

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

13

ANALISIS CLINICO GENETICO DE LOS DEFECTOS AL NACIMIENTO EN LOS EMBARAZOS GEMELARES.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE: ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA PRESENTA: DRA. LAURA LOPEZ GALLO

293098

TUTOR: DR. RICARDO J. GARCIA CAVAZOS
TITULAR DEL CURSO: DR. J. MOISES MORALES



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

MEXICO D. F.



DIRECCION DE ENSEÑANZA

1988
2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAGINA
DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTOS	1
INTRODUCCION	2
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACION	8
OBJETIVOS E HIPOTESIS	9
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	12
DISCUSION	21
CONCLUSIONES	24
ANEXOS	26
BIBLIOGRAFIA	31

DEDICATORIA

A DIOS por ser lo que soy.

*A mis padres: Cornelio e Irma, ejemplo de trabajo, dedicación y
humanismo*

*A mis hermanos: Irma Leticia, Juan Andrés, Jose Antonio, Jorge
Alejandro y Felipe con inmenso amor..*

*A mis tíos: Juan, Carlota y Celia por su paciencia, amistad, y su
apoyo.*

Y a todos los que me han motivado a ser una mejor persona.

GRACIAS!

*Al Dr. Ricardo J. García Cavazos por dedicarme de su tiempo
para la realización de este trabajo.*

Al INPer por abrirme sus puertas para mi superación.

A la U de G ya que sin ella no hubiera llegado hasta aquí.

A la UNAM la que actualmente me permite concluir.

A todos mis profesores.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

ANALISIS CLINICO GENETICO DE LOS DEFECTOS AL NACIMIENTO EN LOS EMBARAZOS GEMELARES.

INTRODUCCION

Durante las últimas tres décadas se ha incrementado la detección de defectos al nacimiento, siendo gradualmente mayor en muchas entidades mundiales. Ha sido bien documentado que estas alteraciones tienen una mayor incidencia en embarazos múltiples. Siendo necesario explorar nuestra incidencia, es que se describirá el tipo de población analizada, los factores asociados al nacimiento de los productos, utilizándose la terminología y categorización estandarizada de los defectos en todo recién nacido de embarazo gemelar múltiple registrado en el INPer.

Mediante un modelo descriptivo, longitudinal, retrospectivo y prospectivo se analizarán todos los productos de embarazos múltiples del INPer, determinándose la morbi-mortalidad, incidencia y categorización de los defectos al nacimiento; subrayándose los aspectos trofogénicos y hadegénicos de los recién nacidos, ya que se pronostica alta frecuencia de defectos al nacimiento en gemelos. Sobresaliendo la importancia de determinar tipo de cigocidad y placentación que influyen sobre el riesgo de alteraciones al nacimiento.

En la actualidad se han presentado grandes cambios en el abordaje y estudio de los defectos al nacimiento, lo que ha generado que se maneje una nueva terminología y categorización que permita la comunicación entre las diferentes áreas de la medicina y de la educación en salud de nuestra sociedad.

ANTECEDENTES

Existen numerosos reportes del aumento del riesgo y frecuencia de complicaciones del embarazo como prematuridad, defectos congénitos y morbi-mortalidad acentuada asociada a nacimientos múltiples. (1)

Duncan señala que la gemelaridad se visualiza como un “anormalidad” del desarrollo, considerando “per-se” a la gemelaridad como un defecto congénito. Con una incidencia de 1:80 nacimientos. (1:13%). (1,2,3,4,5,6,7,8).

Históricamente los embarazos gemelares han sido de gran interés y en algunas sociedades o culturas lo asocian a mitos o supersticiones que rodea a este evento.

El análisis genético en el estudio de los gemelos han llevado a determinar también dos tipos, que difieren en su origen y su grado de compatibilidad genética.

Los monocigotos (MC) se originan de un sólo óvulo fertilizado pero la constitución genética es la misma aunque podría diferir en la expresión génica debido al “imprinting genómico” creando los gemelos monocigotos discordantes.

Los dicigotos (DC) son originados de dos óvulos fertilizados en forma independiente lo que indica diferencias significativas e importantes desde el punto de vista genético (8,9,10,11).

La frecuencia de MC es relativamente constante en el mundo, siendo la incidencia de 3.5 - 4/1000 nacimientos, en cambio los DC dependen de factores como la edad materna, paridad, raza y el aumento de la capacidad y tecnología de la reproducción asistida, lo que ha incrementado la incidencia de gestaciones múltiples (1,8,11,12,13).

La tasa de embarazo gemelar DC en primigrávidas fue de 21.4 por 1000 y 23 por 1000 para las multigrávidas. (1)

Las gestaciones múltiples contribuyen significativamente a la mortalidad perinatal, considerándose del 12.6% en gemelos comparado con el 2.5% de la población general. Las principales causas de mortalidad perinatal en los embarazos dobles son la prematurez, el síndrome de transfusión gemelo-gemelo, los defectos congénitos, la insuficiencia placentaria y las complicaciones intraparto. Este grupo tiene 5 - 7 veces mas alta la mortalidad que los embarazos únicos. (1, 11, 14, 15). Parte de esta culminación insatisfactoria depende del hecho de que la frecuencia de malformaciones y complejos afines aumenta en gemelos, en comparación con lo que se observa en fetos únicos, siendo esto modificado por la cigocidad y placentación. (11)

La placentación de los gemelos monocigotos es compleja y depende del tiempo en el cual se efectuó su división en etapa bicelular posterior a la fecundación; la división se realiza dentro de las primeras 72 horas se origina el embarazo bicorial-biamniótico (30%); la división entre el 4º. y 8º. día genera embarazo monocorial-biamniótico (65%); y en el 9º. y 13º. día corresponde a monocorial-monoamniótico (5%); posterior al día 13 el riesgo es alto en la creación de gemelares unidos (1:5,000 nacimientos múltiples) como resultado de la división incompleta de dos masas celulares, más que de una fusión defectuosa: en los gemelos DC la placentación será siempre bicorial-biamniótica. (15-16). Los riesgos para complicaciones mayores y muerte perinatal en embarazos gemelares son altas en gemelos monocoriales, quienes constituyen cerca de dos terceras partes de gemelos monocigotos y 20% de todos los gemelos. (13,17). La mayoría de los gemelos MC son femeninos con proporción masculino/femenino 1:2.(18)

Cigocidad y placentación:

****Gemelos Monocigotos:**

- a)Dicoriales-Diamnióticos-Divitelinos
- b)Monocoriales-Diamnióticos-Divitelinos
- c)Monocoriales-Monoamnióticos-Divitelinos
- d)Monocoriales-Monoamnióticos-Monovitelinos.

**** Gemelos Dicigotos:**

- a)Dicoriales-Diamnióticos-Divitelinos.

(anexo 1)

Los gemelos por lo común son discordantes en lo que respecta a defectos congénitos; sin embargo, las tasas de concordancia en gemelos MC son siempre mayores que en DC, y ello sugiere que factores genéticos y ambientales contribuyen a la aparición de defectos congénitos en los embarazos gemelares (1,11,19,20). Otras manifestaciones de discordancia en el desarrollo fetal envuelve a fetos con anomalías cromosómicas quienes tienen una disminución de peso comparado con su gemelo normal. (9). La tasa de concordancia es solo de 9-18%. (1)

Determinación de cigocidad:

El método estadístico referido para determinar la cigocidad es el “Método diferencial de “Weinberg” que ya no es utilizado y que a su vez altamente limitado ya que sobrestima la frecuencia de MC (1).

La ley de Hellini, establece que si la frecuencia de gemelos es “n”, el de triples es “n²” y cuádruples de “n³”. Pero no determina la cigocidad (7).

Anomalías en gestaciones múltiples:

La incidencia de anomalías congénitas en embarazos múltiples es de 1 a 3 veces mayor que en las gestaciones únicas. El aumento del porcentaje de defectos estructurales es mayor en gemelos monocigotos. (1,2,3,4,5,6,7,8).

Estas anomalías pueden ser categorizadas según Schinzel:

1. Efecto genético del embarazo gemelar, que incluye defectos de línea media, holoprosencefalia, sirenomelia, anencefalia, extrofia de cloaca, siameses, los cuales se encuentran vinculadas a los procesos celulares del desarrollo temprano en relación a línea media.
2. Determinación en corto-circuitos vasculares, consecuencia de intercambio vascular entre gemelos, embolización de material necrótico generando microcefalia, hidranencefalia o quistes porencefálicos, atresia intestinal, aplasia cutis o amputación de extremidades.
3. Alteraciones deformativas por compresión, fuerzas mecánicas pueden provocar modificaciones substanciales como pie equino varo, asimetría de cráneo y aumento del riesgo para luxación congénita de cadera. (1,3,8,9,10,11,21,22,23).

La mayoría de los defectos han sido considerados de causa desconocida. En los casos en que es posible ubicar la etiología incluye herencia poligénica, una interacción entre factores genéticos y ambientales (24,25).

Las causas de anomalías congénitas son: transmisión genética conocida (20%), aberración cromosómica (3.5%), causas ambientales (6%), desconocidas (65-70%). (12,24,26,27).

Los factores que afectan la morfogénesis se analiza en tres grandes categorías:

- 1) Alteraciones cromosómicas (numéricas y/o estructurales) [cromosomopatías]
- 2) Mutaciones en genes aislados (que incluyen patrones tradicionales mendelianos y/o atípicos) [genopatías]
- 3) Interacción potencialmente compleja de factores de difícil interpretación en gran medida (genéticos-ambientales), situación conocida como herencia “multifactorial” o neomendeliana. (25,28,29,30,31,32,33).

Factores que aumentan el riesgo de defectos en gestaciones múltiples:

- Número de productos
- Monocigocidad
- Muerte de un feto
- Polihidramnios - oligohidramnios
- Anomalías o defectos congénitos presentes
- Discordancia de crecimiento
- Alfafetoproteína elevada (más de 3.0 MoM)
- Ruptura prematura de membranas
- Sangrado antepartum
- Hipertensión inducida en el embarazo
- Parto prematuro

Los defectos congénitos estructurales se analizan como:

- 1) Menores: que tienen trascendencia estética (menos de 4%). Casi siempre aparecen aislados y a veces en familias a menudo con un patrón autosómico dominante de herencia, aproximadamente el 1% de los niños normales tiene dos anomalías menores sin relación alguna, y quizá 1 de 2000 tiene tres de ellas. Muchos individuos con tres o más anomalías menores tiene síndrome dismórfico, motivo de estudio profundo para descartar alguna alteración mayor. Casi todas las anomalías congénitas de este tipo son aisladas y afectan sólo un sitio corporal, que no altera la función. (2,20,22,34,35).
- 2) Mayores: que son anomalías que alteran en grado importante la función normal del cuerpo y acortan la esperanza de vida futura de calidad (5 -6%). [anexo 2]

La incidencia de malformaciones mayores es de 2.12% y de menores de 4.13% en gemelos; tal incremento depende casi por completo de la elevada incidencia de defectos estructurales en gemelos monocigotos. (8)

Los mecanismos principales de la patogenia en los defectos congénitos son: malformación, deformación, disrupción, displasia y secuencia, cada uno tiene consecuencias diferentes en cuanto al cuadro clínico inicial, sus causas y su pronóstico (ver Definiciones Operacionales). (2,28) [anexo 3]

Actualmente se dispone de métodos de diagnóstico prenatal para estas anomalías congénitas, tales como: ultrasonido, radiológicos, marcadores bioquímicos en suero materno, amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales, y fetoscopia. (27,36,37,38,39,40)

El ultrasonido gestacional para placentación, cigocidad y amniocidad tiene una predictibilidad anteparto de +/- 91% de sensibilidad y especificidad. (17)

La detección por ultrasonido de anomalías cromosómicas es variable por las diferentes categorías de las malformaciones. (41)

JUSTIFICACION

Los defectos estructurales que ocurren al momento del nacimiento pueden ser esporádicos o familiares, macroscópicos o microscópicos; en la superficie del cuerpo o dentro de él: simples o múltiples; hereditarios o no hereditarios; por ello es necesario el estudio de los defectos congénitos, que representa un capítulo muy importante para su abordaje pre y perinatal ante la oportunidad de generar un diagnóstico y detección oportuna para su manejo y pronóstico.

Se conoce que los gemelos tienen una tasa de mortalidad perinatal 3 - 11 veces mayor que los fetos únicos y una de las principales causas para ello son los defectos congénitos.

Las anomalías congénitas constituyen una de las causas principales de morbi-mortalidad infantil en el mundo; en México se cuenta con estimaciones estadísticas o epidemiológicas de 2 - 3% en recién nacidos vivos y de 15% en recién nacidos muertos. Las enfermedades genéticas son la causa de casi 40% de hospitalizaciones continuas en pediatría. En conjunto los dos tipos de alteraciones constituyen factores que contribuyen de manera importante a incapacidades del desarrollo. Por lo tanto, es esencial evitar los defectos y las enfermedades mencionadas para disminuir la mortalidad y morbilidad infantil, ante el abordaje conciente en el recién nacido.

En cuanto al diagnóstico temprano y oportuno, nos permitirá implementar estrategias de manejo terapéutico que permitan corregir estados alterados y brindar una mejor calidad de vida futura. Proporcionar un asesoramiento real a los padres ante la presencia o recurrencia del defecto. Esto también permitirá tener registros y estadísticas confiables en nuestro país.

Gracias a este estudio mediremos el impacto que tienen los defectos congénitos en la población de embarazo múltiple.

OBJETIVOS:

1. Determinar la incidencia de los defectos congénitos estructurales en embarazos gemelares en nuestra población.
2. Aplicar la categorización de los defectos al nacimiento en recién nacidos de embarazos múltiples.

HIPOTESIS

1. Se considera elevada la incidencia de anomalías congénitas en embarazos múltiples.
2. Son mas frecuentes los defectos al nacer en embarazos gemelares monocigotos.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología, durante el período comprendido Enero 1995 a Junio 1997; investigación con riesgo mínimo, obteniéndose información del departamento de Análisis y Estadística, archivo clínico y del registro de defectos congénitos del departamento de Genética de la misma Institución; revelando un total de 14,353 nacidos en este lapso, siendo revisados 796 expedientes clínicos de recién nacidos de 381 embarazos múltiples, capturados en una hoja de registro (anexo 4) todo recién nacido con alteración al nacimiento mayor o menor. Posteriormente son categorizados los defectos de acuerdo a las definiciones operacionales y analizándose descriptivamente con medidas de tendencia central los resultados.

Definiciones operacionales:

Defecto congénito menor: Toda alteración morfológica visible fenotípicamente, pero que no altera la función (estéticos).

Defecto congénito mayor: Toda alteración morfológica visible fenotípicamente, que altera la función de la estructura corporal donde se encuentre y puede ser categorizado como aislada o múltiple. Subdividiéndose en la forma aislada en cualitativa y cuantitativamente. La cuantitativa se relaciona con parámetros medibles como son las alteraciones del crecimiento simétrico o asimétrico. En cambio la tipificación cualitativa se divide en malformación, deformación, disrupción, displasia y secuencia.

Malformación: Alteración estructural que se debe a un defecto intrínseco celular que precipita cambios anormales en la morfología (alteración de la morfogénesis).

Deformación: Alteración estructural debida a el efecto de fuerzas mecánicas extrínsecas. Ejemplo embarazo gemelar, presentación pélvica, defectos uterinos, disminución del líquido amniótico, etc.

Disrupción: Alteración estructural corporal debido a la interrupción generalmente vascular que genera defectos corporales.

Displasia: Alteración intrínseca que involucra un tejido en particular.

Secuencia: Defecto primario que determina consecuencias en cascada en estructuras relacionadas.

Los defectos congénitos mayores múltiples es donde se presenta mayor reto para su diagnóstico, se clasifican en **sindromático** y **no sindromático**.

El primero si cubre los requisitos de una causa conocida y común.

El segundo se divide en:

Defecto de campo: Se relaciona estrechamente con la blastogénesis, siendo su etiología muy temprana, durante la tercer semana de desarrollo (blastogénesis-gastrulación) por lo que incluye alteraciones de línea media y especialmente de mesodermo, creando alteraciones de: Fusión como los defectos de tubo neural y cardiopatías; Lateralización como la ciclópia, y riñón en herradura; Decusación como la agenesia de cuerpo caloso, holoprocencefalia; Segmentación, defectos vertebrales; Alteración de los movimientos morfogénéticos como onfalocele, mal rotación intestinal; y Asimetría como dextrocardía, polisplenia, transposición de grandes vasos, situs inversus, etc.

Los defectos de campo aislados tienen muy bajo riesgo genético.

Asociación: Manifestación de alteración morfológica en diferentes sitios del cuerpo sin aparente relación entre sí. Generalmente se elabora con acrónimo con la letra inicial del sitio afectado.

Spectrum: Manifestaciones de una alteración regional con expresión variable en cuanto a severidad, ejemplo microsomnia hemifacial vs Goldenhar vs microtia-atresia.

RESULTADOS

Mediante un modelo descriptivo, longitudinal, retrospectivo-prospectivo y clínico, se consideró como período de estudio los nacimientos múltiples reportados entre Enero de 1995 a Junio de 1997, siendo el universo de estudio de 14,353 (total de nacimientos), correspondiendo 298 nacidos muertos (2.07%) y 14,055 nacidos vivos (97.9%); los cuales a su vez se subdividen en: Nacimientos únicos 13,259 (94.33%) y nacimientos múltiples 796 (5.66%). (Tabla 1)

Del total de embarazos (14,055) se reportan 381 embarazos múltiples (2.79%), distribuyéndose de la siguiente manera: gemelos 354/381 (92.91%), trillizos 21/381 (5.5%), cuatrillizos 5/381 (1.31%) y quintillizos 1/381 (0.26%). (Tabla 2)

Se deduce de lo anterior la distribución por nacidos vivos: 796/14,055 (5.54%): gemelos dobles 708/796 (88.94%), trillizos 63/796 (7.91%), cuatrillizos 20/796 (2.51%), quintillizos 5/796 (0.62%). (Tabla 3)

La revisión arrojó los siguientes resultados de 75/381 (19.68%) con defectos congénitos por embarazo múltiple: de los gemelos 65/381 (17.06%), trillizos 7/381 (1.83%), cuatrillizos 3/381 (0.78%). (Tabla 4)

En relación a recién nacidos vivos de embarazo múltiple que presentan defectos congénitos 84/796 (10.55%) se distribuyen de la siguiente manera: gemelos 72/796 (9.04%), trillizos 8/796 (1%), cuatrillizos 4/796 (0.50%), debido a que en 7 embarazos gemelares presentan alteración los dos gemelos, así como en un embarazo triple y en un cuádruple dos de los recién nacidos de estos embarazos se encuentran afectados. (Tabla 5)

Es de hacer notar que no hay predisposición por sexo, ya que se da una relación masculino/femenino de 1.1:1 (Tabla 6).

Los embarazos gemelares dobles afectados en relación a cigocidad se encontró que 41/381 (10.7%) son monocigotos y 24/381 (6.2%) son dicigotos como lo reportado en la literatura, la incidencia total de defectos congénitos con embarazo gemelar es de 17.06% (tabla 7). La discordancia de los gemelos monocigotos se reveló en 41/381 y sólo 6/381 fueron concordantes debido a que los dos presentaron la misma alteraciones al nacimiento.

La categorización primaria de los defectos congénitos en gemelares dobles reportó que los defectos menores registrados se ubican en 26/72 casos (36.11%), y defectos mayores 46/72 (63.88%) (Tabla 8).

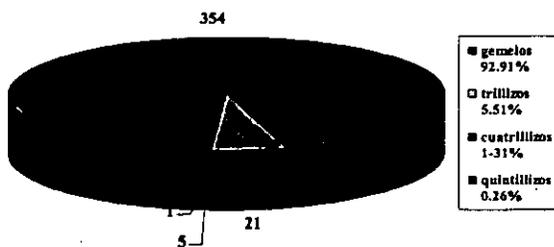
Los defectos menores aislados en gemelos dobles 26/72, ningún defecto menor múltiple y los defectos mayores aislados se categorizaron: malformación 8/72, disrupción 2/72, secuencia 4/72, displasia 2/72, deformación 28/72 y mayores múltiples en: sindromáticos 1/72 y no sindromáticos 1/72, siendo más frecuentes los defectos mayores aislados de tipo deformativo siguiendo en frecuencia los menores aislados (Cuadro 1).

Los defectos congénitos en trillizos reportó en menores aislados 4/8, defectos mayores: malformación 1/8, deformación 1/8, siendo más frecuente los menores aislados.

Las alteraciones al nacimiento en cuatrillizos se categorizaron de la siguiente manera: menores aislados 2/4, mayores múltiples sindromáticos 2/4.

Distribución de embarazos múltiples (Enero de 1995 a Junio de 1997)

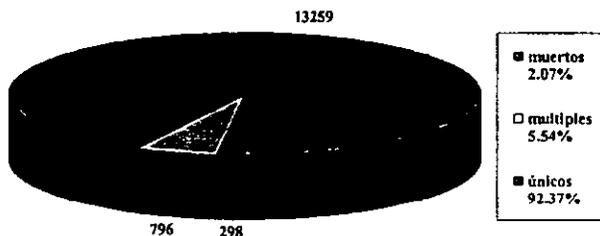
Total de embarazos múltiples: 381



28/01/98

Distribución de natalidad (Enero de 1995 a Junio de 1997).

Total de nacimientos: 14353



28/01/98

Tabla 1

INPER
Natalidad Enero|95 - Junio|97

		%
Total de Nacimientos	14,353	
Nacidos vivos	14.055	97.92
Nacidos muertos	298	2.07
Distribución		
Nacidos Múltiples	796	5.66
Nacidos únicos	13,259	94.33

Tabla 2

INPER
Embarazos Múltiples Enero|95 - Junio|97

Total de Embarazos		13,640	%
Embarazos Múltiples		381	
Distribución			
Gemelos		354	92.1
Trillizos		21	5.51
Cuatrillizos		5	1.31
Quintillizos		1	0.26

Tabla 3

INPER
 Nacimientos Múltiples según gemelaridad
 Enero|95 - Junio|97

		%
Nacidos vivos		14,055
Nacimientos Múltiples		796
Distribución		
Gemelos	708	88.94
Trillizos	63	7.91
Cuatrillizos	20	2.51
Quintillizos	5	0.62

Tabla 4

INPER
 Defectos congénitos y Embarazos
 Enero|95 - Junio|97

		%
Embarazos Múltiples		381
Total de defectos congénitos		75
Distribución		
Gemelos	65	17.06
Trillizos	7	1.83
Cuatrillizos	3	0.78

Tabla 5

INPER
Defectos congénitos y Nacimientos Múltiples
Enero|95 - Junio|97

		%
Nacimientos Múltiples Total de Nacimientos		796
Defectos congénitos		84 10.55
Distribución		
Gemelos		72 9.04
Trillizos		8 1
Cuatrillizos		4 0.5

Tabla 6

INPER
Defectos congénitos en Nacimientos Múltiples en relación a sexo
Enero|95 - Junio|97

	%
Femeninos	39 46.42
Masculinos	45 53.57
Total	84

Relación Masculino/Femenino

1.1:1

Tabla 7

INPER

Defectos Congénitos en Embarazos Gemelares Dobles en Relacion a Cigocidad
Enero|95 - Junio|97

		%
Monocigotos	41	10.7
Dicigotos	24	6.2
Total Embarazos dobles	65	17.06
Total de Embarazos Múltiples	381	

Tabla 8

INPER

Categorización Primaria de los Defectos Congénitos en Gemelos
Enero|95 - Juni|97

		%
Total de Defectos congénitos en gemelos	72	
Menores	26	36.11
Mayores	46	63.88

DEFECTOS CONGENITOS Y GEMELARIDAD

Enero|95 - Junio|97

GEMELOS	Menores		Mayores						
	Aislado 26	Múltiple	Aislado			Múltiple			
			Disrupción	Malformación	Secuencia	Displasia	Deformación	Síndrome	No Síndrome
	26		2	8	4	2	28	1	1
			hipoplasia pulmonar 1	cardiopatía 3	DTN 4	displasia osea 2	LCC 16	pentalogia 1	acromicria 1
			Hidrocele (5)						
			Quistes dentarios (3)	leucomancia 1	holoprocencefalia 2		labio hendido 2		
			Criptorquidea (3)		microtia 2		PEVB 9		
			Hemangiomas (3)		hidrocefalia 1		talus valvus 1		
			Dismorfias menores (3)						
			Hoyuelo preauricular (2)						
			Craneotabes (1)						
			Micrótia (1)						
			Politelia (1)						
			Fibromas (1)						
			Pezón supernumerario (1)						
			Apendice preauricular (1)						
			Retrognatia (1)					2	

DEFECTOS CONGENITOS Y GEMELARIDAD

Enero|95 - Junio|97

	Menores		Mayores					
	Aislado	Múltiple	Aislado					Múltiple
		4	Disrupción	Malformación	Secuencia	Displasia	Deformación	Síndrome
TRILLIZOS	criptorquidia 1			1			3	
	quiste dentario 1			hidrocefalia			LCC 3	
	arteria unica 1							
	hidrocele 1							
CUATRILLIZOS		2						2
	hidrocele 1							SX down
	apendice preauricular 1							hipotiroidismo

DISCUSION

Los embarazos gemelares o múltiples tienen un gran componente de riesgo pre y perinatales, generando un alto índice de morbi-mortalidad fetal y neonatal. La biología de la gemelaridad es compleja y presenta limitaciones en su interpretación, todo ello sumado a la falta de registros específicos como cigosidad, placentación, etc., que hace cada vez más difícil el abordaje integral de los riesgos de estos embarazos.

Uno de los retos del neonatólogo, es el de encontrar e identificar, en el recién nacido (RN), defectos que generan la disyuntiva de manejo y alternativas de información inmediata a los padres, por lo que se requiere de una integración del conocimiento en cuanto a la nueva categorización de los defectos al nacimiento.

En este estudio se intenta el análisis de los embarazos gemelares y múltiples y su relación con defectos estructurales al nacimiento en su nueva categorización. Esto nos lleva a que los datos epidemiológicos difieran con los registrados en tiempo anterior, donde solo se toman en cuenta los defectos mayores en forma descriptiva y no integral.

El diagnóstico prenatal por ultrasonido, para la detección y confirmación de embarazos gemelares y múltiples así como para el siguiente en los casos positivos, se llevo a cabo en todos los casos. En nueve de ellos se detectan por imagen defectos estructurales mayores lo cual permite la comunicación con el grupo multidisciplinario para su manejo al nacimiento que corresponde a solo el 12% de los casos positivos para defectos congénitos, tomando en cuenta que los defectos menores, la mayoría no son detectables por este método de estudio.

De 14353 nacidos en el hospital en el periodo de Enero de 1995 a Junio de 1997 se registran 381 embarazos multiples de donde se obtienen 796 recién nacidos: gemelar doble 708, trillizos 63, cuatrillizos 20, quintillizos 5, que corresponde a una incidencia del 2.7%, siendo superior a las cifras reportadas en la literatura y posiblemente se deba a que este es un hospital de referencia para embarazos de alto riesgo y al corto periodo de estudio. Cabe señalar que el 88.9% corresponde a gemelos dobles como era de esperarse.

Dentro de los 381 embarazos múltiples se detectan e identifican 75 embarazos (19.6%) donde uno o dos de los RN presenta alteración congénita, dando un total de 84 RN que presentan defecto.

En los gemelos dobles es fundamental señalar el tipo de cigocidad para determinar su correlación con su concordancia o discordancia en caso de alteración congénita. En nuestro estudio se identifican 41 casos de gemelaridad monocigótica, y 24 dicigóticos. Se presentan 72 RN (9.04%) con defecto congénito 26 casos con defectos menoreas aislados, para defectos mayores aislados se identifican 8 casos de malformación, 2 disrupciones, 4 secuencias, 2 displasias y 28 deformaciones y de las mayores múltiples 1 caso sindrómico (pentalogía de Cantrell), y un no sindrómico (acromicria más cardiopatía); en siete casos ambos presentan alterción, seis casos de monocigótos con alterciones o defectos menores, (criptorquidia 1, hemangioma facial 2, quistes pericoronales 1, politelia 1, arteria umbilical única 1, hidrocele 1; y un sólo caso de dicigotos que presenta defecto mayor aislado correspondiente a hidrocefalia. Wenstron reporta que la incidencia de defectos menores se encuentran en mayor frecuencia en los embarazos gemelares, que los defectos mayores, en nuestro reporte las cifras se invierten, debido a que los defectos menores no se registran con la exactitud que debe de corresponder. Hall, señala que en menos del 10% de los embarazos gemelares que culminan al nacimiento uno o ambos de estos, presenta algún tipo de anomalía congénita, lo que concuerda con nuestro reporte. Es más frecuente la etiología genética en los casos de los defectos al nacimiento en gemelos monocigotos.

En el embarazo múltiple de tres productos, trillizos, cabe señalar la restricción del ambiente o ecología uterina que determina un alto riesgo para parto pretérmino, RCTU y muerte fetal, más que para defectos congénitos. La mayoría de estos embarazos son tricigóticos ya que resultan de estimulación ovárica en infertilidad como por reproducción asistida. Es también reportada la relación de gemelos monocigótos que frecuentemente presentan muerte in utero por transfusión feto = feto, siendo un riesgo potencial en estos casos, de triple embarazo espontáneo. En nuestro estudio se presentan 21 embarazos triples, (5.5%) en donde en un sólo caso se proporcionó hiperestimulación ovárica, el resto fué espontáneos, donde se identifican ocho casos de recién nacidos con defectos congénitos, en cuatro de estos casos, son defectos menores aislados (criptorquidea 1, quiste dentario 1, arteria umbilical unica 1 e hidrocele 1).

Cuatro casos de defecto mayor estructural aislado(hidrocefalia aislada 1, luxación congénita de cadera 3). Un caso de embarazo triple presentó dos RN con defecto menor, uno de ellos hidrocele bilateral y el otro criptorquidia bilateral. No se presenta diferencia entre los defectos y la frecuencia , siendo similar a la literatura y son asociados a efectos de restricción uterina. Cabe señalar que no se registraron los de muerte neonatal tardía, por causas múltiples sin defectos estructurales.

Se registran cuatro embarazos de cuádruples, de los cuales tres son obtenidos por técnicas de reproducción asistida, encontrando que en tres de estos se identifican cuatro RN con defectos congénitos, dos afectados en un mismo embarazo. Los defectos menores aislados (hidrocele bilateral 1, y apéndice preauricular 1, del mismo embarazo). Defecto mayor sindrómico trisomía 21 (Síndrome de Down 1) e hipotiroidismo congénito 1.

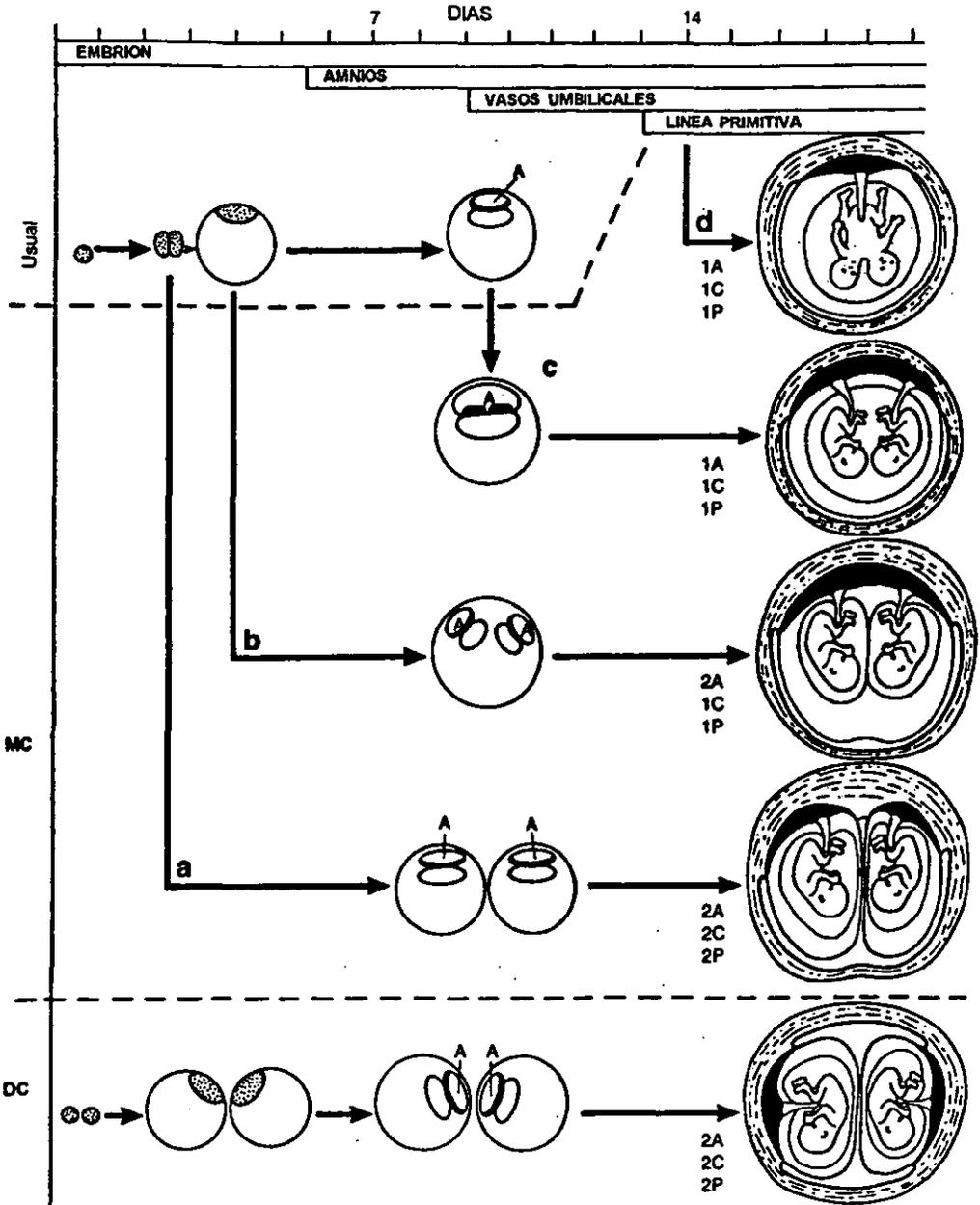
Es importante señalar que dentro del estudio se detectan ocho casos de obitos de embarazos gemelares con feto sano, de los cuáles en dos casos se identifica defecto congénito mayor, identificado como defecto de tubo neural (sitio 2= 4 =1), anencefalia con raquisquisis y otro caso de mielomeningocele lumbosacro, ambos relacionados con embarazo gemelar dicigótico. La etiología en estos casos es poligénica multifactorial donde se interrelacionan factores genéticos y ambientales.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de Defectos Congénitos en embarazos gemelares es de 19.68%
2. El porcentaje de nacimientos múltiples en el INPer es de 5.66%.
3. Los defectos congénitos mayores son más frecuentes en los embarazos múltiples.
4. El estudio en embarazos múltiples tiene grandes limitaciones por la interrelación genético-ambiental, que da lugar a diferencias e el campo del desarrollo prenatal.
5. Los defectos congénitos mayores es más frecuente encontrarlos en gemelos dobles debido a su etiología gemelar de base, comportándose con patrón poligénico multifactorial.
6. Existe conciencia de un subregistro de Defectos Congénitos principalmente menores y los relacionados con pérdidas temporales gemelares que hay que cubrir, para apoyar este estudio.
7. La nueva categorización permite orientar el diagnóstico, manejo terapéutico desde el nacimiento y aplicar las herramientas de apoyo.

ANEXOS

ANEXO 1



Anexo 2

Defectos congénitos menores:

Cabeza:

Patrón aberrante en la implantación del pelo,
Occipucio plano,
Proninencia occipital,
Frontal prominente,

Cuello:

Moderadamente ancho,
Fistula o hendidura branquial,

Ojos:

Pliegue de epicanto,
Epicanto inverso,
Fisura palpebral oblicua arriba-abajo,
Fisuras palpebrales cortas,
Distopia cantorum,
Hipertelorismo menor,
Hipotelorismo menor,
Coloboma,

Manos:

Polidactilia posaxial,
Duplicación de falange distal,
Pliegue palmar único,
Dermatoglifos no usuales,
Clinodactilia del 5° dedo,
Acortamiento de 4° y 5° dedo,

Pabellones auriculares:

Carencia de pliegues generales,
Asimetría en tamaño,
Angulación posterior,
Pequeños,
Orejas acopadas-grandes,
Ausencia de trago-doble-lóbulo,
Apéndice preauricular,
Hoyuelo preauricular,
Meato auditivo externo angosto,

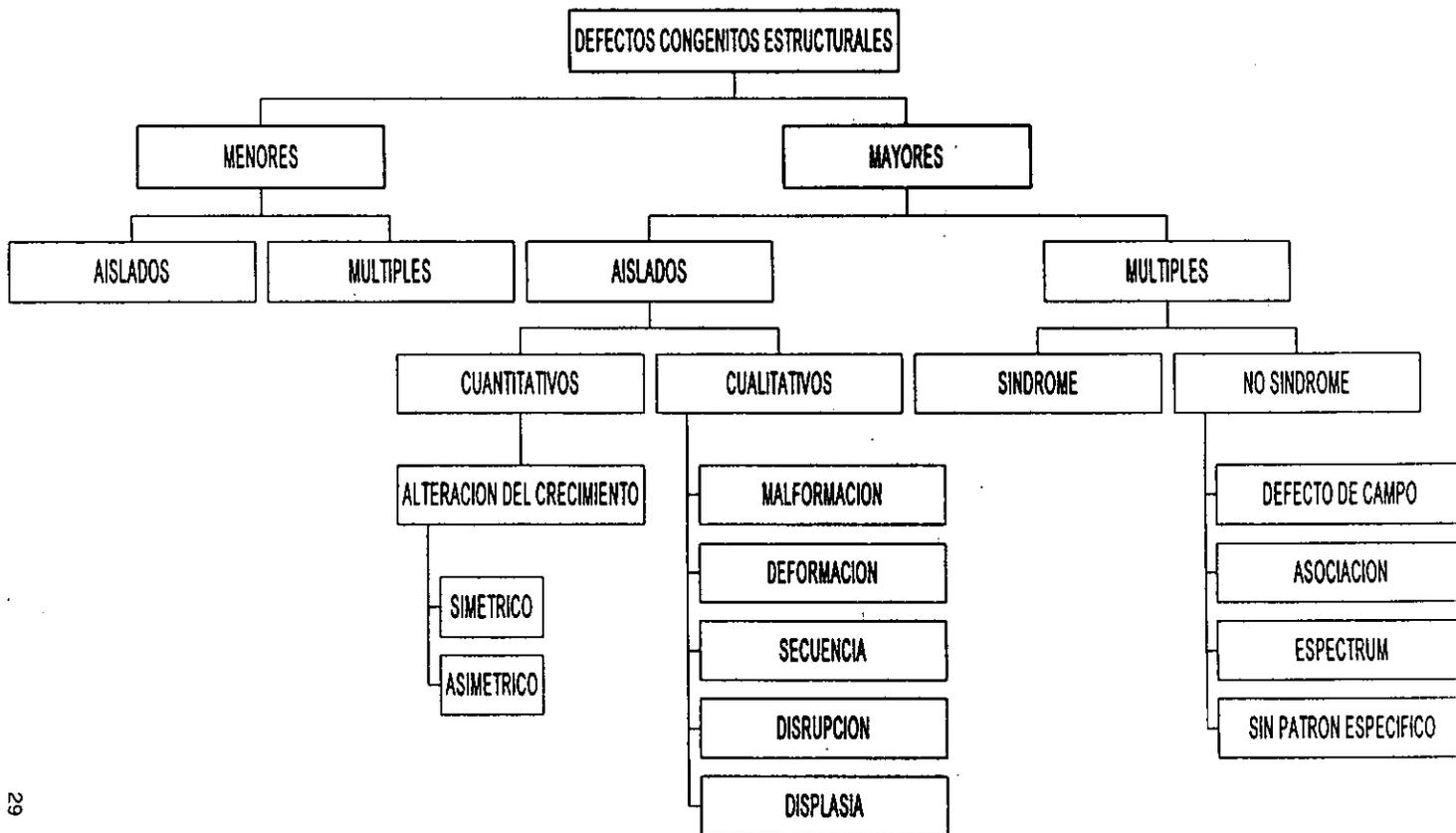
Pie:

Sindactilia del 2° y 3er dedo,
1er dedo ancho-corto,

Acortamiento del 4° y 5°,
Uñas gruesas o delgadas,
Calcáneo prominente,
Nariz:
Narinas pequeñas,
Alas hipoplásicas,
Piel:
Hemangioma plano cara-cuello,
Nevo pigmentado,
Mancha mongólica,
Manchas sin pigmento,
Pezones supernumerarios,
Teletelia,
Manchas café con leche,
Boca:
Mandíbula pequeña en el límite,
Labio hendido incompleto,
Uvula bífida,
Frenula aberrante
Hipoplasia de esmalte,
Dientes malformados,
Cuerpo:
Diástasis de rectos,
Hernia umbilical,
Hipospadias coronal,
Cubitus valgus,
Foseta sacra,
Esqueleto:
Esternón prominente o escavado,
Genu valga, vara o recurvatum

Maden, 1964.

CATEGORIZACION Y TIPIFICACION DE LOS DEFECTOS CONGENITOS ESTRUCTURALES



NOMBRE

REGISTRO

I.- ANTECEDENTES FAMILIARES

	APELLIDOS	NOMBRE	EDAD	SEXO	ESTAD	ESCOLARIDAD	OCCUPACION
MADRE							
PADRE							

SANO AFECTADO RIESGO SI NO

II.- ANTECEDENTES PRENATALES

EDAD	IUSA	No PAREJAS SEXUALES	RITMO	DURACION	FUJ.T
B	P	A	C		

CUADRO DE EMBARAZOS

EMBARAZO No.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
CONDICION AL NACER (*)								
EDAD GESTACIONAL								
PESO								
SEXO								
AÑO DE NAC								
EDO ACTUAL								

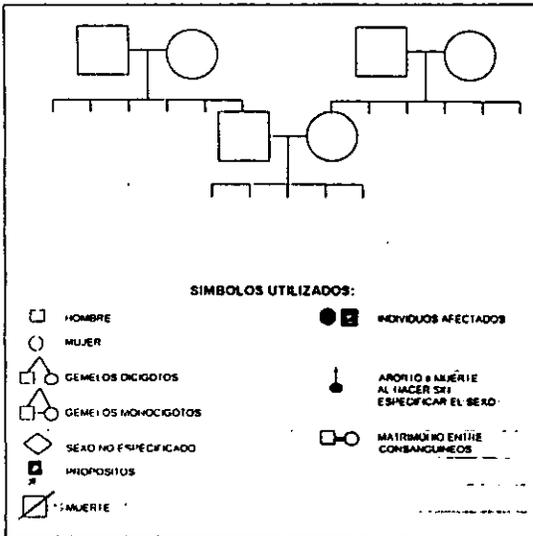
(*) NV - Nacido Vivo NM - Nacido Muerto AE - Alerta Esporádico DF - Directo Cong

III. ANTECEDENTES DURANTE EL EMBARAZO

	F1	Tx	EVOL	TRIMESTRE
ENFERMEDADES MAT. CRONICAS				
ENFERMEDADES MAT AGUDAS				
ENFERMEDADES PROPIAS DEL EMBARAZO				
EXPOSICION A AG FISICOS AG. QUIMICOS				
INMUNIZACIONES				
FARMACOS				
PROBLEMAS DE INFERTILIDAD				

(*) F1: FECHA DE INICIO Tx: TRATAMIENTO

GENEALOGIA



IV.- ANTECEDENTES DEL NAC.													
NACIMIENTO		DIA		MES		AÑO		APGAR				SOMATOMETRIA	
SEXO	MASC	FEM	IND	IN				PESO			gms		
								TALLA			cm	c	
CORDON	1.- No DE VASOS				PC		PA						
	2.- CARACTERISTICAS				PT		SS				SI		
P. EUTOCICO		P. DISTOCICO		CESAREA									

V.- DESCRIPCION CLINICA Y CATEGORIZACION DEL DEFECTO CONGENITO

a) Dx. PRENATAL	SI		NO		NO INVASIVO ¿ CUAL?	<input type="checkbox"/>
					INVASIVO ¿ CUAL?	<input type="checkbox"/>

b) DEFECTO CONGENITO

MENOR		MAYOR	
ASLADO		ASLADO	
>TRES		MALFORMACION	
CUALES?		DISRUPCION	
		DISPLASIA	
		SECUENCIA	
		¿ CUAL?	
		MULTIPLE	
		SINDROME	NO SINDROME
		¿ CUAL?	
		ASOCIACION	
		ESPECTRUM	
		COMPLEJO	
		DEFECTO DE CAMPO	
		COMPLEJO	
		¿ CUAL?	

VI.- EMBARAZO GEMELAR/ MULTIPLE GEMELO I II OTRO

DESCRIPCION GENERAL

1.- CLASIFICACION DEL EMBARAZO	PARES	TRIPLETES		
2.- CONDICION DE LOS PRODUCTOS	VIVOS	1 PRODUCTO EBAINCENTE	1 PRODUCTO MUERTO	MULTIPLES
3.- PLACENTACION	MONOCORIAL MONOAMNIOTICA	4.- CIGOCIDAD		
	BICHORIAL-BIOAMNIOTICA	MONOCORIAL-BIOAMNIOTICA		
	MONOCORIAL-BIOAMNIOTICA	DICIGOTOS		

DIAGNOSTICO FINAL

ESTUDIOS APOYO

CARIOTIPO	SI		NO		BIOPSIA	SI		NO
RADIOLOGIA	SI		NO					

OTROS ESTUDIOS:

FALLECIMIENTO		Hr.	
CAUSA:	POR D. CONGENITOS	OTRA:	
		AUTOPSIA	SI NO

DESCRIPCION:

PERSONA QUE LLENO EL FORMATO

BIBLIOGRAFIA

1. Ghai V., Vidyasagar D. Morbilidad y mortalidad en gemelos. *Clin Perinat.* 1988. 1:141 - 159.
2. Aase J.M. Diagnóstico dismorfológico por el pediatra. *Clin Ped Norteam. Gen Med.* 1992. 2:135 - 156.
3. Bamfort F., Machin G.A., Innes M. X-Chromosome inactivation is mostly random in placental tissues of female monozygotic twins and triplets. *Am J Med Genetics.* 1996. 61:209 - 215.
4. Cordero J.F. Registro de defectos congénitos y enfermedades genéticas. *Clin Ped Norteam. Gen Med.* 1992. 2,1:65 - 77.
5. Hall J.G. Same cases of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pair. *Am J Med Genetics.* 1996. 61:216 - 228.
6. Plouffe L.Jr., Danahue J. Técnicas para el diagnóstico temprano del feto anormal. *Clin Perinatology. Val prenatal.* 1994. 4:723 - 741.
7. Salha O., Halligan A., Gleeson R., Darling M. Twin pregnancies: are they more common than we think?. *J. Obstet Gynaecol.* 1993. 13:218 - 221.
8. Wenstrom K.D., Gall S.A. Incidencia, morbilidad y mortalidad y diagnóstico de los embarazos gemelares. *Clin Perinat.* 1988. 1:1 - 12
9. Eberle A.M., Levesque D., Vintzileos A.M., Egan J.F.X., Tsapanos v., Salafia C.M. Placental pathology in discordant twins. *Am J Obstet Gynecol.* 1993. 931-935.
10. Machin G.A. Some cases of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pair. *Am J Med Genetics.* 1996. 61:216 - 228.
11. Mc Culloch K. Problemas neonatales en gemelos. *Clin Perinat.* 1988. 1:141 - 159.
12. Goodship J., Carter J., Burn J. X-inactivation pattern in monozygotic and dizygotic female twin. *Am J Med Genetics.* 1996. 61:205 - 208.
13. Machin G., Still K., Lalani T. Correlations of placental vascular anatomy and clinical outcomes in 69 monozygotic twin pregnancies. *Am J Med Genetics.* 1996. 61:229 - 236.
14. Machin G.A., Bamfort F. Zygosity and placental anatomy in 15 consecutive sets of spontaneously conceived triplets. *Am J Med Genetics.* 1996. 61:247 - 252.
15. Valle T.J.R., Serviere C.F., et al. Embarazo múltiple, cuidado prenatal y su resolución. *Revista de perinatología.* 1995. 10,4:23-25.
16. Spencer R. Conjoined Twins: theoretical embryologic basis. *Teratology.* 1992. 45:591 - 602.

17. Scardo A., Ellings J.M., Neuman R.B. Prospective determination of chorionicity, amniocity and zygosity in twin gestations .Am J Obstet Gynecol. 1995. 173,5:1376 - 1380.
18. Lewis C.M., Healey S.C., Martin N.C. Genetics controbution to DZ twinning .Am J Med Genetics. 1996. 61:237 - 246.
19. Divon M.Y.,Girz B.A.,Sklar A.,Guidetti D.A.,Langer O.Discrodant twins - A prospective study of the dianostic value of real-time ultrasonography combined with umbilical artery velocimetry .Am J Obstet Gynecol. 1989. 757 - 760.
20. Reisner D.P., Mahoney B.S., Petty C.N., Nyberg D.A., Porter F., Zingheim R.W., Williams M.A., Luthy D.A. Stuck twin sindrome:out come in thirty-seven consecutive cases .Am J Obstet Gynecol. 1993. 991 - 995.
21. Meulemans W.S.,Lewis C.M.,Boosnsma D.I.,Deron C.A., Van den Berghe H., Orlebeke J.F., Vlietinck R.F., Deron R.M. Genetic modelling of dizigotic twinning in pedigrees of spontaneous dizygotics twins .Am J Med Genetics. 1996. 61:258 -263.
22. Schinzel A.A.G.L., Smith D.W., Miller J.R.Monozygotic twinning an structural defects .J Pediatrics. 1979. 95:921 - 930.
23. Vinals F., Sepulveda W.H.,Brandell L. Iniencephalus apertus in twin pregnancy.J Obstet Gynecol. 1993. 13:180 - 181.
24. Terje L.R., Wilcox A.J., Skjaerven R. A population- based study of the risk of recurrence of birth defects. The New England J of Med. 1994. 331,1:1 - 4.
25. Eriksson M., and Zetterstrom R. Environment and epidemiology of congenital malformations. Acta Pediatr suppl. 1994. 394:30 - 34.
26. Majesusky P.S. Monozygotics twin concordant for Rubinstein-Taybisindrome: changing phenotype during infancy. Clin Genet. 1995. 48:72 -75.
27. Sánchez S.V. Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas Ginecología y Obstetricia. Temas actuales. 1194. 10 - 13.
28. Aylswoeth. Consejo genético a personas con defectos congénitos. Clin Perinat 1993. 233 - 256.
29. Kuller J.A., Coulson C.C., Mc Coy C., Altman G.C., Thorp J.M.Jr, Katz V.L. Prenatal diagnosis of renal agenesis in twin gestation. Prenataldiagnosis. 1994. 14:1090 - 1092.
30. Martinez-Frias M.L., Frias J.L., Salvador J. Clinical/Epidemiological analysis of malformations .Am J Med Genetics. 1989. 35:121 - 125.
31. Mojarra E.J.M.,Chacon I.J. Embarazo gemelar con mola hidatidiforme completa y feto vivo coexistente. Perinatol Reprod Hum. 1995. 9,2:106 - 11.

32. Van Dijk B.A., Boom sma Dorret I. Blood group chimerism in human multiple births is no rare. *Am J Med Genetics*. 1989. 35:121 - 125.
33. Wald N.J., Densem J.W. Maternal serum free B human chorionic gonadotrophin levels in twin pregnancies: implications for screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn*. 1994. 14:717 - 719.
34. Lemke R.P., Machin G., Muttitt S., Bamfort F., Rao S., Welch R. A case of aplasia cutis congenita in dizygotic twin. *J Perinatology*. 1993. XIII.1:22 - 27.
35. Leonard N.J., Bernier f.p., Rudd N., Machin G.A., Sanforth F., Grundy P. Two pairs of male monozygotic twins discordant for Wiedemann-Beckwith syndrome, *Am J Med Genetics*. 1996. 61:253 - 257.
36. Beekhuis J.R., De Bruijn H.W.A., Van lith J.M.M., Mantingh A. Second trimester amniocentesis in twin pregnancies: maternal hemoglobin as dye marker to differentiate diamniotic twins. *British J Obstet Gynecology*. 1992. 99:126 - 127.
37. Berkowitz R.L. Selective termination of an abnormal fetus in multiple gestations.
38. Buist N.R. El pediatra en la detección primaria de anomalías en neonatos. *Clin Ped Norteam*. 1993. 201 - 215.
39. Fost Norman. Aspectos éticos en genética. *Clin Ped Norteam. Gen Med*. 1992. 2,1:79 - 89.
40. Lange I.R., Harman C.R., Ash K.M., Manning F.A., Menticoglou S. Twin with hydramnios: treating premature labor at source. *Am J Obstet Gynecol*. 1989. 552 - 557.
41. Stoll C., Dott B., Alembik Y., Roth P. Evaluation of routine prenatal diagnosis a registry of congenital anomalies. *Prenatal diagnosis*. 1995. 15:791 - 800.