLOGICAL DISTRIBUTION OF CHILDREN WITH CONGENITAL DEFECTS

Abstract. *Introduction:* Although it has been generally admitted that we know the cause of congenital malformations in about 40% of the cases, these data are based on very few studies.

Patients and methods: Here we present the distribution of 22,784 malformed infants in our country by type of cause of their defects.

Results: Our results show a great impact of chromosomal alterations in causing congenital anomalies. On the other hand, performing the chromosomal study will enable the diagnosis of genetic entities, as well as environmental ones that are clinically similar to the clinical patterns produced by chromosomal abnormalities.

Conclusions: We can recognize the cause of congenital defects in a proportion higher than the 40% which is generally accepted. Nowadays, there is no reason that justifies not performing a chromosomal study with high resolution band techniques in infants with congenital defects.

Key words: Causes. Congenital defects. Etiology.

Introducción

Aunque generalmente se admite que hoy conocemos la causa en alrededor de un 40% de los niños con defectos congénitos, estos datos están basados en muy pocos estudios. En realidad, el primer trabajo que conocemos en el que se distribuyen los defectos congénitos por causa, es el de Wilson de 1977⁽¹⁾. Posteriormente se publicaron otros dos trabajos, uno en 1983 por Kalter y Warkany⁽²⁾, y otro en 1989 por Nelson y Holmes⁽³⁾ basado en una pequeña población.

En este estudio presentamos la distribución de 22.784 niños malformados de nuestro medio, por el tipo de causa de sus defectos congénitos.

Material y métodos

El presente trabajo se ha realizado utilizando los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Este es un programa de investigación clínico-epidemiológica basado en un registro de niños con malformaciones congénitas identificables durante los tres primeros días de vida⁽⁴⁾. El ECEMC, que inició la recogida de datos sobre recién nacidos vivos en abril de 1976 ampliándola a recién nacidos muertos en 1980, utiliza unos protocolos estandarizados que incluyen la recogida de información sobre la exploración clínica del recién nacido, datos demográficos, historial reproductivo y antecedentes obstétricos como enfermedades crónicas o agudas sufridas por la madre durante la gestación, exposiciones a fármacos y otros productos químicos, alcohol, tabaco, información sobre la ocupación de los padres, etc. En la actualidad se recogen datos sobre aproximadamente unas 300 variables, tanto para los niños malformados (**Casos**) como para otros tantos niños sanos (uno por cada malformado) seleccionados como **Controles**. Siempre que es posible se completa la información recogida en los protocolos del ECEMC con datos de estudios complementarios como rayos X, resultados del cariotipo o envío de muestras para su estudio al ECEMC, necropsia si el niño nace muerto o muere en el período neonatal, fotografías, etc. Los casos son clínicamente analizados con toda la información disponible con objeto de encuadrar el patrón clínico que presenten. De esta forma, cada niño es considerado en uno de los siguientes grupos: 1) niños con un solo defecto congénito, bien aislado o formando una secuencia; 2) niños que presentan un cuadro po-

¹ ECEMC Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. ² ECEMC, Hospital Universitario San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. ³ ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. ⁴ Department of Pediatrics, College of Medicine, University of South Florida, Tampa (EE.UU.).
Correspondencia: M.^a Luisa Martínez Frías
ECEMC, Facultad de Medicina. Universidad Complutense. 28040 Madrid.
Recibido: Febrero 1996
Aceptado: Septiembre 1996

Tabla I Distribución del total de niños recién nacidos vivos malformados por tipo de causa

Causas	Número	%
Génica	3.651	16,02
Cromosómica	1.977	8,68
Ambiental	160	0,70
Desconocida	16.996	74,60
Total	22.784	100

Tabla III Ajuste de la distribución de los recién nacidos vivos malformados con y sin estudio cromosómico por tipo de causa

Causas	Con estudio cromosómico		Sin estudio cromosómico	
	Número	%	Número	%
Génica	467	22,95	3.184	16,65
Cromosómica	446	20,96	0	—
Ambiental	38	1,79	122	0,64
Desconocida	1.177	55,31	15.819	82,71
Total	2.128	100	19.125	100

limalformativo, sea en forma de defecto de zona de desarrollo, asociación de alta frecuencia, espectro, etc.; 3) niños con alguno de los síndromes reconocibles. Además, se asigna un código específico para cada una de las posibles causas del cuadro malformativo que presente cada niño.

La información acumulada en el programa desde sus comienzos corresponde a 96 hospitales pertenecientes a todas las Comunidades Autónomas.

Sobre un total de 1.200.501 recién nacidos vivos clínicamente analizados entre abril de 1976 y diciembre de 1994, registramos 22.784 (1,90%) niños con defectos congénitos identificables durante los tres primeros días de vida. Igualmente, desde enero de 1980 se han controlado 7.923 recién nacidos muertos, de los que 451 (5,69%) fueron malformados.

Resultados

En la tabla I mostramos la distribución del total de recién nacidos vivos malformados por tipo de causa. Como podemos observar, en el 74,6% de los casos la causa es desconocida. Sin embargo, cuando separamos los niños malformados en aquéllos que tienen estudio cromosómico y aquéllos que no lo tienen (Tabla II), podemos observar que en el grupo de niños malformados con estudio cromosómico, se desconoce la causa del 42,64% de los casos. Por el contrario, entre los niños sin cariotipo, en el 79% de ellos la causa es desconocida. No obstante, los niños a los que se les hizo el estudio cromosómico no corresponden a nacimientos consecutivos, sino aquéllos que los pediatras colaboradores enviaron para su estudio. Por ello, los casos con síndrome de Down van a ser más frecuentemente cariotipados que

Tabla II Distribución de los recién nacidos vivos malformados con y sin estudio cromosómico por tipo de causa

Causas	Con estudio cromosómico		Sin estudio cromosómico	
	Número	%	Número	%
Génica	467	16,92	3.184	15,90
Cromosómica	1.078	39,06	899*	4,49
Ambiental	38	1,38	122	0,61
Desconocida	1.177	42,64	15.819	79,00
Total	2.760	100	20.024	100

* Diagnóstico clínico de trisomía 21

los niños con otros defectos congénitos. Para corregir esto, hemos asumido que entre los niños a los que se les realizó estudio cromosómico, el número de casos con síndrome de Down que debería haber tendría que ser igual a la proporción de casos con síndrome de Down sobre el total de los niños malformados que es de un 7,41% (1.688 sobre 22.784). Los resultados de la distribución corregida se representan en la tabla III.

Dado que los niños nacidos muertos se incluyeron en el estudio en 1980, y puesto que éstos pueden ser clínicamente estudiados en forma diferente que los nacidos vivos, en la tabla IV hemos distribuido los 451 niños nacidos muertos malformados. Como podemos observar, las distribuciones de los niños con cariotipo son equiparables a las de los nacidos vivos. De hecho las diferencias no son estadísticamente significativas ($p = 0,57$). Sin embargo, la distribución de los niños sin cariotipo es significativamente diferente ($p = 0,0007$) en recién nacidos vivos (Tabla II) y muertos (Tabla IV). Las diferencias pueden ser debidas a la mayor dificultad para llegar a un diagnóstico si el niño malformado nace muerto y no se realizan estudios complementarios como autopsia, estudio cromosómico, radiografías, etc. Esta podría ser la razón por la que se observa una menor proporción de casos de etiología conocida entre los nacidos muertos.

La tabla V muestra la distribución del total de niños malformados por causas específicas dentro de los grandes apartados de causas. Los porcentajes se ofrecen tanto para el total de cada grupo de causas como sobre el total de niños malformados. Así, por ejemplo, podemos observar que dentro del grupo de niños con estudio cromosómico, 116 (4,20%) del total de los 2.760 niños malformados tenían defectos congénitos de causa autosómica dominante. Pero, además, estos 116 casos representan el 24,84% del total de niños malformados de causa génica. De la misma forma se muestran los datos para el resto de causas. Aquí podemos comprobar que la trisomía 21 está sobrerrepresentada entre los niños con cariotipo, ya que supone el 28,59% del total de niños malformados (789 sobre 2.760), cuando la proporción esperada es 7,41% (1.688 sobre el total de 22.784 niños malformados).

Por último, en la tabla VI comparamos nuestros resultados corregidos sobre recién nacidos vivos con estudio cromosómi-

Tabla IV Distribución de los niños nacidos muertos malformados con y sin estudio cromosómico por tipo de causa

Causas	Con estudio cromosómico		Sin estudio cromosómico		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%
Génica	11	19,30	35	8,88	46	10,20
Cromosómica	17	29,82	21*	5,33	38	8,43
Ambiental	1	1,75	5	1,27	6	1,33
Desconocida	28	49,12	333	84,52	361	80,04
Total	57	100	394	100	451	100

* Diagnóstico clínico de trisomía 21

Tabla VI Comparación de los resultados de los diferentes estudios con el nuestro

Causas	Wilson 1977 %	Kalter y Warkany 1983 %	Nelson y Holmes 1989 %	Presente Estudio (1) %
Génica	20	27,5*	17,6	21,95
Cromosómica	3-5	6	10,1	20,96
Ambiental	12	6,5	5,7	1,79
Desconocida	65-70*	60	66,6*	55,31*

(1) Sobre la distribución corregida de recién nacidos vivos malformados con cariotipo.

* Incluye las multifactoriales

Tabla V Distribución de los recién nacidos vivos malformados con y sin estudio cromosómico por tipo específico de causa

Causas	Con estudio cromosómico			Sin estudio cromosómico		
	Nº	% sobre grupo	% sobre total	Nº	% sobre grupo	% sobre total
Autosómica dominante	116	24,84	4,20	1.187	37,28	5,93
Autosómica recesiva	158	33,83	5,72	330	10,36	1,65
Otras génicas	193	41,33	6,99	1.667	52,35	8,33
Total génica	467	100	16,92	3.184	100	15,90
Trisomía 13	47	4,36	1,70	0	—	—
Trisomía 18	99	9,18	3,59	0	—	—
Trisomía 21	789	73,19	28,59	899*	100	4,49
Resto cromosómicos	143	13,26	5,18	0	—	—
Total cromosómica	1.078	100	39,06	899*	100	4,49
Alcohol	7	18,42	0,25	22	18,03	0,11
Diabetes	9	23,68	0,33	21	17,21	0,10
Infecciones	9	23,68	0,33	17	13,93	0,08
Medicamentos	8	21,05	0,29	50	40,98	0,25
Otros	5	13,16	0,18	12	9,84	0,06
Total ambiental	38	100	1,38	122	100	0,61
Desconocida	1.177	100	42,64	15.819	100	79,00
Total	2.760	—	100	20.024	—	100

* Diagnóstico clínico de trisomía 21

co con los de los trabajos previamente publicados.

Discusión

Como hemos podido constatar en nuestros datos, del total de niños malformados a los que se realizó estudio cromosómico, sólo el 42,64% de los casos son de etiología desconocida. No obstante, dado que los niños con aspecto clínico de síndrome de Down van a ser más frecuentemente estudiados citogenéticamente que otros niños malformados, nuestros porcentajes están influidos por la preferente inclusión de los niños con trisomía 21 a los que se hace cariotipo. Por ello, al efectuar la distribución corregida (Tabla III) obtenemos que entre los que tienen estudio cromosómico son de causa desconocida el 55,31%, mientras que el porcentaje entre los niños sin estudio cromosómico es del 82,71%.

Wilson (1977)⁽¹⁾ estimó que en un 20% de los casos la etiología de los defectos congénitos fue génica; en un 3-5% cromosómica; en alrededor de un 12% de causa ambiental, y en un 65-70% de causa desconocida. Posteriormente, en la estimación hecha por Kalter y Warkany (1983)⁽²⁾, los resultados fueron bastante similares aunque con pequeñas variaciones. Así, consi-

deraron que en un 27,5% de los casos la causa era monogénica, pero entre estos casos incluyeron los de causa multifactorial que Wilson había incluido entre los de causa desconocida. En un 6% la causa fue cromosómica; en un 6,5% fueron de causa ambiental, y en un 60% de causa desconocida. En 1989 Nelson y Holmes⁽³⁾ en un estudio poblacional, aunque el tamaño de la población era muy pequeño, encuentran que el 17,6% de los defectos congénitos son de causa génica; un 10,1% de causa cromosómica; 5,7% de causa ambiental, y el 66,6% (incluyendo los multifactoriales) de causa desconocida (Tabla VI).

Cuando comparamos nuestros resultados corregidos con los de estos estudios, observamos que en los defectos congénitos de causa génica nuestro porcentaje es superior al observado por Nelson y Holmes (Tabla VI), siendo mayor aún la diferencia en el porcentaje de casos de causa cromosómica. Aunque los datos han sido corregidos en el sentido de eliminar la sobrerrepresentación de niños malformados con diagnóstico de síndrome de Down, no podemos excluir totalmente un posible efecto de esta situación. Un factor que, sin duda, incide en las diferencias en cuanto a la proporción de casos de origen cromosómico, es que Nelson y Holmes excluyeron los casos con anomalías de los cro-

mosomas sexuales, aunque éstas son poco frecuentes y la población estudiada por estos autores era pequeña. Otro factor que podría también influir en esa diferencia se refiere al nivel de resolución cromosómica utilizado. Dado que el trabajo de Nelson y Holmes fue realizado en 1989, es de suponer que el nivel de resolución utilizado por estos autores sea inferior al del ECEMC, donde la mayoría de los estudios (al menos en los últimos años) se realizan con cromosomas prometafásicos. Si observamos los estudios previos podemos apreciar que, a medida que el estudio es más moderno, el porcentaje de casos de etiología cromosómica es mayor. Así, Wilson en 1977 obtiene un 3-5%; Kalter y Warkany en 1983 dan una cifra ligeramente superior (6%), y Nelson y Holmes, en 1989, observan un 10%. Por último, la mayor proporción de niños malformados de causa cromosómica de nuestros datos, también puede deberse a la definición de defectos congénitos considerada, ya que nuestra definición para la realización del cariotipo es que existan dos o más defectos menores, o uno mayor. Nelson y Holmes sólo incluyen niños con defectos mayores.

Con fines de asesoramiento genético es importante considerar que entre las malformaciones de causa génica no todas son hereditarias, sino que aquellas debidas a mutaciones nuevas son esporádicas. La proporción relativa entre las esporádicas y familiares no es bien conocida, ya que hay ciertos hechos, como la ausencia de penetrancia, la variación en la expresión y la ilegitimidad, que dificultan su estudio. No obstante, Nelson y Holmes⁽³⁾ observaron que en 11 de los 1.549 (0,71%) niños malformados, las malformaciones eran el resultado de mutaciones nuevas. En nuestros datos, 47 de los 2.760 niños malformados con cariotipo, tenían malformaciones autosómicas dominantes que aparecieron por primera vez en la familia (mutación nueva), lo que representa el 1,70%. La diferencia con los autores anteriores podría deberse tanto a la definición de defectos incluidos en cada estudio, como a variaciones en las edades de las poblaciones estudiadas, ya que es conocida la relación entre la edad paterna avanzada y la aparición de mutaciones nuevas⁽⁶⁾.

La menor proporción de defectos congénitos de causa ambiental que observamos en nuestros datos en comparación con la de los otros estudios, puede deberse a las dificultades existentes para identificar durante los tres primeros días de vida aquellos cuadros de origen infeccioso. Por otro lado, la información sobre enfermedades padecidas durante el embarazo la obtenemos directamente de la mujer, y en la mayoría de las oca-

siones no disponemos de los datos de los análisis realizados.

Finalmente, podemos considerar que nuestros resultados ponen en evidencia el impacto que tienen las alteraciones cromosómicas en la causalidad de los efectos congénitos. Hoy día no existe razón alguna que justifique el que no se realice el estudio cromosómico de alta resolución a niños con defectos congénitos. Además, disponemos de técnicas que permiten el estudio cromosómico en niños nacidos muertos, incluso con cierto grado de maceración (Urioste, 1993)⁽⁵⁾. Este simple análisis va a permitir identificar la causa en un importante porcentaje de casos. Por otra parte, la realización del estudio cromosómico va a posibilitar el diagnóstico de cuadros genéticos e, incluso, ambientales que clínicamente son parecidos a los producidos por algunas alteraciones cromosómicas, por lo que, en ausencia de estudio cromosómico, va a ser muy difícil poder llegar a un diagnóstico.

En conclusión, podemos resaltar el hecho de que hoy, utilizando las técnicas actualmente disponibles para el estudio cromosómico de los niños malformados, así como los conceptos actuales de la dismorfología clínica, podemos reconocer la causa de los defectos congénitos en un porcentaje superior al 40% que se ha venido considerando en los últimos tiempos.

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado con una ayuda de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid. Nuestro agradecimiento a todos los médicos del Grupo Periférico del ECEMC que recogieron los datos.

Bibliografía

- 1 Wilson JG. Current status of Teratology. En: Handbook of teratology. Wilson JG, Fraser FC (eds). 1977;1:47-74.
- 2 Kalter H, Warkany J. Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention. *N Engl J Med* 1983;308:424-431.
- 3 Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *N Engl J Med* 1989;320:19-23.
- 4 Martínez-Frías ML. Developmental field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 1994;49:45-51.
- 5 Urioste M. Chromosome cultures from humancartilage. *Am J Med Genet* 1993;46:123-125.
- 6 Vogel F, Rathenberg R. Spontaneous mutation in man. En: Harris H, Hirschhorn K (eds). Advances in human genetics. New York: Plenum Press, 1975.