

# EDITORIAL

Dr. José Luis Tapia (Chile), Presidente  
Dra. Ivonne D´Apremont (Chile), Secretaria ejecutiva  
Dr. Aldo Bancalari (Chile), Dr. José María  
Ceriani Cernadas y Dr. Carlos Grandi (Argentina)  
y Dr. Jaime A. Zegarra Dueñas (Perú). Miembros



En este número electrónico se aborda el tema de las Malformaciones Congénitas y el tratamiento con Cafeína de la Apnea del Prematuro y su potencial efecto a largo plazo.

El gran peso, que representan las Malformaciones Congénitas y la Prematurez, explican en la actualidad el 60% de la Mortalidad Infantil. Ambas situaciones son además causales de morbilidad y eventualmente mortalidad durante toda la infancia y requieren de atención multidisciplinaria y esfuerzos permanentes de los padres y cuidadores de los sobrevivientes.

En la práctica, con la informática, existe más acceso a la información de las patologías maternas que se asocian a Malformaciones Congénitas, como la edad, tipo de trabajo, o por ejemplo, la influencia de sustancias lícitas o ilícitas sobre la gestación. La educación especialmente de las adolescentes y mujeres de edad más “avanzada” ayuda fundamentalmente a la prevención de este problema.

Políticas masivas de salud pública, como el uso de vacunas para proteger de enfermedades virales con grandes secuelas en el feto como la rubéola y la fortificación con ácido fólico en la harina para prevenir defectos del tubo neural, han tenido un alto impacto, pero podemos hacer más.

La gran ayuda que nos brindan los Gineco-Obstetras y Perinatólogos con su estudio y diagnóstico prenatal, nos dan tiempo a los Neonatólogos para establecer estrategias de enfrentamiento, para empezar a disminuir la mortalidad, como es el caso de las Cardiopatías Con-

génitas o bien para preparar y acompañar a los padres en el caso de los casos letales.

El Neonatólogo se encuentra en la primera línea de enfrentamiento de las Malformaciones Congénitas, y debe esforzarse permanentemente en dirigir el adecuado estudio y diagnóstico de los niños. Los traslados oportunos a centros terciarios, nos permiten aumentar las posibilidades de una mejor sobrevida, pero los actos heroicos o anecdóticos, deben dar paso a estrategias comunes de prácticas médicas.

La importancia del uso común de la nomenclatura y los acuerdos de registro nos conducen a la necesidad de protocolos para la adecuada clasificación de las Malformaciones Congénitas. Es por eso, que este tipo de comunicaciones siembran para el futuro, la necesidad de organizar la información recogida en forma común que nos permitan vigilar y comparar resultados.

El segundo tema, referido al uso de Cafeína en un grupo grande de prematuros, con seguimiento a largo plazo, y de las eventuales consecuencias protectoras de su uso, nos señala la permanente búsqueda de información segura en el uso de drogas ampliamente utilizadas en la población más vulnerable de Recién Nacidos.

Es nuestra responsabilidad persistir en la intención de mejorar nuestro quehacer, desde lo más simple y frecuente hasta la terapia más sofisticada. Los equipos neonatales somos los más cercanos representantes de un recién nacido y debemos preservar su indemnidad y protección en todas las etapas de su atención.

# MALFORMACIONES CONGÉNITAS. GENERALIDADES ACTUALIZACIÓN MÉDICA



Dr. Rodrigo Ramírez Fernández <sup>(1)</sup>,  
Dra. María Eugenia Hubner Guzmán <sup>(1)</sup>  
Profesor Asistente de Pediatría  
Hospital Clínico Universidad de Chile

## 1. Introducción

Las malformaciones congénitas (MC) constituyen un problema de salud pública por la magnitud en términos de mortalidad, discapacidad y el impacto que provocan en las familias. Son un problema de salud emergente en los países en vías de desarrollo; a medida que patologías tradicionales como causa de muerte en el primer año de vida van disminuyendo, tales como infecciones, diarrea, enfermedades broncopulmonares, etc., las MC adquieren una importancia relativa progresiva.

En Chile, como en varios países en desarrollo, la mortalidad infantil ha experimentado una drástica caída en un plazo relativamente breve de tiempo; ha disminuido más de 10 veces entre el año 1960 (120 por mil) y el año 2001 (8,3 por mil). Las causas de muerte también han cambiado, mientras en los años 60 y 70, los fallecimientos en menores de 1 año obedecían fundamentalmente a enfermedades infecciosas asociadas a desnutrición, a partir de la

década de los años 80, irrumpen como causas significativas de muertes las alteraciones del periodo perinatal, especialmente asociadas a prematuridad y bajo peso de nacimiento, y las malformaciones congénitas y cromosomopatías. Estas dos últimas en el año 1970 originaban el 4,1% de los fallecimientos en menores de 1 año, porcentaje que sube a 23% y 34% en los años 1990 y 2000 respectivamente <sup>(1,2)</sup>.

Una vez conocido el real impacto que tienen las MC en la morbimortalidad infantil, resulta fundamental el reconocimiento precoz de ellas, el diagnóstico de anomalías asociadas específicas y el tratamiento oportuno y adecuado del recién nacido con anomalías estructurales. En concomitancia, hay que brindar apoyo a la familia y asesoría genética pertinente.

## 2. Definición

La definición del término malformación congénita, en la actualidad pasa por una encrucijada de concepciones. La OMS define defectos congénitos como "toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular, presente al nacer (aunque pueda manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple".

Se suele definir MC como un defecto estructural de la morfogénesis presente al nacimiento; puede comprometer un órgano, un sistema o varios al mismo tiempo. Las MC pueden ser leves y asintomáticas o bien ser severas y comprometer la vida del feto o del RN. Sin embargo este concepto tradicional de malformación congénita entendido como alteración estructural presente al nacer y fácilmente demostrable por examen físico o apoyado con algunas técnicas de imagen, resulta francamente insuficiente y ha ido dando paso al término de *anomalía o defecto*. Actualmente por malformación sólo se entiende el desarrollo inadecuado de uno o más procesos embrionarios que culminan con una anomalía intrínseca del desarrollo; mientras que por congénito se suelen aceptar sólo a aquellas alteraciones presentes al momento de nacer, y bien sabemos que muchas anomalías originadas en período embrionario y fetal, pueden manifestarse tiempo después del nacimiento. En virtud de estas razones, algunos autores <sup>(3,4)</sup> prefieren reemplazar el concepto de malformación congénita por el de *defecto o anomalía del desarrollo*, aunque en la práctica habitual se sigue utilizando el primero.

Cuando el clínico aborda el tema de anomalías congénitas, debe separar aquellas que pueden tener un impacto en la morbimortalidad, de otras *variantes fenotípicas normales* que son alteraciones estructurales mínimas sin implicancias cosméticas o funcionales (clinodactilia aislada, por ejemplo) y de *anomalías menores* que pueden tener una mínima consecuencia médica o cosmética (fosita preauricular, por ejemplo). Éstas podrían llegar a presentarse hasta en el 14% de recién nacidos <sup>(5)</sup>, sin embargo se debe prestar atención cuando estas anomalías menores se encuentran en número de 3 o más ya que en el 90% de estos recién nacidos,

se encuentra uno o más defectos mayores. A las anomalías de mayor severidad con consecuencias tanto estéticas como médicas y quirúrgicas, se les denomina defectos mayores. De acuerdo a su mecanismo etiopatogénico, se pueden dividir en *malformación, deformación, disrupción*, las cuales pueden ser *únicas o múltiples*; en este último caso se agruparán en *asociaciones, secuencias y síndrome malformativo*.

## 3. Incidencia

En nuestro país los mejores registros que dan cuenta de la incidencia de malformaciones congénitas, son los publicados por el ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas), que realiza un seguimiento desde 1969 hasta la fecha. El ECLAMC da una tasa de malformaciones congénitas de 3.06 por 100 nacimientos, siendo 3% en nacidos vivos y 10.5% en mortinatos <sup>(6)</sup>. Cuando se compara estas tasas de Chile con el resto de integrantes de ECLAMC, en recién nacidos vivos, resulta muy similar, pero en mortinatos, ésta es significativamente mayor en Chile <sup>(4)</sup>, fenómeno que puede explicarse por la mayor frecuencia de autopsias realizadas en mortinatos en nuestro país, comparada sólo con el 15% en ECLAMC. Gracias al mejor diagnóstico producto de la incorporación de nuevas técnicas de diagnóstico prenatal y postnatal, como la ecografía, ecocardiografía, diagnóstico genético por cultivo de líquido amniótico o de sangre de cordón umbilical fetal, no hay duda que ha aumentado la prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas, muchas de las cuales antes pasaban desapercibidas en el período neonatal; esta situación queda de manifiesto en patologías como agenesia renal unilateral, uropatías obstructivas, cardiopatías estructurales, que han aumentado 30-40 veces su prevalencia al nacer <sup>(6)</sup>. La incidencia de MC en menores de 1 año es de 3 a 4%, describiendo una relación inversa con el peso de nacimiento y su frecuencia <sup>(7,8)</sup>. Se ha descrito mayor riesgo en hijos de madre con diabetes, particularmente insulino-dependiente (RR de 3,76 [2,0-7,06]) <sup>(9,10)</sup>; hijos de madres que laboran en manufactura

de cueros y zapatos (OR de 5,4 (1,8-13,4) para fisura palatina) (11,12). También se ha encontrado asociación entre madres que trabajan en tinción de textiles e hijos con anomalías múltiples (OR=2,0; (1,24 - 3.23). Entre las variables biológicas estudiadas, se encuentra la consanguineidad (13,14), la forma de fecundación (15) y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (16).

Está ampliamente demostrado que el aumento de la edad materna representa significativo factor de riesgo para tener hijos malformados (17,18,19). Se ha descrito un ascenso paralelo en evolución secular de las tasas de malformaciones congénitas y la evolución de los promedios de edad materna (coeficiente de correlación 0.8)(2).

#### 4. Etiología

Las malformaciones congénitas pueden ser originadas por causas *genéticas, ambientales y multifactoriales*; sin embargo existe un porcentaje, que puede llegar a un 61,5% en el cual no se identifica su causa (20).

Las anomalías de tipo *genético* pueden deberse a tres mecanismos (4):

- a) Compromiso de un sólo gen principal (enfermedades mendelianas) como es el caso de la fibrosis quística del páncreas, errores congénitos del metabolismo, etc. Existen alteraciones autosómicas que pueden ser dominantes y recesivas, en los que la afección compromete a ambos sexos por igual. También los genes afectados pueden ubicarse en el cromosoma X, generando las alteraciones ligadas al sexo (ejemplo: hemofilia), en que las mujeres son portadoras sanas y los varones los enfermos.
- b) Afecciones cromosómicas que pueden estar presentes hasta en el 6% de los cigotos, muchos de los cuales abortan espontáneamente en las primeras semanas. Pueden ser alteraciones numéricas (aneuploidia como el Síndrome de Turner XO o poliploidia como el síndrome de Down o trisomía 21) y estructurales (traslocación o deleción), afectando tanto a los autosomas como a los cromosomas sexuales
- c) Trastornos poligénicos que resultan de la interacción de varios genes menores heredados con factores ambientales adversos.

Las alteraciones *ambientales* producidas por agentes conocidos como teratógenos, que pueden ser químicos (talidomida por ejemplo), físicos (radiaciones ionizantes), mecánicos e infecciosos (rubéola).

Las anomalías de causa *multifactorial* son las más frecuentes y están constituidas por la combinación de factores ambientales y genéticos que pueden manifestarse de distinta manera según la particular susceptibilidad genética de cada individuo.

#### 5. Prevención

En el intento de continuar bajando la mortalidad infantil, resulta imperativo reducir la incidencia de las malformaciones congénitas y para ello nos debemos centrar en la prevención de éstas. Nos referimos a una prevención real y no al aborto, propiciado para estos casos, en muchos países. Se deben buscar las fórmulas para evitar que se conciban niños con MF, como también que los embriones y fetos normales estén expuestos a teratógenos y enfermedades maternas. Para algunos autores (21,22), el 50% de las MC son susceptibles de ser prevenidas. Para ello resulta fundamental conocer las causas que la ocasionan. La prevención puede ser *primaria o preconcepcional, secundaria o prenatal y terciaria o postnatal*, entendiéndose por esta última el conjunto de acciones para corregir el defecto congénito luego del nacimiento y tratar todas sus complicaciones.

La prevención primaria que debe ser considerada como el objetivo principal de toda acción de salud, sólo es posible llevarla a cabo en pocas circunstancias, y tiene mucho que ver con la educación de la población, como por ejemplo, desalentar los embarazos en mujeres de edad avanzada y adolescentes. También incluye, programas de vacunación para algunas infecciones virales (rubéola) y fortificación de la harina con ácido fólico, logrando con estas medidas, disminuir o eliminar la rubéola congénita y disminuir la incidencia de defectos del tubo neural respectivamente.

La prevención secundaria es prenatal y está dirigida a evitar el nacimiento de recién nacidos malformados; su objetivo es actuar sobre fetos afectados tratando de evitar la progresión y las secuelas de la enfermedad, realizando un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno.

Los casos más comunes son las uropatías obstructivas y la hidrocefalia en las cuales apenas se logra la viabilidad fetal, se interrumpe el embarazo, para luego realizar las correcciones quirúrgicas necesarias y evitar mayor daño renal y cerebral. La eliminación del feto con malformación congénita grave o no compatible con la vida, mediante aborto selectivo, se realiza en algunos países, sin embargo esta situación no es legalmente permitida en nuestro país.

La prevención terciaria es postnatal y su objetivo es evitar las complicaciones ya sea corrigiendo parcial o totalmente las alteraciones congénitas por medio de la cirugía u otras herramientas terapéuticas, evitando así que sus secuelas sean letales o invalidantes. Este tipo de prevención no sólo contempla la sobrevida y la adecuada rehabilitación, sino que persigue una calidad de vida óptima, como también un estrecho apoyo familiar tanto psicológico y un adecuado consejo genético.

## 6. Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal ha cambiado la forma de enfrentar las malformaciones congénitas pues permite planificar y optimizar la atención obstétrica y neonatal, al mismo tiempo permite evaluar las mejores opciones de estudio y tratamiento del recién nacido junto a la preparación más adecuada de los padres.

El diagnóstico prenatal está indicado siempre que existan condiciones familiares, maternas o fetales que aumenten el riesgo de tener alguna malformación, anomalía cromosómica o desorden genético. [23,24]

Se recomienda un estudio acucioso guiado hacia patologías estructurales fetales, a pacientes con antecedentes de patología fetal en el embarazo anterior, pacientes con historia familiar de patología genética así como la presencia de enfermedades maternas potencialmente teratogénica como diabetes, hipertensión, infecciones virales o enfermedad renal [25,26,27].

El antecedente de uso de drogas, alcohol o medicamentos también debe ser considerado para ir a buscar la presencia de malformaciones fetales [25]. Complicaciones del embarazo como RCIU, oligo o polihidromnios, se asocian al hallazgo de anomalías estructurales del feto.

La presencia de múltiples malformaciones fetales en una ecografía hace perentorio el estudio cromosómico.

La edad materna ha sido tradicionalmente, en muchos países la principal razón para realizar estudio prenatal considerando a las madres mayores de 35 años como de riesgo.

Dentro de las técnicas actuales de diagnóstico prenatal están aquellas por imágenes o los estudios de tejidos y células.

### Estudios por imágenes

Ultrasonido: es el principal método de estudio del feto. Permite determinar la edad gestacional, ubicación de la placenta, número de fetos, volumen del líquido amniótico, factores uterinos, actividad fetal y diagnóstico de patología fetal. Sirve también para monitorizar el crecimiento del feto. Se debe realizar entre las 18-20 sem. para detectar anomalías estructurales incluyendo esqueleto, aparato genitourinario, gastrointestinal, sistema nervioso central y defectos en otros órganos. La ultrasonografía detecta casi el 100% de las anencefalías y el 90% de los casos de espina bífida. Con el advenimiento de la mejoría en la calidad de las imágenes detecta algunos marcadores menores que se pueden asociar a cromosomopatía fetales, como la translucencia nuchal, quistes de plexos coróideos, ecogenicidad en el intestino, focos ecogénicos intracardiacos, pielectasias renales etc. [23,24,25] También permite guiar la ubicación de agujas insertadas dentro de útero para la toma de muestras ya sea de LA amniótico, sangre fetal o vellosidades coriales evitando así dañar al feto. [23,24]

Fetoscopia: visualización del feto por endoscopia, se realiza entre las 18-20 sem. Permite observar anomalías estructurales, tomar muestras fetales y realizar procedimientos e intervenciones.

Resonancia nuclear magnética: especialmente útil cuando se sospechan anomalías en el sistema nervioso central.

Radiología fetal: se realiza en la sospecha de patologías esqueléticas.

Ecocardiografía: se realiza después de las 20 semanas para evaluar defectos estructurales y alteraciones del ritmo cardíaco.

Se debe sospechar la presencia de malformación cardiaca: frente a la presencia de una malformación extracardiaca, historia familiar de cardiopatía congénita, sospecha de anomalía cromosómica, enfermedades maternas que se asocian a cardiopatías como diabetes, fenilketonuria o lupus eritematoso

Cordocentesis: guiada por ecografía se realiza para obtener sangre fetal para estudio cromosómico, enfermedades inmunológicas, enfermedades virales [23].

### Técnicas para estudio celular y de los tejidos:

Amniocentesis: es el procedimiento invasivo más común. Se recomienda después de las 15 semanas [26]. Se inserta una aguja dentro de la cavidad amniótica y se obtiene muestra de LA para cultivo y estudio de las células fetales. Se puede realizar: [23,24,26,27,28].

Análisis genético buscando anomalías cromosómicas: Se estudian los cromosomas. Se buscan alteraciones numéricas con ganancia o pérdida de cromosomas y alteraciones estructurales con material genético adicional o faltante, áreas de fragilidad cromosómica mayor, o áreas duplicadas. Fragmento cromosómicos que puede también invertirse o traslocarse a otro cromosoma.

Se debe efectuar estudio cromosómico:

- En sospecha clínica o historia familiar conocida o cuando el estudio fetal requiere ser comparado con el estudio parental.
- En malformaciones congénitas múltiples, cuando se detecta ambigüedad genital y en todos los mortinatos.
- Actualmente se dispone de técnicas rápidas como PCR para aneuploidías.
- *Test de genética molecular*, test moleculares genéticos se pueden realizar para detectar si existe una enfermedad causada por una mutación en la familia, (ej. fibrosis quística).

Análisis bioquímicos: que permiten detectar errores del metabolismo:

- La medición de los niveles de Alfa feto proteína y acetilcolinesterasa permite distinguir entre defectos del tubo neural, anencefalia y defectos de la pared abdominal.
- La medición de niveles de algunas hormonas pueden permitir el diagnóstico por ejemplo del síndrome adrenogenital.

- La amniocentesis tiene riesgo de pérdida fetal en el 0,5 a 1%, corioamnionitis, injuria fetal, sensibilización materna Rh [23, 28].

- *Estudio de vellosidades coriónicas* es el estudio invasivo que se realiza en forma más precoz para evaluar anomalías moleculares, bioquímicas y del cariotipo fetal. Esta técnica es guiada por ultrasonografía y se realiza en el primer trimestre del embarazo entre las 10 -11 sem. Con esta técnica, se obtiene tejido coriónico por aspiración. Tiene un riesgo de pérdida fetal de 2-3% si se realiza transabdominal, que aumenta al 3-6% si el procedimiento se realiza con la técnica transcervical [25,28]. Esta técnica tiene además la desventaja que es posible encontrar mosaicismo asociado a la placenta mostrando una discrepancia con el feto, lo que obliga a una reevaluación. También, se puede producir una contaminación con la decidua materna [26].

### Test Maternos

Los niveles de alfa fetoproteína están aumentados en algunas condiciones fetales como malformaciones del tubo neural, (se encuentran anormales en el 90% de los casos de anencefalia y en el 80% de los casos de espina bífida) en defectos del aparato genitourinario y sistema gastrointestinal. Se debe asociar con ultrasonografía [23]. *Screening integrados* se sugieren para el estudio de las aneuploidias aumentando la sensibilidad del diagnóstico. El triple screening evalúa los niveles de alfa-feto proteína gonadotrofina coriónica y estriol no conjugado, los valores de estos marcadores se relacionan con la edad de la madre lo que da por resultado un determinado riesgo de que el embarazo curse con un síndrome de Down o trisomias 18, 13 [27,28].

Las anomalías cromosómicas están presentes en 0,7-0,8% de los recién nacidos vivos. Son más frecuentes que todas las enfermedades hereditarias monogénicas juntas y aquellas que son compatibles con la vida pueden presentar alteraciones fenotípicas muy diversas [29, 30].

En las últimas décadas la aplicación de las técnicas moleculares ha permitido un gran avance en la citogenética clínica, además del FISH, la hibridación genómica comparada de alta resolución (HR:CGH), está en desarrollo el microarrays basado en la hibridación genómica comparada (arrays-CGH) y otras que permiten poner de manifiesto reorganizaciones cromosómicas subteloméricas e intersticiales submicroscópicas, responsables de diferentes síndromes [29,30,31].

## 7. Consejo genético

Frente a un feto o recién nacido malformado, resulta fundamental una adecuada comunicación con los padres, entre otras cosas para tratar los problemas asociados a ocurrencia o riesgo de ocurrencia de una enfermedad genética en la familia.

Los pilares de esta comunicación son una información fidedigna, entregada de manera adecuada y en un ambiente tranquilo y de confianza. Se debe prestar ayuda para que la familia comprenda todos los aspectos médicos de la enfermedad, incluyendo el diagnóstico, la probable evolución y las medidas de tratamiento disponibles. Exponer en forma comprensible y con lenguaje adecuado, la forma en que la herencia contribuye a la enfermedad y el riesgo de recurrencia en determinados parientes. También se deben explicar las alternativas existentes para enfrentar el riesgo de recurrencia.

El riesgo de recurrencia para los hijos del paciente, así como para sus padres y otros miembros de la familia, deben ser considerado y discutido con ellos. Explicarles que se trata de probabilidades, que vuelven a establecerse en cada nueva gestación, independientemente de los desenlaces previos. Mientras que para enfermedades de transmisión monogénicas o mendelianas, el riesgo de recurrencia se puede predecir con mucha exactitud, en enfermedades complejas o multifactoriales, éste puede ser muy incierto <sup>[32]</sup>.

Con toda esta información, se podrá elegir el curso de acción que parezca más ajustado a su riesgo, metas familiares y considerando sus principios étnicos y religiosos, para luego actuar en consecuencia con la decisión tomada.

## Bibliografía

1. Szot MJ. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas; Chile, 1985-2001. *Rev Chil Pediatr* 75(4); 347-354,2004
2. Nazer HJ, Aravena CT, Cifuentes OT. Malformaciones congénitas en Chile. Un problema emergente. Periodo 1955-1999. *Rev Méd Chile* 2001;129:895-904.
3. Mellado SC, Santos AM. Anomalías congénitas en el recién nacido: enfoque clínico. Libro Neonatología Tapia IJL, González MA. Edit Mediterráneo, 2008, 143-156.
4. Nazer J. Malformaciones congénitas. Libro Neonatología Nazer HJ, Ramírez FR. Edit Universitaria, 2003, 431-439.
5. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A study of 4412 babies by surface examinations for anomalies and bucal smear for sex chromatin. *J. Pediatr* 1964;64:357-71
6. Nazer HJ. Malformaciones congénitas: generalidades. Libro Malformaciones congénitas. Diagnóstico y manejo neonatal. Hubner GME, Ramírez FR, Nazer HJ. Edit. Universitaria 2005, 21-25.
7. Berry LJ, Buehler JW, Strauss LT, Hogue CJ, Smith JC. Birth weight-specific infant mortality due to congenital anomalies, 1960 and 1980. *Public Health Rep.* 1987; 102:171-81.
8. Mili F, Edmonds LD, Khoury MJ, McClearn AB. Prevalence of birth defects among low-birth-weight infants. A population study. *Am J Dis Child* 1991;145:1313-18.
9. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, Ward Platt MP. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: results of the Northern Diabetic Pregnancy in diabetic Audit, 1994. *BMJ*;1997;315:279-81.
10. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, Mckendrik O, Pennycook S, Phariah PO, Platt MJ, Stanisstreet MM, Van Veszen D, Walkinshaw S. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997;315:275-78.
11. Bianchi F, Cianciulli D, Pierini S, Contantini A. Congenital malformations and maternal occupation: a registry based case-control study. *Occup Environ Med.*1997;54:223-8
12. Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Ayme S. Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology* 1997;8:355-63.
13. Hashmi MA. Frecuency of consanguinity and its effect on congenital malformation – a hospital based study. *JPMA* 1997;47:75-8.
14. Martínez-Frías ML. Análisis de los riesgos de defectos congénitos en diferentes grupos étnicos en España. *An Esp Pediatr* 1998;48:395-40
15. Thepot F, Mayaux MJ, Czyglick F, Wack T, Selva J, Jalbert P. Incidence of birth defects after artificial insemination with frozen donor spermatozoa: a collaborative study of the French CECOS Federation on 11.535 pregnancies. *Hum Reprod.*1996;11:2319-23.
16. Coulam CB. Hypothesis antiphospholipid antibodies associated with congenital anomalies? *Early Pregnancy* 1997;3:109-12
17. Nazer J, Cifuentes L, Ruiz G. Edad materna como factor de riesgo para malformaciones congénitas. *Rev Méd Chile* 1994;122:299-302.
18. Cifuentes L, Nazer J, Catalán J. Malformaciones congénitas: un modelo predictivo basado en factores de riesgo. *Rev Méd Chile* 1989;117:611-7.
19. Nazer J. Prevención primaria de los defectos congénitos. *Rev. Méd. Chile* 2004;4:501-8.
20. Kalter H, Warkany J. Medical progress. Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention. *N Engl J Med* 1983;308:424-31.
21. Castilla E, Lopez Camelo J, Orioli I, Paz J. Prevención primaria de los defectos congénitos. Ed. Fiocruz. Río de Janeiro. Brasil.
22. Ten-Kate LP. Epidemiology of potentially avoidable birth defects. *Eur J Epidemiol* 1986;2:320.
23. Cunneiff C, Committe on Genetics. Prenatal Prenatal screening and diagnosis for Pediatricians. *Pediatrics* 2004; 114: 889-894.



24. Castillo S. Laboratorio de Genética. Libro Malformaciones congénitas. Diagnóstico y manejo neonatal. Hübner G. ME., Ramírez FR, Nazer HJ. Edit. Universitaria 2005; 539-547
25. Prenatal Diagnosis Committee. Canadian College of Medical Geneticists. Genetics Committee of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Canadian Guidelines for Prenatal Diagnosis. Canadian Guidelines for Prenatal Diagnosis. Genetics Indications for Prenatal Diagnosis. 2001
26. Cortés F. Aneuploidías más frecuentes. Libro Malformaciones congénitas. Diagnóstico y manejo neonatal. Hübner G. ME. Ramírez FR, Nazer HJ. Edit. Universitaria 2005; 29-46
27. SOGC Clinical Practice guideline. Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy JOGC 2007
28. Chueh JT, Goldelberg JD, Bholferd MM, Kambich MP,ragin A. A comparison of pregnancy loss between transcervical and transabdominal chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 657-660
29. Moreno García M, Fernández FJ, Barreiro E. Repercusión Clínica de las anomalías cromosómicas. *An Pediatr* 2004;61(3): 236-24
30. Guitart-Feliubadaló M, Brunet-Vega A, Villatoro-Gomez S, Baena díez N, Gabaut-Vila E causas cromosómicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosómicas diagnosticables en el paciente. *Rev Neurol* 2006;4: s21-S26
31. Van den Veyver I, Patel A, Shaw Ch, Pursle, y A, Sung-Hae I.Kang, Simovich M. et al Clinical use of arrays comparative genomic hybridization( aCGH) for prenatal diagnosis in 300 cases. *Prenat Diagn* 2009;20-39
32. Castillo S. Consejo genético para los padres de un RN con múltiples malformaciones congénitas. Libro Malformaciones congénitas. Diagnóstico y manejo neonatal. Hübner G. ME, Ramírez FR, Nazer HJ. Edit. Universitaria 2005; 551-559

# Caffeine Therapy por Apnea of Prematurity\*

## Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity\*



\* B. Smith; RS Roberts; P.Davis, L Doyle, K J Barrington, A. Ohlsson, A. Solimano y W. Tin., for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Groups.

### REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Dr. Aldo Bancalari Molina  
Profesor Asociado  
Director Programa de Neonatología  
Departamento de Pediatría  
Facultad de Medicina  
Universidad de Concepción

#### Comentario

Las metilxantinas entre las cuales están la aminofilina, la teofilina y la cafeína, son una de las drogas más utilizadas en las Unidades de Neonatología, especialmente en los RN de muy bajo peso (RNMBP) desde hace más de 30 años (3,4). Las metilxantinas son estimulantes respiratorios que reducen la frecuencia de las apneas y facilitan el retiro del ventilador mecánico (4,5). Actúan inhibiendo los receptores de adenosina (6), en circunstancias que se ha demostrado en diferentes modelos animales que la adenosina sería un protector cerebral en condiciones de isquemia e hipoxia (7). Estos fármacos se han usado frecuentemente y en forma generalizada como tratamiento de la apnea del prematuro, basados en estudios con un reducido número de casos, sin una adecuada

evaluación de los riesgos a mediano y largo plazo (4,5). Por este motivo son muy importantes los resultados aportados en los artículos de la Dra. B. Schmidt y cols. Inicialmente publicaron los efectos a corto plazo de la cafeína, específicamente en displasia broncopulmonar (DBP)<sup>(1)</sup> y posteriormente evaluaron los efectos de esta droga en el desarrollo neurosensorial entre los 18 y 21 meses de edad corregida en RNMBP.<sup>(2)</sup>

En el primer trabajo<sup>(1)</sup> se demuestra claramente que la administración de cafeína en los primeros 10 días de vida en 2006 RNMBP, con un peso de nacimiento entre 500 y 1250 gramos, disminuye la incidencia de DBP, definida como la dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad post-menstrual. Las causas de la disminución de la DBP se deberían fundamentalmente a la menor duración de la ventilación mecánica y de la presión continua de distensión (1 semana menos) en los niños tratados con cafeína. El menor uso del soporte respiratorio estaría dado por el efecto estimulante a nivel del centro respiratorio y por el aumento de la contractibilidad diafragmática producida por la administración de cafeína (4,8).

En este estudio se observó también una disminución en la frecuencia del cierre farmacológico y quirúrgico del ductus arterioso persistente en el grupo de neonatos con cafeína. Este hecho pudiera tener relación con la reducción del peso promedio durante las primeras tres semanas en los RN asignados a cafeína respecto del grupo placebo. Por otra parte es conocida la asociación entre ductus y DBP <sup>(9,10)</sup>, lo cual también explicaría en parte la menor frecuencia de DBP en los niños tratados con cafeína. -

La disminución de DBP al usar cafeína, es de singular importancia, puesto que han sido numerosas las estrategias utilizadas para reducir la DBP, con resultados poco concluyentes <sup>(11,12)</sup>

Sin embargo, el primer estudio de Bárbara Smith y colaboradores <sup>(1)</sup> presenta algunos reparos.

1.- En este ensayo clínico se perdió la oportunidad de evaluar la eficacia de la cafeína, al no analizar los episodios de apnea o hipoxemia, teniendo presente que la principal indicación de las xantinas es en la prevención y/o tratamiento de las apneas <sup>(4,5)</sup>.

2.- Otro de los inconvenientes, fue la administración de cafeína en los primeros 10 días de vida, lo cual puede haber significado la omisión de un grupo significativo de RN de extremo bajo peso (menores 1000g), quienes suelen depender por varios días o incluso semanas del ventilador mecánico, siendo este grupo de prematuros los que tienen mayor riesgo de desarrollar DBP y de trastornos neurosensoriales a futuro.

3.- Este estudio pudiese también tener un reparo ético, por haber dejado un grupo numeroso de RNMBP sin los efectos benéficos conocidos y demostrados de la cafeína; como son la disminución de los episodios de apnea y de la reintubación; a pesar que el grupo placebo podía utilizar cualquier manejo no farmacológico para el tratamiento de las apneas.

En el segundo trabajo <sup>(2)</sup>, se realizó el seguimiento de la cohorte incluida en el primer estudio con el objetivo primario de determinar si el tratamiento con cafeína, altera el desarrollo neurosensorial (parálisis cerebral, retraso cognitivo, sordera, ceguera) al 1½ año de edad corregida <sup>(2)</sup>. Los RN tratados con cafeína presentaron un significativo

mejor desarrollo neurosensorial, específicamente menor incidencia de parálisis cerebral y de retraso cognitivo, al ser evaluados a la edad establecida. No obstante el porcentaje de muertes, ceguera y sordera no demostró diferencias; lo mismo que las medidas antropométricas, como peso, talla y circunferencia craneana entre los RN tratados con cafeína y el grupo placebo <sup>(2)</sup>. El mejor resultado neurosensorial, es muy importante y trascendente, porque disipa las dudas acerca de los efectos a largo plazo de la cafeína, especialmente a nivel cerebral, por tratarse de un fármaco, que habitualmente se usa por largos períodos en los RNMBP <sup>(5,13)</sup>. Son conocidos los efectos colaterales o adversos de las metilxantinas, que pudiesen haber tenido un impacto en el desarrollo neurosensorial <sup>(4)</sup>.

El efecto neuroprotector de la cafeína, probablemente está dado por la disminución de los episodios de apnea, tanto en frecuencia como en severidad (que desafortunadamente no se analizaron en este estudio); por la disminución del tiempo de ventilación mecánica y principalmente por la reducción de la DBP, que por sí misma condiciona un deterioro neurosensorial a corto y largo plazo <sup>(14)</sup>. Según los autores el número necesario a tratar (NNT) con cafeína es de 16 RN, para prevenir un resultado adverso a los 18 meses de edad corregida.

Los hallazgos demostrados por Schmidt y cols. sugieren que la administración de cafeína en recién nacidos de extremo y muy bajo peso, es segura y tendría un efecto protector a nivel pulmonar y cerebral. Sin embargo es necesario y prudente contar con nuevos estudios en RNMBP que hayan permanecido por varios días o semanas en ventilación mecánica, para determinar si estos resultados son replicables. Igualmente es importante esperar los resultados neurosensoriales de esta cohorte de niños a los 5 años de vida para dilucidar más claramente los efectos de la cafeína.

En diferentes países, que se usa la aminofilina y teofilina, en vez de la cafeína en la prevención y/o tratamiento de las apneas y en el retiro del ventilador mecánico, sería interesante y necesario determinar, si sus efectos a corto y largo plazo son similares a la cafeína.

## Bibliografía

- 1.- B. Smith; RS Roberts; P.Davis, L Doyle, K J Barrington, A. Ohlsson, A. Solimano y W Tin., for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Groups. Caffeine Therapy por Apnea of Prematurity; N. Engl J Med 2006;354:2112-2121
- 2.- B. Smith; RS Roberts; P.Davis, L Doyle, K J Barrington, A. Ohlsson, A. Solimano y W Tin., for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Groups. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. N. Engl J Med 2007;357:1893-1902
- 3.- Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR, Reported medication use in the neonatal intensive care unit:data from a large nacional data set. Pediatrics 2006; 117:1979-87.
- 4.- Henderson-Smart DJ, Steer P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001; 3.CD000140.
- 5.- Millar D, Schmidt B. Controversias Surrounding xanthine therapy. Semin Neonatol 2004;9:239-244.
- 6.- Fredholm BB. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. Pharmacol Toxicol 1995;76:93-101.
- 7.- Thurston JH, Hauhart RE, Dirgo JA. Aminophylline increases cerebral metabolic rate and decreases anoxic survival in young mice. Science 1978; 201:649-51
- 8.- Supinski GS, Deal EC Jr, Kelsen SG. The effects of caffeine and theophylline on diaphragm contractility. Am Rev Respir Dis 1984;130:429-433
- 9.- Rojas M, González A, Bancalari E, et al. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of chronic lung disease. J. Pediatr 1995;126:605-610
- 10.- Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS: Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin Neonatol 2003;8:63-71
- 11.- Thomas W and Speer CP. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: current status and future prospects. J Perinatol 2007;27:S26-S32
- 12.- Bancalari A. Estrategias de Prevención y Tratamiento en Displasia Broncopulmonar. Rev. Chil. Pediatr 2009; 80:309-322.
- 13.- Bancalari A, Navarro N, Espinoza C, Ojeda S. Uso de Metilxantinas en Recién Nacidos de muy bajo peso. Libro Resúmenes y XLIX Congreso Chileno de Pediatría p. 94, 2009.
14. Anderson P, Doyle LW: Neurodevelopmental Outcome of Bronchopulmonary Dysplasia. Semin Perinatol 2006;30:227-232