



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LOS DEFECTOS DE
NACIMIENTO EN ESTUDIOS DE AUTOPSIA. REVISION DE 30 AÑOS DEL
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA EN:
PATOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

MORENO VERDUZCO ELSA ROMELIA

TUTOR

DRA. GABRIELA BRAUN ROTH

CO TUTOR

DRA. CECILIA RIDAURA SANZ

COTUTOR

DR. EDUARDO LOPEZ CORELLA



CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LOS DEFECTOS DE NACIMIENTO EN ESTUDIOS DE AUTOPSIA. REVISION DE 30 AÑOS DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

AUTORES:

Dra. Gabriela Braun Roth Jefe de Servicio de Patología Postmortem
Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría

Dra. Cecilia Ridaura Sanz Subdirector de Investigación clínica del Instituto
Nacional de Pediatría

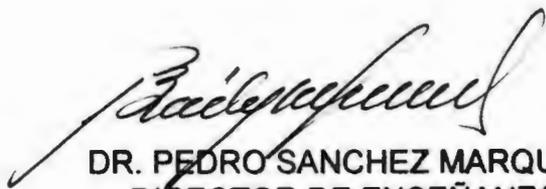
Dr. Eduardo López Corella Jefe del Departamento de Patología del Instituto
Nacional de Pediatría

TESISTA:

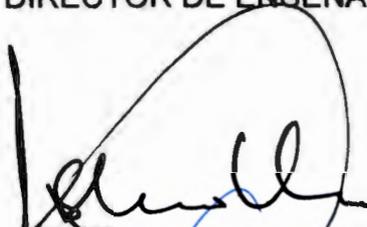
Dra. Elsa Romelia Moreno Verduzco

SERVICIO:

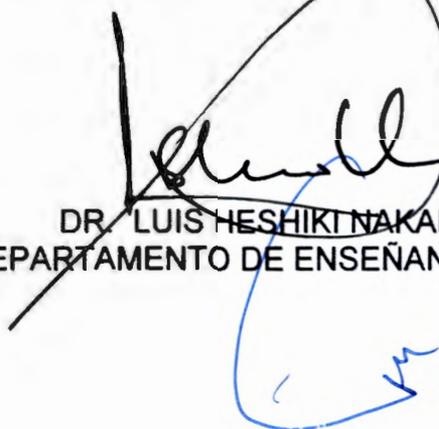
Departamento de Patología Instituto Nacional de Pediatría



DR. PEDRO SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DR. EDUARDO LOPEZ CORELLA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PATOLOGIA PEDIATRICA



DRA. GABRIELA BRAUN ROTH
TUTOR DE LA TESIS



DRA. CECILIA RIDAURA SANZ
COTUTOR



DR. EDUARDO LOPEZ CORELLA
COTUTOR

**A Lamadrid, Coahuila
oasis en el desierto y
origen de mis raíces**

“Vencimos al desierto”

INDICE

Presentación.....	1
Dedicatoria.....	4
Indice.....	5
Antecedentes.....	10
Justificación.....	23
Objetivos.....	24
Material y métodos.....	25
Resultados.....	28
Discusión.....	32
Referencias	39

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes. Las malformaciones congénitas son emblemáticas de la nosología pediátrica y con el decremento de las enfermedades infecciosas que por mucho tiempo representaron la principal causa de muerte, han adquirido, junto con las neoplasias, un sitio conspicuo dentro de la morbilidad y mortalidad en los niños. Hay reconocidas variaciones geográficas en la distribución de la frecuencia y tipo de malformaciones así como en el tipo de población analizada, y en su distribución temporal. En México existe un centro de referencia de las malformaciones que son detectadas en la clínica la cual selecciona población con malformación evidente y reconocida y no incluye por lo tanto aquellos que no son diagnosticados. La falla diagnóstica incluye los casos de malformaciones viscerales que condicionan muerte tempranas así como aquellas malformaciones subclínicas que sin impactar en forma importante en el estado de salud son indicadores de alteraciones del desarrollo o diferenciación y fundamentales para el conocimiento de los desarreglos en la morfogénesis.

El interés actual en el desarrollo prenatal ha resultado en el reconocimiento de un vasto número de errores del desarrollo tanto hereditarios como ambientales. Con el avance en el conocimiento se requiere un enfoque patogénico que complemente el abordaje exclusivamente descriptivo. Progresos en esa área han obligado a proponer modificaciones en la nomenclatura y criterios uniformes para las definiciones de las anomalías de la morfogénesis y su clasificación.

Justificación. La epidemiología de los defectos de nacimiento en México es incompleta y solo da una idea aproximada de algunas malformaciones mayores. La autopsia es capaz de revelar malformaciones que no se identifican con facilidad en la clínica. Permite además una caracterización más precisa y detallada de los defectos de nacimiento que aquellos diagnosticados en vida y es posible reclasificarlos de acuerdo a una patogenia supuesta. A partir de este enfoque podemos tener una visión más amplia de las características de malformaciones que ocurren en nuestra población pediátrica y así contribuir al conocimiento de la epidemiología de las alteraciones malformativas.

Objetivos. Conocer la frecuencia y distribución por edad de todos los defectos de nacimiento encontrados en el estudio postmortem de acuerdo a clasificación topográfica y patogénica.

Clasificación de la investigación: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo.

Material y Métodos. Revisión de protocolos de autopsia del acervo del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría. De los protocolos de autopsia se seleccionaron los casos que presentaban alguna malformación en cualquier órgano o sistema. Se determinó la frecuencia relativa de cada uno, la distribución topográfica y clasificación patogénica.

Variables: edad, sexo, topografía (órgano, aparato, sistema) tipo de malformación según patrón de expresión morfológica.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Las autopsias estudiadas de 1970 hasta 2003 fueron 6825, de las cuales 1308 presentaron defectos de nacimiento lo cual corresponde al 19.16% de nuestra población.

Los defectos de nacimiento presentes en las 1308 autopsias fueron 1716.

De los 1716 defectos de nacimiento encontrados, 1021 (78%) de los defectos fueron únicos y 287 (22%) de los casos presentaba dos ó más defectos.

El defecto de nacimiento clasificado por aparatos y sistemas más frecuente en nuestra serie de autopsias fue la cardiopatía correspondiendo al 39%.

Los ocho defectos de nacimiento por aparatos y sistemas más frecuentes por orden decreciente de frecuencia son: 1) cardiopatía 671 casos (39%), 2) gastrointestinal 306 casos (18%), 3) sistema nervioso central 157 casos (9%), 4) cromosomopatías 112 casos (7%), 5) sistema musculoesquelético 69 casos (4%), 6) pared abdominal 69 casos (4%), 7) renal 53 casos (3%).genitourinario 51 casos (3%),

En la clasificación patogénica se obtuvieron 1219 casos de malformaciones (72.3%), 161 casos como interrupciones (9.5%), 153 casos como síndromes (9%), 105 como secuencias (6.2%), 11 como displasia y 11 como deformaciones correspondiendo cada uno a 0.65%, 23 como asociaciones (1.36%) y 4 como defectos de fetación (0.2%).

La clasificación de defectos de nacimiento en una serie numerosa de autopsias ofrece un marco de referencia complementario a estudios epidemiológicos efectuados en población abierta. Indica asimismo los rubros de mayor atención para fines de investigación y educación médica.

La clasificación de defectos en términos de sus mecanismos emerge de conceptos recientes y en evolución.

La reclasificación de defectos en términos de sus mecanismos examina una faceta distinta del problema, necesaria para comprender sus relaciones y asociaciones y el flujo e interacciones entre los diferentes subgrupos.

ANTECEDENTES.

Los defectos congénitos forman una parte importante de la nosología pediátrica. Los defectos congénitos inciden de manera importante en la salud del niño tanto en la etapa neonatal como en edades mayores. En el estudio de Dalal y cols (2002)(31) la participación de malformaciones como causa de muerte en una serie de autopsias fue de 8.4% en neonatos, 5.3% en lactantes menores y 7.5% en la población entre 1 y 18 años. A medida que la población pediátrica emerge de la amenaza de las causas tradicionales de mortalidad en niños, las infecciones respiratorias y enterales, aparecen como determinantes de morbilidad las otras enfermedades, tradicionalmente propias de las poblaciones desarrolladas pero que merced a la transición epidemiológica afectan con claridad progresiva a poblaciones desprotegidas. Así las malformaciones congénitas se unen a las neoplasias y a los accidentes como causas importantes de morbilidad y mortalidad en niños. (2)

El interés actual en el desarrollo fetal ha resultado en el reconocimiento de un vasto número de errores del desarrollo tanto hereditarios como ambientales. Con el avance en el conocimiento se requiere un enfoque patogénico que complemente el abordaje exclusivamente descriptivo. Progresos en esa área han obligado a proponer nuevas clasificaciones y tratar de uniformar conceptos y nomenclatura. En 1979 se publica el primer reporte de un grupo de trabajo internacional que propone nuevas definiciones en términos y conceptos y la propuesta oficial y aceptada actualmente es la publicada en la versión 1982. (3,4).

Los conceptos y términos usados en los errores de la morfogénesis, en estos y otros estudios es de acuerdo a su mecanismo los defectos en el desarrollo y se denominan como sigue:

Malformación. Defecto morfológico en un órgano, parte de un órgano o una región del cuerpo como resultado de un proceso intrínsecamente anormal del desarrollo. Esto significa que el *anlage* o *primordium* es anormal de un inicio. Dicho de otra forma hay una alteración del campo de desarrollo del embrión que resulta en una estructura anatómica anormal.

Disrupción. Defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o una región del cuerpo que resulta de la interrupción o interferencia en el desarrollo ulterior de un anlage o primordio originalmente normal. Es una alteración en el campo de desarrollo. También se le denomina malformación secundaria.

Deformación. Una anomalía en la forma, contorno o posición de un órgano como consecuencia de fuerzas mecánicas.

Displasia. Defecto en el desarrollo/organización de un tejido y sus efectos morfológicos. En otras palabras es un proceso cuya consecuencia es de la dishistogénesis.

Los patrones con los que se pueden expresar cualquiera de las situaciones anteriores pueden ser las siguientes:

Malformación menor o dismorfia es una alteración de la morfogénesis generalmente limitada a un órgano (lobulación anormal, divertículo de Meckel, malrotación intestinal, arteria umbilical única, órganos supernumerarios, etc) que debe distinguirse de una variante normal del desarrollo. Esta última es una alteración de la fenogénesis que incluye las variaciones antropométricas, raciales y familiares.

Las variantes normales son llamadas anomalías menores.

Defecto del campo de desarrollo: Es un patrón de anomalías derivadas de la alteración de un campo de desarrollo que es esa parte del embrión que reacciona como una unidad coordinada a los efectos de crecimiento y diferenciación. Un defecto en un campo de desarrollo o del campo de desarrollo puede ser monotópico o politópico. El monotópico incluye anomalías contiguas (holoprosencefalia y alteraciones craneofaciales) y el politópico anomalías distantes (campo acrorenal).

Secuencia. Es un patrón de múltiples anomalías derivadas de una alteración única inicial. Ej. Secuencia de Potter, la cual se debe a una agenesia renal que ocurre en los primeros 31 días del desarrollo fetal o también por defectos del tracto urinario como los riñones poliquísticos, lo cual secundariamente limita la cantidad de líquido amniótico ocasionando oligohidramnios y con esto la compresión del feto, provocando detención del crecimiento, hipoplasia pulmonar, facies alterada y posición anormal de manos y pies.

Síndrome. Es un patrón de múltiples malformaciones patogénicamente relacionadas y que no son secuencias ni defectos politópicos.

Asociación. Múltiples anomalías que ocurren juntas con una frecuencia mayor de la esperada por azar y que no son ni secuencias, ni síndromes ni defectos politópicos. (4,5).

El criterio **etiopatogenico**, utilizado en este estudio y que es una de las características principales de la investigación, al clasificar en disrupción, asociación, síndrome, etc, tiene una implicación epidemiológica.

Es importante comentar que de acuerdo a lo establecido por el International Working Group una malformación leve es un desorden de la morfogénesis; una anomalía menor es un desorden de la fenogénesis. (6)

Como malformaciones secundarias (disrupciones), existen establecidas:

Disrupción por radiación el daño por radiación fetal puede ocasionar microcefalia, defectos del cráneo, espina bífida, microftalmia, paladar hendido, micromelia.

Disrupciones teratogénicas, con medicamentos como aminopterina, metrotexate y talidomida los defectos más notables son los de las extremidades los cuales varían entre tetramelia o focomelia de extremidades superiores e inferiores, además polidactilia preaxial de seis o siete dedos en manos y pies.(10) Otros también conocidos son las prostanglandinas sintéticas(11), isotretinoína (12), y el alcohol es probablemente el teratógeno más común e importante en humanos. Las características más importantes son retardo del crecimiento pre y postnatal, anomalías faciales y disfunción del sistema nervioso central. Puede ocasionar el síndrome alcohol fetal el cual presenta fisuras palpebrales cortas, epicanto, ptosis, microftalmos, filtro hipoplásico, labio superior delgado, orejas displásicas, paladar hendido, limitación del movimiento de articulaciones, diplasia de cadera, metacarpianos cortos, clinodactilia, hernias, anomalías cardíacas (generalmente defectos septales), anomalías genitales (hipospadias), microcefalia y retardo mental.

La *difenilhidantoína* presenta un síndrome con microcefalia y retardo mental, paladar hendido, defectos cardíacos con una apariencia facial característica.(13)

Disrupciones metabólicas. La diabetes materna puede estar asociado con anomalías fetales. Los defectos incluyen malformaciones cardíacas, espina bífida, también llamado como “anomalía de regresión causal”, sirenomelia, ano imperforado, aplasia radial y anomalías renales, incluyendo agenesia renal y displasia.(14)

Disrupción infecciosa, las infecciones destacando el grupo TORCH y parvovirus, puede causar disrupciones fetales. Las más comunes son retardo del crecimiento intrauterino, microcefalia, retardo mental, cataratas, retinopatía, microftalmia, glaucoma, miopía y defectos cardíacos.

Ruptura temprana de bolsa amniótica, disrupción oligohidramnios, puede provocar defectos de la pared corporal con evisceración y ausencia de una extremidad ipsilateral o contralateral, defectos del tubo neural con escoliosis, deformaciones posturales, deficiencia del crecimiento y cordón umbilical corto.(15)

Disrupción gemelar, estos involucran la mayoría de los defectos vasculares. Un defecto cerebral en uno de los gemelos monozigóticos sobrevivientes puede ser ocasionado por productos tóxicos del gemelo fallecido y ocasionar coagulación intravascular diseminada y múltiples infartos cerebrales provocando una porencefalia encefaloclastica.(16)

ASOCIACIONES

Asociación VATER, es una asociación no aleatoria de defectos vertebrales, ano imperforado, atresia esofágica con fístula traqueoesofágica. Quan y Smith propusieron el acrónimo de defectos Vertebrales, atresia Anal, fístula TE con

atresia Esofágica y displasia Radial y Renal, y se incremento la C por defectos cardiacos. La versión VACTERL incluye L (limb) de malformaciones en la extremidades. La patogénesis explicada es por un defecto del mesodermo antes de los 35 días de gestación.(17)

Asociación MURCS, es un acrónimo para aplasia ductal Mulleriana, aplasia Renal, malformación Cervicotorácica Somita ocasionando en defectos vertebrales cervicotorácicos, especialmente de C5 a T1. Pueden presentarse ausencia de vagina, ausencia o hipoplasia del útero y anomalías renales.(18)

Asociación CHARGE, es un acrónimo para Coloboma, enfermedad cardiaca (Heart), Atresia de coanas, Retarded Growth (retardo en el crecimiento y desarrollo). Las anomalías asociadas incluyen anomalías del oído y genitales, fístula traqueoesofágica, parálisis facial, micrognatia, labio y paladar hendido, onfalocele, defectos cardiacos y holoprosencefalia. Muchas de las anomalías son relacionadas con una morfogénesis alterada durante el segundo mes de gestación.

EPIDEMIOLOGIA DE LAS MALFORMACIONES

En la literatura existen diversas publicaciones referentes a malformaciones congénitas, algunas considerando solo malformaciones congénitas externas, otros estudios en donde la consideración principal es la edad (etapa neonatal), otras investigaciones se enfocan en una localización topográfica v.gr las malformaciones del sistema nervioso central, y solo un numero reducido de estudios investigó los defectos de nacimiento en material postmortem, con una clasificación que no corresponde a lo que actualmente se considera útil.

ESTUDIOS EN MEXICO

Uno de las más importantes por ser realizada en México en 1984, es la de Canún y Zafra (9), publicado bajo el nombre de Detección de malformaciones congénitas externas. Incidencia en 3283 recién nacidos vivos consecutivos.

Fue realizado en Instituto Nacional de Perinatología como parte del programa colaborativo de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) que se estableció en México en 1977 en el que participaban diversas instituciones del Distrito Federal y del interior del país y fue la primera investigación de malformaciones congénitas en el INPer. En 35 meses fueron examinados 3283 recién nacidos vivos consecutivos, con una incidencia de malformaciones congénitas externas de 3.3%, la cual fue mayor y estadísticamente significativa que la encontrada en otros estudios con metodología muy similar (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) y con las frecuencias generales del RYVEMCE.(4)(21)

Hernández Arriaga y cols en 1991, estudiaron las malformaciones externas de 16987 recién nacidos en hospital de Ginecopediatría de IMSS en León, Guanajuato, durante el periodo comprendido del 1 de junio de 1989 al 31 de mayo de 1990; además de las malformaciones congénitas externas se incluyeron las atresias esofágicas, las malformaciones anorrectales y las luxaciones congénitas de cadera, por ser fácilmente detectables durante una exploración rutinaria. A cada neonato malformado se le asignaron dos controles, que fueron los recién nacidos atendidos a continuación, y que no tuvieran malformaciones. Se encontraron 308 neonatos malformados para una incidencia de 1.81%. Entre las malformaciones más frecuentes se encontraron los hemangiomas planos de línea media(3%), poliotia(1.82%), síndrome de Down(1.53%), luxación congénita de cadera(1.47%) y mielomeningocele (1.06%).

La única diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control fue un mayor antecedente familiar de malformaciones en el grupo de casos ($P < 0.0001$). Las otras variables estudiadas fueron la edad materna, gestación, antecedente de aborto, sexo, peso al nacimiento, talla, perímetro cefálico y tipo de malformación. Al comparar los resultados con otros trabajos, incluyendo uno realizado en 15 años antes, encontramos diferencias en algunas malformaciones específicas entre las que se encuentran: la luxación congénita de cadera, polidactilia, pie equinovaro y taloalگو, hemangiomas planos, nevos y poliotias. Sin embargo la frecuencia global de malformaciones encontradas es similar a la informada. (19)

Existe otro estudio de 1985, por Jiménez y Salamanca en el que se revisaron 105,825 recién nacidos consecutivos, en el Hospital de Ginec Obstetricia del Centro Médico Nacional del IMSS durante un periodo de seis años (1978-1984) en busca de malformaciones congénitas. Al encontrar alguna de ellas, se pidió apoyo y valoración a la División de Genética del Hospital de Pediatría del mismo Centro Médico, con lo cual se determinó el diagnóstico y manejo a seguir. Las malformaciones más frecuentes fueron: 1) luxación congénita de cadera 2.17 por 1000 nacidos vivos, 2) cardiopatías congénitas 1.93 por 1000 n.v., 3) defectos de cierre del tubo neural 1.51 por 1000 n.v., 4) pie equino varo 1.41 por 1000 n.v., 5) poliotia 1.35 por 1000 n.v., 6) malformaciones congénitas múltiples 1.28 por 1000 n.v., 7) síndrome de Down 1.28 por 1000 n.v., 8) labio y paladar hendidos 0.96 por 1000 n.v., 9) pie taloalگو 0.98 por 1000 n.v., y 10) polidactilia 0.76 por 1000 n.v. (20)

OTROS ESTUDIOS EN RECIEN NACIDOS.

Tres estudios de India, ejemplifican el enfoque topográfico. Verma y cols, hicieron una revisión retrospectiva, en 10 000 nacimientos consecutivos de enero de 1983 a marzo de 1989 en la primera semana de vida, en el cual se determino un 3.6% de incidencia de malformaciones congénitas (359 casos). El sistema principalmente involucrado fue el nervioso central. Las malformaciones mayores constituyen el 79.7% del total. Las malformaciones más comunes en nacidos muertos fue del SNC. La frecuencia de malformaciones fue similar para ambos sexos, aunque las anomalías genitourinarias fue más común en niños, y la anencefalia en niñas. Existe un incremento estadísticamente significativo en la frecuencia de malformaciones congénitas la cual se observo con la disminución de peso al nacimiento y de la edad gestacional. Hay una significativa correlación entre los factores maternos, tales como abortos, ingestión de drogas, fiebre durante el primer trimestre, diabetes mellitus, toxemia preecláptica y hemorragia antepartum. (22)

Swain y cols, en 1994, estudiaron 3932 recién nacidos encontrando malformaciones en 1.2%. El sistema nervioso central (39.5%) fue el sistema más afectado seguido por el sistema musculoesquelético (14.5%). Los casos que involucraron más de un sistema fueron 18.8%. Aunque fue más alta la incidencia de malformaciones en recién nacidos de madres de más de 35 años la diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo los recién nacidos de madres con embarazos de 4 o más tuvieron una incidencia mas alta con significancia estadística que las madres con menos embarazos. Además las malformaciones congénitas eran más altas en nacidos muertos y niños con bajo peso al nacer. (23)

Bhat y Lokesh, revisaron de manera prospectiva de septiembre de 1989 a diciembre de 1992, cubriendo 12 797 nacimientos consecutivos. La incidencia de malformaciones fue de 3.7%, la cual fue de 3.2% en nacidos vivos y 15.7% en nacidos muertos. La incidencia de malformaciones fue significativamente más alta en varones, en nacidos muertos, niños con bajo peso al nacer y pretérmino. Las malformaciones musculoesqueléticas fueron las más comunes (9.69%), seguidos de las cutáneas (6.33%), genitourinarias (5.47%), gastrointestinales (5.47%), sistema nervioso central (3.99%) y cardíacas (2.03%). Las malformaciones más comunes en nacidos vivos fueron las musculoesqueléticas, cutáneas y genitourinarias mientras que en los nacidos muertos fueron las del sistema nervioso central y gastrointestinales.(24)

Todos estos estudios mencionados clasifican sus hallazgos de forma topográfica. Otros estudios utilizan una mezcla de ambos tipo de clasificaciones como el de Cho y cols, en 2001. (25)

ESTUDIOS EN AUTOPSIAS

En estudios de malformaciones congénitas en autopsias en la literatura se encuentra el de Coard y cols en 1990, denominado malformaciones fatales en Jamaica, el cual consistió en identificar a los niños con malformaciones mayores de un total de 1112 autopsias realizado durante el periodo de septiembre 1986 a agosto de 1987. Las malformaciones mayores fueron identificadas en 96 niños comprendiendo un 8.6% de los casos examinados. El sistema más afectados fue el sistema nervioso central, seguido del renal, gastrointestinal y cardiovascular en orden decreciente de frecuencia. También se clasificaron en síndromes y secuencias, los cuales fueron 10 casos, 2 de los cuales fueron síndrome de Meckel Gruber, un síndrome de Fraser, 2 con secuencia de ruptura amniótica, un síndrome de Smith-Lemli Opitz, una asociación VATER, una secuencia de lateralidad y 2 trisomías 18.(26) Este estudio es similar al de nosotros ya que utilizaron una clasificación mixta entre la topografía y la patogenia, ya que están clasificados como aparatos y sistemas y además síndromes, asociaciones y secuencias.

Existen otros estudios que revelan una incidencia de malformaciones mortales similares en el Este de Africa (7.6%), pero más bajas que lo documentado en Cuba (12.3%), Curacao (13.3%) o Inglaterra (15.1%) basado en estudios de autopsia de mortalidad perinatal.(27,28,29,30).

Otro estudio fue el de Dalal donde se estudiaron autopsias de niños que fallecieron de enero de 1997 a diciembre de 1999, de un total de 1445 autopsias, 441 (30.5%) fueron pacientes pediátricos, de estos 70.3% ocurrió durante el periodo neonatal, 8.6% en lactantes y 21.1% en el resto. La asfixia neonatal (57.7%) fue la más frecuente causa de muerte en el periodo neonatal, infecciones (67.2%) predominando en lactantes e infantes sobre todo involucrando el tracto respiratorio en la infancia temprana y media y cuadro enteral con fiebre en la niñez tardía (33.3%).

Los defectos congénitos estuvieron presentes en 36 casos (8.4%) en neonatos de los cuales 26 fueron mortales. Los defectos más comunes fueron hernia diafragmática con anomalías congénitas asociadas, cardiopatía congénita, meningocele, microcefalia con anomalías asociadas, fistula traqueoesofágica, feto arlequín, quiste de colédoco, agenesia renal e hiperplasia adrenal congénita. (1)

El estudio de Mohan sobre defectos viscerales congénitos, discute el valor de la autopsia perinatal en el diagnóstico, con un análisis retrospectivo de las autopsias perinatales realizadas entre 1998 al 2001. Las anomalías se categorizaron como urológicas, cardíacas, respiratorias, gastrointestinales y misceláneas. Se encontró que de un total de 62 autopsias realizadas, las malformaciones congénitas estuvieron presentes en 38.7% de los casos. Las malformaciones urológicas fueron las más frecuentes (14.1%) seguidas de las malformaciones cardíacas (5.8%). En todos los casos las malformaciones internas no fueron sospechadas clínicamente y la autopsia demostró que es una herramienta valiosa para detectar malformaciones viscerales. Se han efectuado estudios para la detección de anomalías fetales por ultrasonido y los hallazgos postmortem los cuales confirman que la autopsia es el estándar de oro y puede servir como un método de control de calidad.(32)

Eric y cols en un estudio realizado en fetos y neonatos autopsiados de 1991 al 2001, concluyen que la incidencia de malformaciones congénitas en mortalidad de fetos y recién nacidos es alto (20.39% en 1991 y 26.19% en el 2001). Notan un incremento de las malformaciones del sistema nervioso central en comparación con malformaciones de otros órganos. (33)

Mattos y cols publicaron en 1987 un estudio retrospectivo de malformaciones congénitas detectado en 731 autopsias de niños de 0 a 14 años de edad en Porto Alegre de 1977 a 1982, las malformaciones fueron clasificadas en simple o múltiple, detectándose en 131 autopsias representando un 18%. Las mayoría de los defectos eran simples, y la mayoría de los casos eran del sistema cardiovascular y del genitourinario. Como conclusión se consideraron responsables de la muerte a las malformaciones congénitas en un 76%.(34)

En Holanda, De Galan y cols hacen un estudio prospectivo de 10 años de 1983 a 1992; las malformaciones congénitas letales fueron encontradas en un 51% de los casos de nacidos muertos y en un 70% de las muertes neonatales. Las malformaciones del sistema nervioso central fueron más frecuentes en el grupo de nacidos muertos en un 45% y los defectos cardiovasculares y pulmonares 27 y 33% respectivamente en el grupo neonatal.(35)

Existen estudios los cuales se basan en los hallazgos postmortem pero especificando una entidad específica tal como el de 1987 realizado por Reinhold, el cual fue elaborado de 1969 a 1983, en 3,071 autopsias, en el Instituto de Patología Charité, donde encontraron en 814 casos cardiopatías congénitas las cuales representan el 26.5% de las malformaciones congénitas.(36)

Pinar y cols estudiaron las malformaciones del sistema nervioso central en 4122 autopsias perinatales y neonatales, de 1958- 1995; 363 casos (8.8%) tuvieron malformaciones del SNC; 235 en neonatos y 128 en nacidos muertos. Los defectos más comunes fueron los del tubo neural (45.5%), incluyendo anencefalia, meningoencefalocelo, meningocele/meningomielocelo, raquisquisis y espina bífida oculta.(37)

De Noronha L y Medeiros encontraron resultados muy similares, estudiando 5837 autopsias hechas de 1960 a 1995, en las cuales las malformaciones del sistema nervioso central fueron 157 (2.69%), coincidiendo con el estudio anterior en que los defectos del tubo neural son los más comunes(61%). (38)

JUSTIFICACION.

La epidemiología de los defectos de nacimiento en México es incompleta y solo da una idea aproximada de algunas malformaciones mayores. La autopsia es capaz de revelar malformaciones que no se identifican con facilidad en la clínica. Permite además una caracterización más precisa y detallada de defectos de nacimiento que aquellos diagnosticados en vida y es posible reclasificarlos de acuerdo a una supuesta patogenia. A partir de este enfoque podemos tener una visión más amplia de las características de los defectos de nacimiento que ocurren en nuestra población pediátrica y así contribuir al conocimiento de la epidemiología de las alteraciones mal formativas.

El estudio del material de autopsias del Instituto puede proporcionar un valioso aporte al hasta ahora exiguo conocimiento de las epidemiología y biología de los defectos de nacimiento en nuestro país. Cuenta con un acervo de más de 6000 autopsias efectuadas, con técnica uniforme, a lo largo de casi 35 años. Se ha analizado la frecuencia de autopsias en relación con la mortalidad y los determinantes que participan en la selección de los casos a autopsiar .

OBJETIVOS.

1. Conocer la frecuencia de todos los defectos de nacimiento encontrados en el estudio postmortem de acuerdo a clasificación topográfica y patogénica.

MATERIAL Y METODOS.

Ubicación del estudio y descripción del material. Se estudia el acervo de casos del Servicio de Patología Post Mortem del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría. Este acervo incluye las 6325 autopsias practicadas desde diciembre del 1970 hasta diciembre del 2003. Abarca un abanico de edades de recién nacido a los 18 años y corresponde a un material de pediatría general con todos los aspectos y especialidades de la práctica de la pediatría. Este material permite establecer la frecuencia de las distintas anomalías, clasificarlas de acuerdo a la nomenclatura actual, conocer su distribución por grupos de edad y seguir tendencias a lo largo del lapso que abarca el material.

El material incluye protocolos con resumen clínico y relación de hallazgos macroscópicos y microscópicos, archivo iconográfico de fotografías macroscópicas, laminillas histológicas y piezas anatómicas en el archivo permanente de piezas.

Gestión de la investigación y clasificación de las malformaciones.

El material estudiado fue clasificado de dos maneras: Una clasificación TOPOGRAFICA, en la cual las malformaciones se clasificaron según el aparato o sistema que implicaban; aquellas malformaciones que afectan a más de un aparato y sistema y que forman parte de una asociación, síndrome, secuencia, o defectos de fetación se clasificaron como sistémicas. En ninguno de los casos, los componentes se añadieron al sistema o aparato correspondiente. Aparte se clasificaron las cromosomopatías y los defectos de la formación del feto los cuales se denominaron defectos de fetación. (alteraciones en la formación del embrión o feto en su totalidad) se clasificaron como tales. Las malformaciones menores externas aisladas se clasificaron como dismorfias. Nuestra clasificación topográfica es distinta de otras (Hernández Arriaga y otros)(19) ya que al consistir en estudios de autopsia podemos clasificar en aparatos y sistemas y no solo en regiones topográficas. Consta de los siguientes incisos:

SISTEMA CARDIOVASCULAR	SISTEMA GASTROINTESTINAL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	CROMOSOMOPATIAS
APARATO URINARIO	APARATO GENITAL
DEFECTOS DE PARED ABDOMINAL	SISTEMA MUSCULOESQUELETICO
APARATO RESPIRATORIO	OJO
ENDOCRINO (tiroides y suprarrenales)	OIDO
DEFECTOS DE FETACION	DISMORFIAS
SINDROMES RECONOCIDOS	

La otra forma de clasificación fue PATOGENICA. Así se clasificaron en las siguientes categorías: malformación, deformación, displasia, disrupción, asociación, síndrome y secuencia, de acuerdo a las definiciones expresadas en la introducción.

En la clasificación PATOGENICA Se tomaron varias consideraciones de acuerdo a la categoría. La única Asociación que se encontró fue la de VACTERL.

En deformación se consideraron la malrotación intestinal, la artrogriposis y la microcefalia; cuando estas alteraciones formaban parte de un síndrome o secuencia fueron clasificadas en los mismos y no entre las deformaciones.

Se clasificaron en las displasias a la enfermedad de Hirschsprung, la osteocondrodisplasias, y la displasia de radio. La displasia renal fue considerada como parte de la secuencia de extrofia vesical cuando cursaba con obstrucción de las vías urinarias, solo se clasifico como displasia cuando era aislada.

Las disrupciones identificadas fueron 161. Fueron excluidas las alteraciones que forman parte de una asociación, síndrome o secuencia.

En las secuencias se agruparon todas las combinaciones de alteraciones que forman parte de un mismo espectro, por ejemplo, la secuencia de extrofia cloacal o la de extrofia vesical, independientemente de la severidad o cantidad

de las alteraciones encontradas. Por ejemplo en la holoprosencefalia se considero desde ausencia de bulbos olfatorios hasta ciclopia. Otro ejemplo es el de las malformaciones obstructivas en donde se colocaron, el megaureter, valvas uretrales, atresia de uretra, vejiga duplicada, divertículo de uretra peniana y atresia de ureteros, independientemente del número de estas alteraciones que presenta el paciente.

Criterios de inclusión.

Se incluyen todos los casos considerados defectos de nacimiento, incluyendo malformaciones, interrupciones y deformaciones. Se incluyen tanto las malformaciones aisladas, los síndromes dismorfológicos identificados individualmente y las cromosomopatías. Se incluyen asimismo los elementos de los complejos malformativos identificados como secuencias.

Variables del estudio.

Las variables incluyen: tipo de malformación, patrón malformativo, y topografía.

RESULTADOS

En 6825 autopsias se encontraron un total de 1681 defectos en 1297 casos que llenaban los criterios de inclusión. Estos casos representan el 19% del total de autopsias realizadas. El 37% de los casos eran menores de un mes. El 52% eran menores de 2 meses. El 80% menores de un año y el 87% menores de 2 años. Se encontró solo un 10% de pacientes mayores de 2 años.

Clasificación topográfica.

La tabla 1 hace el listado de los defectos clasificados según su topografía.

Las más frecuentes son las cardiopatías que suman 671 casos. Si a estas sumamos las 49 heterotaxias o secuencias de lateralidad en las que en general el pronóstico está dado principalmente por la malformación cardíaca, tenemos un total de 720.

Las malformaciones del tubo digestivo fueron 306, de las cuales 78 eran atresia esofágica, 42 persistencia del conducto onfalomesentérico, 37 malformaciones anorectales altas, 27 malformaciones anorectales bajas y 23 asociación VACTERL. En el sistema nervioso central se encontraron 157 malformaciones, correspondiendo a Arnold Chiari 64, micropoligiria 16, holoprosencefalia 11 y secuencia de Moebius 9. En las cromosomopatías (113), se encuentra el síndrome Down 91, Turner 6, trisomía-13 5, trisomía-18 5, trisomía D 2 y síndrome menos-4p 2. A las 113 cromosomopatías se pueden añadir 18 síndromes sistémicos no cromosómicos en incluyen tres cada uno de Beckwith Wiedemann, Cornelia de Lange, Goldenhar y Holt Oram. El grupo de 69 malformaciones de pared abdominal estuvo compuesto en su mayor parte por 48 gastrosquisis y 19 onfaloceles; solo dos casos fueren defecto de la pared abdominal inferior y agenesia de musculos abdominales. El grupo de 57 malformaciones musculoesqueléticas incluyó una diversidad de entidades entre otras 8 osteocondrodisplasias. El grupo de 39 malformaciones genitourinarias incluyó 6 casos de displasia renal. Entre las 42 malformaciones pulmonares encontramos 19 casos de isomerismo pulmonar, 6 malformaciones adenomatoides y 3 secuestros extralobares.

CLASIFICACION TOPOGRAFICA DE MALFORMACIONES

TABLA 1

MALFORMACIONES POR APARATOS Y SISTEMAS:

CARDIOPATIAS	671	40%
SECUENCIA DE LATERALIDAD	49	3%
GASTROINTESTINALES	306	18%
SNC	157	9%
CROMOSOMOPATIAS	113	7%
RENALES	59	4%
PARED ABDOMINAL	69	4%
MUSCULOESQUELETICO	57	3%
GENITOURINARIO	39	2%
PULMON/VRB	42	2%
DIAFRAGMA	28	2%
VASCULARES	12	1%
SISTEMICAS	18	1%
ENDOCRINOLOGICAS	8	0%
VIAS BILIARES	11	1%
CRANEOSINOSTOSIS	11	1%
OJO	9	1%
DISMORFIAS	7	0%
TRAQUEA	6	0%
DEFECTOS DE FETACION	4	0%
DEFECTOS TORACICOS	3	0%
OIDO	2	0%

1681 100%

GENITOURINARIO	39
AGENESIA DE ANEXOS UTERINOS	2
AGENESIA DE HEMUTERO	2
AGENESIA DE TESTICULO	1
AUSENCIA DE GENITALES INTERNOS Y	1
DUPLICACION DE UTERO CERVIX Y	1
PERSISTENCIA DE URACO	2
SECUENCIA DE EXTROFIA CLOACAL	5
EXTROFIA DE CLOACA	2
PERSISTENCIA DE CLOACA	2
ATRESIA VAGINAL	1
MALFORMACIONES OBSTRUCTIVAS	11
MEGAURETER	1
VALVAS URETRALES	5
ATRESIA DE URETRA	1
VEJIGA DUPLICADA	1
DIVERTICULO DE URETRA PENIANA	1
ATRESIA DE URETEROS	2
SECUENCIA DE EXTROFIA VESICAL	14
EXTROFIA VESICAL	3
ÚTERO Y/O VAGINA DIDELFO/BICORNE	11

PARED ABDOMINAL	69
AGENESIA DE MUSCULOS ABDOMINALES	1
DEFECTO DE PARED ABDOMINAL INFERIOR	1
GASTROQUISIS	48
ONFALOCELE	19

TRAQUEA	6
ESTENOSIS LARINGEA	1
TRAQUEOMALASIA	1
ESTENOSIS TARQUEAL	3
MALF LARINGEA CARTILAGNOSA	1

ALTERACIONES SISTEMICAS (SINDROMES)	18
SINDROME DE BECKWITH WIEDEMANN	3
SECUENCIA DE SHOKER	1
SECUENCIA DI GEORGE	1
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	3
SINDROME DE EDWARDS	1
SINDROME DE GOLDENHAR	3
SINDROME DE HOLT ORAM	3
SINDROME DE FRASER	1
SINDROME DE ULRICH	1
SINDROME DE SMITH LEMLI OPITZ	1

RENALES	59
SECUENCIA DE POTTER	2
DUPLICACION RENAL	20
AGENESIA RENAL	9
FUSION RENAL/RINON EN HERRADURA	17
MALROTACION RENAL	1
RINON POLICISTICO	2
RINON SUPERNUMERARIO	1
SINDROME DE ALPERT	1
DISPLASA RENAL	6

ENDOCRINOLOGICOS	8
AGENESIA DE TIROIDES	8

VIAS BILIARES	11
AGENESIA DE VESICULA BILIAR	5
ATRESIA DE COLEDOCO	1
QUISTE DE COLEDOCO	3
FIBROSIS HEPATICA CONGENITA	2

VASCULARES	12
ANEURISMAS CEREBRALES	1
MALFORMACIONES VASCULARES MULTIPLES	1
ANILLO VASCULAR (NO CARDIOPATIA)	1
MAV PULMONAR	2
MALFORMACIONES VASCULARES CER	7

DEFECTO DE LA CAJA TORACICA	3
-----------------------------	---

CARDIOPATIAS	720
CARDIOPATIA CONGENITA	671
SECUENCIA DE	49
CROMOSOMOPATIAS	113
CROMOSOMOPATIA 10P+	1
TRISOMIA 13	5
SINDROME -4P	2
DOWN	91
SX TURNER	6
TRISOMIA 16	5
TRISOMIA D	2
TRISOMIA 14	1

DISMORFIAS	7
LABIO Y PALADAR HENDIDO	4
MICROTIA	1
PALADAR HENDIDO	1
AG PABELLONES	1

MUSCULOESQUELETICO	57
AGENESIA DE PUBIS E	1
AGENESIA DE SACRO	3
AMELIA/FOCOMELIA	2
ARTROGRIFOSIS	1
SINDACTILIA	3
AUSENCIA DE	2
OSTEOCONDRODISPLASIAS	8
ACONDROPLASIA	4
CONDRODISPLASIA	1
DISPLASIA CAMPTOMIELICA	1
SINDROME DE JARCHO	2
DISPLASIA DE RADIO	1
SX WOLF	1
LUXACION CONGENITA DE	2
POULACTILIA	1
SINDROME DE KLIPPEL-FEIL	3
SECUENCIA DE PIERRE	6
MAL MULT EMB EXTRAUT	1
SINDROME DE OPITZ	1
SINDROME DE NOONAN	4
SINDROME DE TRACHER	2
SINDROME DE PRADER	2
SX DE KLIPPEL TRANAUNAY	2
SINDROME DE PRUNE BELLY	6
SINDROME DE SLACKFAN	1
SINDROME DE SILVER	3
DEFORMIDAD DE SPRENGEL	1

OIDO	2
AGENESIA/ATRESIA CONDOC	2
OJO	9
ANIRIDIA	1
ANOFTALMIA	3
CATARATA CONGENITA	4
MICROFTALMIA	1

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	157
AGENESIA CEREBELOSA	2
AGENESIA DE	4
AGENESIA DE	9
AGENESIA DE LOBULO	1
AGENESIA DE NERVIOS	1
ANENCEFALIA	1
ARNOLD CHIARI	64
DANDY WALKER	4
DUPLICACION DE MEDULA	1
ENCEFALOCELE	2
ESTENOSIS DEL	1
EXCENCEFALIA	1
HIDRANENCEFALIA	2
HIPOPLASIA DE CEREBELO	1
HOLOPROSENCEFALIA	11
LIESENCEFALIA	4
MICROCEFALIA	4
MIELOMENINGOCELE	6
PAQUIGIRIA	2
PORENCEFALIA	5
MICROPLUGIRIA	16
SINDROME DE AICARDI	1
SINDROME DE ALPERS	1
S. MILLER DIEKER	1
(LISENCEFALIA PAQUIGIRIA)	1
SECUENCIA DE MOEBIUS	9
QUISTE DE WALKER	1
VENTRICULO	1

DEFECTO DE FETACION	4
FETO IN FETO	1
GEMELO HETEROPAGO	3

MALF 1:	1013	0.78	1013
MALF 2:	198	0.18	306
MALF 3:	52	0.05	156
MALF 4:	14	0.02	56
MALF 5:	8	0.01	40
MALF 6:	2	0	12
MALF 7:	0	0	0
MALF 8:	1	0	8

1288 1 1681

GASTROINTESTINALES	306
AGENESIA DE APENDICE	2
AGENESIA DE COLON	2
ATRESIA DE DUODENO	18
ATRESIA DE YEYUNO	9
AGENESIA DE PANCREAS	3
ANO ECTOPICO	2
ATRESIA ESOFAGICA	78
TIPO I	9
TIPO II	3
TIPO III	62
TIPO IV	3
TIPO V	1
ATRESIA INT MULT	4
AUSENCIA DE INTESTINO DELGADO	1
ATRESIA DE ILEON	9
PERSISTENCIA DE CONDUCTO ONFALOMESENTERICO	42
DIVERTICULO DUODENAL	1
DUPLIC INT	7
HIPERT CONG PILORO	5
HIRSCHPRUNG	2
ESOFAGO CORTO	1
ESTENOSIS DUODENAL	3
INTESTINO DELGADO CORTO	2
MALFORMACION ANORECTAL BAJA	27
MALFORMACION ANORECTAL ALTA	37
MALROTACION INTESTINAL	6
HENDEURA LARINGOTRAQ	1
SINDROME DE LINEA MEDIA	1
FISTULA LARINGOTRAQ	1
ATRESIA DE COLON	2
PANCREAS ANULAR	9
QUISTE ENTERICO	3
QUISTE SIMPLE HIGADO	1
VACTER	23
MICROCOLON	2
QUISTE MESOTELIAL MESENTERICO	1
QUISTES PANCREATICOS	1
VIAS RESPIRATORIAS BAJAS/PULMON	42
AGENESIA PULMONAR	1
ATRESIA DE BRONQUIO	1
HIPOPLASIA PULMONAR	2
ISOMERISMO PULMONAR	19
LOBULACION ANORMAL DE PULMON	7
MALFORMACION ADENOMATOIDEA QUISTICA	6
QUISTE BRONCOGENICO EXTRALOBAR	1
SECUESTRO PULMONAR EXTRALOBAR	3
SINDROME DE LA CIMITARRA	1
QUISTE BRONCOGENICO INTRALOBAR	1

CRANEOSINOSTOSIS	11	11
DIAFRAGMA	28	
AGENESIA DE HEMIDIAFRAGMA	1	
HERNIA DE BOCHDALEK	27	

Clasificación patogénica

La tabla 2 hace el listado de los defectos de nacimiento según su mecanismo de acuerdo con la visión patogénica actual.

Se encontraron 1681 defectos de nacimiento, y de acuerdo al tipo de patogenia fueron 1207 malformaciones, 161 disrupciones, 153 síndromes, secuencias 105, asociaciones 23, deformaciones 11, displasias 17 y 4 defectos de fetación.

De las 1207 malformaciones, correspondieron a cardiopatía congénita 671, atresia de esófago 78, gastrosquisis 48, persistencia de conducto onfalomesentérico 42, malformación anorectal alta 37, malformación anorectal baja 27, hernia de Bochdalek 27, duplicación renal 20, onfalocele 19, isomerismo pulmonar (sin otra alteración) 19, riñón en herradura/fusión renal 17, craneosinostosis 11.

Se observaron 153 síndromes, 91 Down, Turner 6, trisomía-18 5, trisomía-13 5, Noonan 4, Klippel Feil 3, Silver Russel 3, Cornelia de Lange 3, Beckwith 3, Holt Oram 3 y Goldenhar 3.

Se encontraron 161 disrupciones, observándose Arnold Chiari 64, atresia de duodeno 18, atresia de yeyuno/ileon 18, micropoligiria 16, mielomeningocele 8, porencefalia 5, multiatresia intestinal 4 y lisencefalia 4.

En el grupo de 105 secuencias dominan la secuencia de lateralidad con 49 casos y la holoprosencefalia con 11 casos. El grupo de 11 deformaciones incluye malrotación intestinal 6 casos, artrogriposis 1 y microcefalia 4. El grupo de 17 displasias incluye 8 pacientes con osteocondrodisplasia, 6 displasia renales (aisladas), 1 displasia radial y 2 casos con Enfermedad de Hirschsprung.

CLASIFICACION PATOGENICA DE LAS MALFORMACIONES.

TABLA 2

1297DEFECTOS DE NACIMIENTO EN 6825AUTOPSIAS (19%)

ASOCIACION	MALFORMACION	1207	SINDROME	153
VACTER	GASTROQUISIS	48	TRISOMIA 18	5
	CARDIOPATIA CONGENITA	671	SX DOWN	91
DEFECTO DE LA FETACION	SINDROME DE LA CIMITARRA	1	TRISOMIA 13	5
TORACOPAGO/HETEROPAGO	DUPLICACION INTESTINAL	7	SX ACAIRDI	1
FETO IN FETO	AUSENCIA DE INTESTINO DELGADO	1	SX FRASER	1
	DUPLICACION RENAL	20	TRISOMIA 14	1
	ONFALOCELE	19	SX SILVER RUSSELL	3
DEFORMACION	I. DELGADO CORTO	2	SX KLIPPEL FEIL	3
MALROTACION INTESTINAL	HIPERTROFIA CONGENITA DEL PILORO	5	TRISOMIA D	2
ARTROGRIPOSIS	HERNIA DE BOCHDALEK	27	SX MENOS 4P	2
MICROCEFALIA	HIPOPLASIA PULMONAR	2	SX BLACKFAN DIAMOND	1
	ATRESIA DE ESOFAGO	78	SX TURNER	6
	ESTENOSIS TRAQUEAL CONGENITA	3	SX ALPERS	1
DISPLASIA	FISTULA ESOFAGOBRONQUIAL	1	SX CORNELIA DE LANGE	3
ENF. HIRSCHPRUNG	MALFORMACION ANORECTAL BAJA	27	SX PRADER WILLY	2
OSTEOCONDRODISPLASIA	MALFORMACION ANORECTAL ALTA	37	SX HOLT ORAM	3
DISPLASIA DE RADIO	TRAQUEOMALACIA	1	SX BECKWITH WIEDEMANN	3
DISPLASIA RENAL	PERSISTENCIA DE COND ONFALOMESENTERIC	42	SX OPITZ	1
	ANOFTALMIA	3	SX SPRENGEL	1
	SINDACTILIA	3	SX WOLF	1
SECUENCIA	QUISTE ENTERICO	3	SX TREACHER COLLINS	2
SECUENCIA DE LATERALIDAD	PERISTENCIA DE URAGO	2	CROM MAS 10 P	1
SECUENCIA DE PRUNE BELLY	POLIDACTILIA	1	SX NOONAN	4
SECUENCIA DE MOEBIUS	LABIO Y PALADAR HENDIDO	4	SX KLIPPEL TRENAUNAY	2
EXTROFIA VESICAL	RIÑON SUPERNUMERARIO	1	SX LINEA MEDIA	1
EXTROFIA CLOACA	DANDY WALKER	4	SX SMITH LEMLI OPITZ	1
HOLOPROSENFALIA	SEC PULMONAR EXTRALOBAR	3	SX GOLDENHAR	3
SECUENCIA DE POTTER	VEJIGA DUPLICADA	1	SX ALPERT	1
ANENCEFALIA	QUISTE DEL TERCER VENTRICULO	1	SINDROME DE ULRICH	1
SECUENCIA DE PEÑA SCHOKEIR	VALVAS URETRALES POSTERIORES	5	SX EDWARDS	1
SECUENCIA DE DI GEORGE	PALADAR HENDIDO	1		
SECUENCIA DE PIERRE ROBIN	MAV PULMONAR	2	DISRUPCION	161
	AGENESIA DE PABELLONES AURICULARES	1	ATRESIA DE YEYUNO	9
	RIÑON EN HERRADURA/FUSION RENAL	17	ATRESIA DE COLON	2
	MALF VASCULARES MULTIPLES	1	ATRESIA DE DUODENO	18
	AGENESIA DE CUERPO CALLOSO	9	ARNOLD CHIARI	64
	MAV CEREBRAL	7	DIVERTICULO DUODENAL	1
	DEFECTO DE LA CAJA TORACICA	3	MIELOMENINGOCELE	8
	MALFORMACION LARINGEA	1	ESTENOSIS DUOD CONGENIT	3
	ANO ECTOPICO	2	MEGAURETER	1
	QUISTES PANCREATICOS	1	DIVERTICULO DE URETRA PE	1
	CRANEOSINOTOSIS	11	MICROPOLIGIRIA	16
	MALF MULTIPLES POR EMBARAZO EXTRAUT	1	ATRESIA DE ILEON	9
	EXENCEFALIA	1	AMELIA/FOCOMELIA	2
	ATRESIA DE COLEDOCO	1	MICROCOLON	2
	AGENESIA DE MUSC ABDOMINAL	1	ATRESIA DE URETEROS	2
	AGENESIA CEREBELOSA	2	ATRESIA DE URETRA	1
	AGENESIA DE BULBOS/CINTAS OLFATORIAS	4	ATRESIA INTESTINAL MULTIP	4
	AGENESIA DE NERVIOS OPTICOS	1	PORENCEFALIA	5
	HIPOPLASIA DE CEREBELO	1	LISENFALIA	4
	DEFECTO DE PARED ABDOMINAL INFERIOR	1	ENCEFALOCELE	2
	MICROTIA	1	HIDRANENCEFALIA	2
	AGENESIA/ATRESIA DE CONDUCTO AUD EXTER	2	PAQUIGIRIA	2
	QUISTE BRONCOGENICO INTRALOBAR	1	ATRESIA DE BRONQUIO	1
	AGENESIA DE TIROIDES	8	ESTENOSIS DEL ACUEDUCTO	1
	MALFORMACION ADENOMATOIDEA QUISTICA	6	SX LISENFALIA/PAQUIGIRI	1
	AGENSIA DE RIÑON	9		
	HEMIUTERO	2		
	CATARATA CONGENITA BILATERAL	4		
	QUISTE BRONCOGENICO ECTRALOBAR	1		
	DUPLICACION DE Útero, CERVIX Y VAGINA	1		
	AGENESIA DE SACRO	3		
	LOBULACION ANORMAL DE PULMON	7		
	QUISTE DE COLEDOCO	3		
	ISOMERISMO PULMONAR	19		
	QUISTE MESOTELIAL MESENTERICO	1		
	AGENESIA PULMONAR	1		
	AGENESIA DE ANEXOS UTERINOS	2		
	AGENESIA DE COLON	2		
	AGENESIA DE VESICULA BILIAR	5		
	PANCREAS ANULAR	9		
	AGENESIA DE PUBIS E ISQUION	1		
	AGENESIA DE PANCREAS	3		
	AGENESIA DE TESTICULO	1		
	AGENESIA DE APENDICE	2		
	FIBROSIS HEPATICA	2		
	MICROFTALMIA	1		
	ANIRIDIA BILATERAL	1		
	AUSENCIA DE GENITALES EXT E INTERNOS	1		
	HENDEDURA LARINGOTRRAQUEOESOFAGICA	1		
	ESTENOSIS LARINGEA	1		
	QUISTE SIMPLE HIGADO	1		
	AUSENCIA DE VERTEBRA/HEMIVERTEBRA	2		
	DUPLICACION DE MEDULA ESPINAL	1		
	ESOFAGO CORTO	1		
	LUXACION CONGENITA	2		
	AGENESIA DE LOBULO OCCIPITAL	1		
	ANILLO VASCULAR	1		
	AGENESIA DE HEMIDIAFRAGMA	1		
	RIÑON POLIQUISTICO	2		
	MALROTACION RENAL	1		
	ANEURISMAS CEREBRALES CONGENITOS	1		

SECUENCIA	105
ASOCIACION	23
DEF FETACION	4
DEFORMACION	11
DISPLASIA	17
DISRUPCION	161
SINDROME	153
MALFORMACIONES	1207
	1681

DISCUSION

El conocimiento sobre la frecuencia de los defectos congénitos es importante debido a que puede ser la base para confirmar si la aparición de alguna malformación se ha incrementado o ha disminuido y que esto tenga una significación epidemiológica. Permite asimismo comparar nuestros resultados con otros países y de esta manera darnos cuenta si existe una etiología.

Los defectos de nacimiento, se definen a sí mismos, son con los que nacemos; en Antecedentes consignamos varios estudios poblacionales algunos en los que se establecen los defectos al nacer. Esta característica es la presentada en los estudios mexicanos de Hernández Arriaga y Salamanca. En estas investigaciones se cuenta con una gran muestra, pero tienen la desventaja de limitarse a un periodo determinado, generalmente al nacer o al mes de nacidos; sin embargo los defectos de nacimiento pueden hacerse evidentes a medida que el niño crece como es el caso de las cardiopatías que no pudieron ser detectadas al nacimiento.

Nuestro estudio toma todas las autopsias en la edad pediátrica desde recién nacidos hasta los 18 años, sin seleccionar los defectos de nacimiento en particular por lo que podemos encontrar defectos fuera de la edad crítica habitualmente estudiada. Por otro lado, al no ser un hospital obstétrico, no recoge aquellos casos de malformaciones graves/letales que se identifican de inmediato en el lapso perinatal. Pero en unidades ginecobstétricas, la frecuencia real de los defectos de nacimiento está subestimada dado que el porcentaje de malformaciones que pueden diagnosticarse al nacimiento es sólo 43 y se incrementa a 82 al término del primer semestre, principalmente debido a las malformaciones cardiacas y urinarias que no son sencillas de diagnosticar en los primeros días de vida.

En la observación de Jiménez Balderas y cols,(1985) (20) con examen por perinatólogo en la primeras 48 horas en un hospital de especialidad, las cardiopatías aparecen en segundo lugar mientras que en la publicación de Mutchinik y Lisker,(1988) (21) en observaciones en maternidades en el momento del nacimiento, y concentrándose en anomalías externas, este no se encuentra entre los principales diagnósticos listados. (Tabla 3)

Tabla 3

MALFORMACIONES MAS FRECUENTES			
Muchinik y Lisker		Jiménez Balderas	
Por 10 000 NV		Por 10 000 NV	
Poliotia	13.9	Lux cong cadera	21.7
Tubo neural	13.6	Cardiopatía	19.3
Pie equino	13.4	Tubo neural	15.1
Down	12.9	Pie equino	14.4
Lux cong.	11.9	Poliotia	13.5
Cleft	8.7	Multiples	12.8
Polidactilia	8.4	Down	12.8
Pie talo valgo	4.1	Paladar	9.6

Siendo nuestro estudio en una población no escogida por los defectos de nacimiento podemos valorar la importancia del defecto o los defectos en la morbilidad como causa de la muerte de cada caso; una desventaja es que las malformaciones menores quedan subestimadas, ya que no causan mortalidad.

La frecuencia de los defectos de nacimiento encontrados en nuestro estudio fue de 19.6%, muy por encima de los estudios poblacionales de Canun y Zafra (9) en el cual se determinó una frecuencia de 3.3%, mayor que otros estudios con metodología similar como el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas y con las frecuencias generales del RYVEMCE, pero muy similar al estudio hindú de Verma (22) con 3.6% de malformaciones congénitas y el de Bhat en 1992 con 3.7%.

En el estudio de Hernández Arriaga se encontró una incidencia de 1.81% de malformaciones, que se encuentra dentro de la frecuencia global de malformaciones informada como la investigación de Swain (23) en la India con 1.2% de defectos de nacimiento. Con lo anterior se corrobora que los estudios poblacionales y los de autopsia son ventanas diferentes hacia el fenómeno de los defectos de nacimiento; las dos perspectivas son complementarias y por lo tanto ambos necesarios. En tanto los estudios en autopsia apoya cifras diferentes como el de Coard en 1990, en Jamaica, con 8.6%(26), Curacao (13.3%)(39), Cuba (12.3%) (40), Este de Africa (7.6%)(41), en Inglaterra (15.1%) (42).

La autopsia identifica anomalías menores y mayores, expuestas y ocultas, pero solo en los pacientes fallecidos, y que llegan a la autopsia. Si la malformación no tuvo que ver con la muerte, la autopsia será capaz de identificar todas las malformaciones solo si se practica en la totalidad de la población sin restricción de edad. La comparación de nuestros resultados, emanados de la autopsia, con los de Hernández Arriaga y colaboradores (19) (1991) observados en recién nacidos en una Unidad de Ginecopediatría, afirma estas aseveraciones. (Tablas 4,5,6)

Tabla 4

FRECUENCIAS COMPARATIVAS DE MALFORMACIONES		
SINDROMES.	Hernández 34	Este estudio 153
DOWN	26	91
Trisomia 18	4	6
Crouzon	1	-
Noonan	1	4
Potter	1	-
Vacter	1	23
Turner	-	6
Trisomia 13	-	6
Beckwith	-	3
Cornelia de Lange	-	3
Goldenhar	-	3
Holt Oram	-	3

Tabla 5

FRECUENCIA COMPARATIVAS DE MALFORMACIONES DEL TUBO DIGESTIVO		
	Hernández	Este estudio
	22	306
Malf anorectal	8	64
Atresia esofagica	4	78
Gastrosquisis	1	48(/69)*
Onfalocele	1	19(/69)*

*Nosotros los clasificamos como malformaciones de la pared abdominal

Tabla 6

FRECUENCIA COMPARATIVA DE MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO		
	Hernández	Este estudio
	37	157
Mielomeningocele	18	8
Anencefalia	11	1 (Execefalia)
Hidrocefalia	5	2
Encefalocele	1	2
Arnold Chiari	-	64
Holoprosencefalia	-	11
Moebius	-	9

Algunos estudios de defectos congénitos postmortem presentan frecuencias muy altas tal como el de Mohan con 38.7% en 62 autopsias, mientras que tienen hallazgos muy similares como el de 1987 en 731 autopsias de niños de 0 a 14 años de edad en Porto Alegre con un porcentaje de 18%; esta similitud considero que es debido a que se reúnen varias características semejantes a nuestro estudio, como tratarse de una población extraída de un hospital de tercer nivel, con un buen número de autopsias y con una población amplia de 0 a 14 años o más, ya que los estudios previos generalmente son perinatales.

El defecto congénito más frecuente que en nuestro estudio fue la cardiopatía, contrasta con la mayoría de las investigaciones ya que en los estudios poblacionales los defectos de nacimiento más frecuentes eran los hemangiomas, poliotia, luxación congénita de cadera, cardiopatía, defectos del cierre del tubo neural y anomalias genitourinarias, observados en los estudios de Hernández Arriaga, Salamanca, Verma, Swain y Bhat. Pero en los estudios con población de autopsia los defectos varían con cada estudio predominando los defectos del cierre del tubo neural tal como el de Coard y De Noronha.

Tenemos nuevamente el estudio de Porto Alegre por Mattos donde el defecto más frecuente fue en el sistema cardiovascular al igual que en nuestra investigación.

Las malformaciones que forman parte de un síndrome, secuencia o asociación fueron consideradas como parte de las mismas sin repetirlas aisladamente

En la clasificación patogénica el mayor porcentaje lo ocuparon las malformaciones con 1219 casos (72.3%). Así, las malformaciones ocupan el grueso de los defectos congénitos lo que refleja lo diverso de su etiología, en cambio el porcentaje de interrupciones fue de 9.5% (161 casos) y aquí las causas son por trastornos durante la vida intrauterina y el embarazo, es una cifra pequeña como es de las deformaciones (11 casos) con 0.65%, también

consecuencia directamente relacionada con el embarazo. Esta baja frecuencia ocasionada por que la mayoría de estos casos son muy evidentes al nacimiento y generalmente se observan en clínicas perinatales o de ginecopediatría.

Los síndromes ocupan 153 casos (9%) pero a expensas del síndrome de Down que ocupó un 80% de las cromosomopatías, el resto de los síndromes fueron variados y esto es a consecuencia de tratarse de nuestro hospital de un hospital de concentración y de tercer nivel.

La asociación única presente en este estudio fue VACTER correspondiendo a 23 casos (1.36%), la cual es una asociación sumamente conocida y frecuente en este y otros estudios.

Las secuencias son un punto importante ya que se presentaron 105 casos (6.2%) y estas parten de un evento inicial causando el resto de defectos por lo cual se considera que en este grupo el evitar el primer defecto desencadenante por cirugía intrauterina se pudiera disminuir estos casos y tener más niños sanos.

Los defectos de fetación, 3 casos (0.2%), son raros en la población general pero estos casos son vistos en hospitales perinatales y tienen poca sobrevida por eso es inusual tenerlos entre la población de nuestro hospital.

La clasificación patogénica no es muy utilizada o en realidad no ha sido utilizada, ya que en la mayoría de las investigaciones los defectos de nacimiento se han clasificado por aparatos y sistemas. Se debe tomar en cuenta que con esta clasificación se pudiera revelar un aumento o disminución en los diferentes grupos y cada uno está implicado en diversas etiologías tales como factores ambientales, cromosómicos, hereditarios, relacionados con el embarazo y de este manera tener datos epidemiológicos para observarlo a

través del tiempo. En lo investigado solo hay un estudio en el que se utiliza la clasificación en síndromes, secuencias y asociaciones y en realidad de manera parcial por lo que no puede ser comparable con nuestro estudio, (Cho 2001), en realidad este estudio esta enfocado a las malformaciones anorectales y sus asociaciones.

La clasificación topográfica y la clasificación patogénica se complementan.

La clasificación topográfica no aporta de entrada información sobre los mecanismos de formación de los defectos de nacimiento. La clasificación patogénica tiene ese propósito preciso, no solo consigna sino que explica. La debilidad de la clasificación patogénica es que la explicación puede ser equivocada. Las explicaciones son interpretaciones humanas de la realidad y van cambiando con el conocimiento y la filosofía de cada época. La clasificación topográfica, que puede expresarse de diferentes maneras, tiene como referentes estructuras reales, cabeza, cuerpo y extremidades, que cambian menos. La clasificación patogénica es una elaboración de un marco inicial topográfica y de conocimiento anatómico que pretende reconstruir la secuencia de hechos que culminaron en el defecto. La información de la clasificación patogénica es el paso necesario y previo a la elaboración de estrategias de prevención y tratamiento.

El estudio postmortem amplía nuestro conocimiento para entender el papel de la malformación en la enfermedad; y verificar la acuosidad de los diagnósticos clínicos. En combinación con los estudios en población abierta, aumentan nuestro conocimiento en esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dalal SR, Jadhav MV, Deshmukh SD. Autopsy study of pediatric deaths. *Indian J Pediatr* 2002, 69:23-25.
2. Arredondo G, Carranza R, Vazquez C, Rodríguez W. Transición epidemiológica. *Acta Pediátrica Mex* 2033; 24: 46-56.
3. Benirschke K, Lowry R.B, Opitz J.M, Schwarzacher H.G, Spranger J. Developmental terms-some proposals: First report of an International Working group. *Am J Med Genet* 1979 3: 297-301.
4. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry R.B, Opitz J.M, Pinsky L, Schwarzacher H.G, Smith D.W. Error of morphogenesis: Concepts and terms . Recommendations of an International Working Group: *J Pediatr* 1982, 100: 160-5
5. Gilbert Barness E, Opitz J.M. Barness L. The pathologist's perspective of genetic disease malformations and dysmorphism /*Pediatric Clinics of North America* 1989 36:163-187.
6. Opitz JM, Gilbert EF: Pathogenetic Analysis of Congenital Anomalies in Humans. Joachim HL(ed): *Pathobiology Annual*, vol 12, New York, 1982, p 301.
7. Abudu OO, Uguru V, Olude O. Contribution of congenital malformations to perinatal mortality in Lagos. *Int J Gynaecol Obstet* 1988, 27:63-67.
8. Bedregal P, Orfali C, Norero E, Vercellino M. Mortalidad por malformaciones congénitas en Chile (1969-1997), *Rev Med Chile* 2000, 128: 392-398.
9. Canun SS, Zafra RG. Detección de malformaciones congénitas externas. *Bol Med Hosp/ Infant Mex* 1984, 41: 21-24.
10. Hall JG, Pauli RM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med*, 1980, 68:122-124.
11. Aarskog D: Maternal progestins as a possible cause of hypospadias. *N Engl J Med* 1979, 300: 75-76.
12. Rosa FW. Isotretinoin: A newly recognized human teratogen. *MMWR*, 1984, 33:171-174.

13. Harvey MAS. Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr*, 1976, 89:662-664.
14. Haust MD. Maternal diabetes mellitus: Effects on the fetus and placenta in perinatal disease. *Internacional Academy of Pathology Monograph*. Boston, 1981, 201.
15. Miller ME, Graham JM, et al. Compression related defects from early amnion rupture : Evidence for mechanical teratogenesis. *J Pediatr*, 1981, 98:292-295.
16. Smith DW. Recognizable patterns of human malformation, Edition 3, Philadelphia 1982.
17. Quan L, Sijmith DW. The VATER association: vertebral defects and atresia, tracheoesophageal fistula with esophageal atresia, radial dysplasia. In *birth defects: Original Article Series*, vol 8(2), New York, Alan R Liss, 1972, p 75.
18. Duncan PA, Shapiro LR, Stangel JJ, et al. The MURCS association: mullerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia. *J Pediatr*, 1979, 95: 399.
19. Hernández Arriaga JL, Cortés Gallo G, et al. Incidencia de malformaciones congénitas externas en el hospital de Ginecopediatría No.48 en León, Guanajuato. *Bol Hosp/ Infant Mex* 1991,48:717-721.
20. Jiménez Balderas EA, Salamanca Gómez F, et al. Estudio de malformaciones congénitas en 105,825 nacimientos consecutivos. *Bol Hosp/Infant Mex* 1985, 42: 744-748.
21. Mutchinick O, Lisker R. Estudios sobre mutagénesis ambiental. Registro de malformaciones congénitas. *Gac Med Méx*,1980, 116:177-180.
22. Verma M, Chhatwal J. Congenital Malformations-A Retrospective Study of 10,000 cases. *Indian J Pediatr* 1991; 58:245-252.
23. Swain S. Agrawal A. Bhatia BD. Congenital malformations at birth. *Indian Pediatr* 1994, 31:1187-1191.

24. Bhat BV, Babu L. Congenital malformations at birth: a prospective study from South India. *Indian J Pediatr* 1998;65: 873-881.
25. Cho S, Moore SP, Fangman T. One hundred three consecutive patients with anorectal malformations and their associated anomalies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001, 155: 587-591.
26. Coard K, Escoffery C, Codrington G, Keeling JW. Fatal malformations in Jamaica. *Pediatr Pathol* 1990, 10:729-742.
27. Mati JK, Aggarwal VP, Lucas S, Sanghvi HC. The Nairobi Birth Survey 1: The study design, the population and outline results. *J Obstet Gynaecol East Cent Afr* 1982; 1:132-9.
28. Rojas Ochoa FR: Investigación perinatal. Instituto de desarrollo de la salud. Editorial Científico-Técnica, La Habana, Cuba, 1981.
29. Wildschut HI, Tutein Nolthenius Puylaert MC et al. Fetal and neonatal mortality: A matter of care? Report of a survey in Curacao, Netherlands Antilles. *Br Med J*, 1987; 295: 894-8.
30. Butler NR, Bonham DG: Perinatal mortality: The first report of the 1958 British Perinatal Survey. Edinburg: Livingstone, 1963.
31. Christiansen RL. Classification and nomenclature of morphological defects. *Lancet*; March 1, 1975, p 513.
31. Mohan H, Bhardwaj S. Congenital visceral malformations. Role of Perinatal Autopsy in Diagnosis . *Fetal Diagnosis and Therapy* 2004; 19: 131-133.
33. Eric M, Vuckovic N, Pilija V. Occurrence of congenital malformations in dead fetuses and neonates autopsied between 1991 and 2001 at the Institute of Pathology and Histology in Novi Sad. *Med Pregl* 2003; 56:373-6.
34. Mattos TC, Giugliani R, Haase HB. Congenital malformations detected in 731 autopsies of children aged 0 to 14 years. *Teratology* 1987; 35: 305-7.
35. De Galan Roosen AE, Kuijpers JC, et al. Contribution of congenital malformations to perinatal mortality. A 10 years prospective regional study in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Sep; 80:55-61.

36. Reinhold-Richer L, Fischer A, Schneider-Obermeyer J. Congenital heart defects. Frequency at autopsy. Zentralbl Allg Pathol. 1987; 133:253-261.
37. Pinar H, Tatevosyants N, Singer DB. Central nervous system malformations in a perinatal/neonatal autopsy series. Pediatr Dev Pathol, 1998; 1:42-8.
38. De Noronha L, Medeiros F, Martins VD et al. Malformations of the central nervous system: analysis of 157 pediatric autopsies. Arq Neuropsiquiatr 2000 Sept; 58(3B):890-6.
39. Wildschut HI, Tutein MC, et al. Fetal and neonatal mortality : A matter of care ? Report of a survey in Curacao; Netherlands Antilles. Br Med J 1987; 295:894-8.
40. Rojas Ochoa FR. Investigación perinatal. Instituto de desarrollo de la salud. Editorial Científico-Técnica, La Habana Cuba, 1981.
41. Mati JK, Aggarwal VP, Lucas S, et al. The Nairobi Birth Survey : The study design, the population and outline results. J Obstet Gynaecol East Cent Afr 1982; 1: 132-9.
42. Butler NR, Bonham DG: Perinatal mortality: the first report of the 1958 British Perinatal Survey. Edinburg: Livingstone, 1963.

