

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERIA

Departamento de Neurociencias

# **DETECCIÓN PRENATAL Y SEGUIMIENTO POSTNATAL DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

**M. Ixaso Martí Carrera**

TESIS DOCTORAL

Año 2018



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a Larraitz Arriola su ayuda incondicional en la realización de este trabajo. Sin su ayuda, esta tesis no hubiera sido posible. Como responsable del RACAV y sobre todo como amiga, me ayudó desde el principio con la idea, la organización y la estructura de este trabajo. Eskerrik asko.

A mis directores de tesis, la doctora Maria Belar y mi padre José Félix Martí Massó. Un tándem perfecto, donde María con su experiencia ha sabido conferirle un estilo práctico y clínico a este trabajo y donde mi padre, inmune al desaliento, ha conseguido que por fin lo haya terminado.

Al Departamento de Sanidad y Consumo el Gobierno Vasco, como responsable del RACAV, por haberme permitido utilizar su base de datos para la realización de esta tesis.

A Jose Emparanza e Iratxe Urreta por su inestimable ayuda con la parte estadística.

Al catedrático Juan Etxeberria, por su generosidad y dedicación en la corrección de esta tesis.

A Myriam, Fermín y María, por haber sido mis guías en este laberinto del doctorado.

A mis compañeros de trabajo, primero Susana y Miguel y ahora Oti y Borja. Su apoyo y amistad durante la realización de la tesis y en el día a día hacen que disfrute con lo que hago.

A toda la gente que me ha demostrado en estos momentos difíciles que está ahí y que siempre podré contar con ellos.

A mis amigas, de Zestoa y de Donosti, por su apoyo incondicional en forma de canciones, libros, consejos, cafés o paseos. Y especialmente a Laura, mi médico de guardia permanente.

A mis padres y hermanos, que forman esa gran red de seguridad en la que siempre se puede caer.

Y por fin a Asier, Jone y Olatz. Porque siempre rasco del tiempo que les pertenece y sin preguntar. Y porque siguen estando ahí, dispuestos a apoyarme y a luchar juntos en todos los nuevos retos.



## INDICE DE CONTENIDOS:

<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>13</b>
<b>1. Anomalías congénitas.....</b>	<b>15</b>
a. Definición.....	15
b. Prevalencia e importancia en salud pública.....	17
c. Etiología de las anomalías congénitas.....	18
<b>2. Anomalías Congénitas del Sistema Nervioso Central.....</b>	<b>23</b>
a. Desarrollo cerebral normal y clasificación de las principales ACSNC.....	23
b. Clasificación de las ACSNC.....	32
<b>3. Programa de detección de anomalías congénitas y aneuploidias en las consultas prenatales. Modelo de la Comunidad Autónoma Vasca (CAV).....</b>	<b>66</b>
a. Asistencia preconcepcional.....	66
b. Controles ecográficos.....	67
c. Marcadores bioquímicos.....	68
d. Programa de detección de aneuploidías.....	69
<b>4. Ley del aborto en España.....</b>	<b>71</b>
<b>5. Registros de anomalías congénitas.....</b>	<b>72</b>
a. Registros internacionales.....	72
b. Registros nacionales.....	76
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>79</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>83</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>87</b>
<b>Objetivo principal.....</b>	<b>89</b>
<b>Objetivos secundarios.....</b>	<b>89</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>91</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>93</b>
1. Población a estudio.....	93
2. Variables a estudio.....	94
3. Análisis estadístico.....	97
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>99</b>
<b>1. Casos recogidos.....</b>	<b>101</b>

<b>2. Distribución temporal de las anomalías del SNC.....</b>	<b>102</b>
a. Prevalencia global de las ACSNC y comparación con el registro EUROCAT .....	102
b. Distribución de las ACSNC según tipo de malformación, comparación con EUROCAT	104
c. Distribución temporal con respecto a la recomendación de la toma de ácido fólico ..	109
<b>3. Distribución geográfica de las ACSNC en la CAV .....</b>	<b>110</b>
<b>4. Descripción clínica de las ACSNC.....</b>	<b>120</b>
a. Características del embarazo.....	120
a.2. Número de fetos por embarazo .....	121
b. Riesgo de recurrencia de cada anomalía congénita estudiada .....	122
c. Asociación de las anomalías .....	125
d. Factores de riesgo maternos .....	126
e. Momento del diagnóstico y técnica de detección.....	134
f. Prueba diagnóstica en la que se detecta la ACSNC.....	141
g. Etiología .....	142
<b>5. Actitud ante la detección prenatal.....</b>	<b>150</b>
<b>6. Evolución de los casos nacidos vivos y detectados a nivel prenatal.....</b>	<b>157</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>161</b>
<b>Áreas de mejora .....</b>	<b>186</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>187</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA,,,,,,.....</b>	<b>191</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>211</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de neurulación primaria.....	24
Figura 2. Variaciones internacionales de la prevalencia de los DTN.....	33
Figura 3. Resumen de las principales vías del metabolismo del folato.....	40
Figura 4. Esquema de la vía WNT de la polaridad planar. ....	42
Figura 6. Comparación de las prevalencias anuales de las ACSNC de nuestro registro con respecto al registro EUROCAT. ....	103
Figura 7. Comparación de las prevalencias anuales de las ACSNC en dos periodos.....	104
Figura 8. Distribución del tipo de ANSNC en nuestra muestra.....	104
Figura 9. Distribución de las anomalías del grupo Q04. ....	105
Figura 10. Detalle de las prevalencias de cada ACSNC en nuestro registro durante los periodos 1990-2004 y 2005-2011.....	106
Figura 11. Comparación de prevalencias de cada tipo de ACSNC con respecto al EUROCAT. .	107
Figura 12. Comparación de prevalencias de cada ACSNC en los dos periodos en EUROCAT. ....	108
Figura 13. Comparación de las prevalencias de DTN antes y después del 2001.....	109
Figura 14. Comparación de prevalencias en las tres provincias a lo largo del periodo de estudio. ....	111
Figura 15. Comparación de prevalencias en las tres provincias antes y después del 2005. ....	111
Figura 16. Comparación de prevalencias según su etiología cromosómica en las tres provincias. ....	112
Figura 17. Comparación de las prevalencias de las ASNC aisladas que terminan en IVE en las tres provincias. ....	113
Figura 18. Comparación de la distribución del tipo ACSNC en las tres provincias. No existen diferencias estadísticamente significativas.....	113
Figura 19. Distribución de las prevalencias de ACSNC en los municipios de Gipuzkoa. ....	114
Figura 20. Distribución de las ACSNC encontradas cada año en Orio y Zarauz.....	116
Figura 21. Comparación de prevalencias por tipo de ACSNC en la zona de Zarauz-Orio y del resto de la muestra. ....	116
Figura 22. Distribución de casos de ACSNC por año de nacimiento en los municipios de Azkoitia, Azpeitia y Zumarraga.....	117

Figura 23. Comparación de las prevalencias por tipo de ACSNC entre la zona de Azkotia-Azpeitia-Zumárraga y el resto del registro. ....	117
Figura 24. Distribución de casos de etiología cromosómica por municipios de Gipuzkoa .....	118
Figura 25. Distribución de prevalencias de ACSNC en los municipios de Bizkaia. R.....	118
Figura 26. Distribución de prevalencias de ACSNC en los municipios de Araba. Resultados en casos por 10000 nacimientos. ....	119
Figura 27. Distribución del sexo de los casos registrados en la muestra. ....	120
Figura 28. Detalle de la distribución de sexos según cada ACSNC.....	120
Figura 29. Distribución del número de fetos en cada embarazo. ....	121
Figura 30. Distribución del número de fetos según cada ACSNC.....	121
Figura 31. Porcentajes de recurrencia en cada ACSNC. ....	125
Figura 33. Edad materna para cada tipo de ACSNC.....	127
Figura 34. Variación de la edad materna a lo largo del periodo estudiado.....	127
Figura 35. Porcentaje de casos de etiología cromosómica en nuestra muestra a lo largo de los años.....	128
Figura 36. Comparación de las prevalencias de los casos cromosómicos y no cromosómicos. ....	128
Figura 37. Número de casos de enfermedades maternas recogidos por año.....	129
Figura 38. Distribución de enfermedades maternas previas al embarazo.....	129
Figura 39. Fármacos que tomaban antes del embarazo.....	130
Figura 40. Distribución de las ACSNC en las madres con hipotiroidismo.....	130
Figura 41. Distribución de las ACSNC en las madres con epilepsia. ....	131
Figura 42. Distribución de las ACSNC en las madres con asma. ....	132
Figura 43. Distribución de las ACSNC en las madres que toman fármacos por enfermedades previas al embarazo.....	132
Figura 44. Distribución del momento del diagnóstico de la ACSNC.....	134
Figura 45. Evolución en el momento de detección. ....	134
Figura 46. Momento de detección de cada ACSNC.....	135
Figura 47. Prevalencias de casos diagnosticados en periodos prenatal y postnatal para cada ACSNC.....	136
Figura 48. Media de detección en semanas de gestación de las ASNC aisladas detectadas prenatalmente.....	138
Figura 50. Momento de detección en semanas de gestación para cada ACSNC a lo largo de los años.....	139



Figura 51. Distribución de las pruebas de detección. ....	141
Figura 52. Distribución de la prueba de detección para cada ACSNC.....	141
Figura 53. Distribución de las etiologías en los casos con cariotipo conocido. ....	142
Figura 54. Distribución de las etiologías según la anomalía aparezca aislada o asociada a otras AC.....	143
Figura 55. Distribución de las etiologías en cada ACSNC en los casos de cariotipo conocido..	143
Figura 56. Distribución de las ACSNC en cada tipo de cromosomopatía. ....	149
Figura 57. Prevalencias de los casos nacidos vivos e IVES.....	150
Figura 59. Prevalencias de los casos detectados prenatalmente según evolución.....	151
Figura 60. Gráficas de los posibles factores que influyen con la decisión de seguir con el embarazo.. ....	153
Figura 61. Proporción de casos que terminan en IVE según se conozca o no la etiología. ....	154
Figura 62. Distribución de la evolución de cada ACSNC detectada prenatalmente.. ....	155
Figura 63. Evolución de los casos diagnosticados prenatalmente según sea anomalía aislada o múltiple.....	156
Figura 64. Distribución de las ACSNC en los casos nacidos vivos en Gipuzkoa. ....	157
Figura 65. Evolución de los casos nacidos vivos y con diagnóstico prenatal.....	158
Figura 66. Evolución de los casos con anomalía de cuerpo calloso detectada prenatalmente .....	159

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.Eventos mayores del desarrollo del SNC y edad gestacional en la que se producen. ....	23
Tabla 2.Etiología de la microcefalia. ....	50
Tabla 3.Etiología de la holoprosencefalia.....	59
Tabla 4.Causas de agenesis de cuerpo calloso. ....	64
Tabla 5.Distribución por años de las ASNC. ....	102
Tabla 6. Prevalencia de cada ACSNC por año y 10000 nacimientos.....	105
Tabla 7. Detalle de las prevalencias de cada ASNC en nuestro registro y en EUROCAT.....	107
Tabla 8. Prevalencias anuales por provincias.....	110
Tabla 9. Detalle de las prevalencias en cada municipio de Gipuzkoa. ....	114
Tabla 10. Proporción de anomalías múltiples en cada tipo de ACSNC.....	126
Tabla 11. Tendencias de la prevalencia de cada ASNC según momento de diagnóstico.....	137
Tabla 12- ASNC que han presentado un cambio estadísticamente significativo en el momento de detección a lo largo del estudio.....	140
Tabla 13. Proporción de cada etiología según ACSNC en los casos con cariotipo conocido.....	144
Tabla 14. Detalle de las ACSNC con etiologías conocidas en diferente proporción al resto.....	144

## GLOSARIO ABREVIATURAS

AC:	Anomalías congénitas
ACC:	Agenesia de cuerpo caloso
ACSNC:	Anomalía congénita del Sistema Nervioso Central
AFP:	Alfa-fetoproteína
ASEREMAC:	Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas
BMPs:	Bone Morphogenetic Proteins
cACC:	Agenesia completa de cuerpo caloso
CAV:	Comunidad Autónoma Vasca
CC:	Cuerpo caloso
CI:	Coefficiente intelectual
CIBERER:	Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras
CIE-10:	Clasificación internacional de enfermedades décima revisión
CMV:	Citomegalovirus
CNV:	Variación del número de copias
DS:	Desviación estándar
DTN:	Defectos del tubo neural
ECEMC:	Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas
EEUU:	Estados Unidos
Estudio MRC:	Medical Research Council Vitamin Study
EUROCAT:	European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins
FDA:	Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU. <i>Food and Drug Administration</i>
HCG:	Gonadotropina coriónica humana
ICBDMS:	International Clearinghouse or Birth Defects Monitoring Systems
ICBDSR:	International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research
IVE:	Interrupción voluntaria del embarazo
LCC:	Longitud craneocaudal
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
MACDP:	Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program

MOMS:	Management of Myelomeningocele Study
MTHFR:	Metilentetrahidrofolato reductasa
NBDPN:	National Birth Defect Prevention Network
NBDPS:	National Birth Defects Prevention Study
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	<i>Odds ratio</i>
pACC:	Agnesia parcial de cuerpo calloso
PAPP-A:	Proteína plasmática A asociada al embarazo
RACAV:	Registro de Anomalías Congénitas de la Comunidad Autónoma Vasca
RDCV:	Registro de Defectos Congénitos del Vallés
REDCB:	Registro de Defectos Congénitos de la Ciudad de Barcelona
RM:	Resonancia magnética
RR:	Riesgo relativo
SHH:	Sonic Hedgehog
SNC:	Sistema Nervioso Central
TN:	Translucencia nual
TRA:	Técnicas de reproducción asistida
VDVP:	Válvula de derivación ventriculo-peritoneal

# INTRODUCCIÓN

---



## 1. Anomalías congénitas

### a. Definición

Las anomalías congénitas (AC), defectos de nacimiento o malformaciones congénitas son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como anomalías o defectos del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular que ocurren durante la vida intrauterina y se detectan durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida (1,2).

En el término anomalía congénita en ocasiones se incluyen también los errores congénitos del metabolismo u otras enfermedades genéticas que suponen una patología grave desde el nacimiento, aunque en general utilizamos este término para referirnos a las anomalías estructurales o error en la morfogénesis.

Se han intentado clasificar las AC de diferentes maneras, siendo todavía una de las más usadas la propuesta por Spranger en 1982 y que las clasifica según la fisiopatología (3,4,5). Se describen cuatro tipos de anomalías simples (malformaciones, disrupciones, deformaciones y displasias) y tres categorías de anomalías múltiples (síndrome, secuencia y asociación):

- **Malformaciones:** las malformaciones son aquellas que se producen por alteraciones durante el desarrollo intrínseco del órgano en desarrollo. El error es intrínseco al órgano o parte del órgano en cuestión y no se hubiera desarrollado de ninguna manera correctamente. Ocurren durante el periodo embrionario o de morfogénesis, entre la concepción y la 8ª semana de gestación. Frecuentemente van asociados a anomalías cromosómicas, como el canal atrioventricular en los niños con síndrome de Down o la coartación de aorta en el Síndrome de Turner. También suelen encontrarse en enfermedades monogénicas como la atresia de coanas en el síndrome CHARGE.
- **Deformaciones:** Son estructuras con desarrollo morfológico correcto, pero que por fuerzas mecánicas extrínsecas aparecen alteradas en forma o posición. Se producen fundamentalmente durante el periodo fetal, es decir, entre la 9ª semana y el final de la gestación. Por este mecanismo ocurren, por ejemplo, los pies zambos, la plagiocefalia congénita o la luxación de caderas.

- **Disrupciones:** Se denominan así las alteraciones en órganos o partes del cuerpo que se desarrollaron bien, pero que por mecanismo vascular o mecánico, posteriormente se destruyeron. Un ejemplo puede ser la ausencia de una extremidad por una brida congénita. Al igual que las deformaciones, suelen darse en el periodo fetal. Sin embargo, cuando se producen muy pronto en el embarazo, puede ser muy difícil distinguirlo de una verdadera malformación.
- **Displasias:** Son la consecuencia morfológica de la organización anómala celular en los tejidos (histogénesis). Dado que los tejidos suelen estar representados en diferentes órganos, normalmente suele tener una afectación difusa, como es el caso de las displasias óseas. Suelen afectar a un tejido concreto (displasias óseas) o a una capa germinal (neurofibromatosis).

Esta clasificación nos permite orientarlas desde el punto de vista etiológico: las deformaciones y disrupciones son debidas a anomalías extrínsecas y por tanto no suelen recidivar en futuros embarazos. Por otro lado, tanto las displasias como algunas de las malformaciones pueden ser de etiología genética y podrían repetirse en las siguientes gestaciones. No siempre es tan fácil poder clasificarla en uno de estos apartados y en ocasiones los factores genéticos y ambientales pueden estar relacionados. Por ejemplo, los pies zambos se consideran una deformación, pero puede estar producida por una hipomotilidad fetal secundaria a una enfermedad muscular de origen genético (6).

Las anomalías congénitas se presentan de manera aislada o con múltiples defectos que afectan a uno o varios órganos. Los defectos múltiples pueden estar relacionadas por tener una etiología común (síndrome), tener una fisiopatología única (secuencia) o asociarse con más frecuencia de lo que se esperaría por azar (asociación).

- **Secuencia:** se denomina secuencia a un grupo de AC secundarias todas a una única alteración en el desarrollo: por ejemplo, un recién nacido puede presentar una espina bífida, una hidrocefalia y unos pies zambos. A pesar de presentar tres anomalías en órganos distintos, las tres son consecuencia de la falta de cierre del tubo neural: la anomalía medular impide la circulación correcta del LCR y provoca la hidrocefalia, y la inmovilidad de las extremidades inferiores provocará los pies zambos.
- **Síndrome:** denominamos síndrome a un grupo bien definido de AC mayores y menores producidas por una etiología común. Pueden ser debidas a anomalías cromosómicas (síndrome de Down), enfermedades monogénicas (síndrome de Cornelia de Lange),



síndromes de microdeleción cromosómica (síndrome de Digeorge) o agentes externos como algunos tóxicos, fármacos o infecciones (síndrome alcohólico-fetal).

- **Asociación:** en ocasiones nos encontramos anomalías congénitas múltiples que no tienen una etiología conocida común ni una fisiopatología única conocida, pero que las encontramos asociadas con mayor frecuencia de lo que pudiéramos esperar por azar. En este caso hablamos de asociación. Probablemente en un futuro muchas de las asociaciones acabarán pasando a formar parte del grupo de los síndromes cuando se llegue a determinar su etiología. Una de las más conocidas es la asociación de VACTERL/VATER que asocia defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, fístula traqueo-esofágica y anomalías renales.

Finalmente, las anomalías congénitas también se clasifican como mayores o menores, entendiéndose como anomalías congénitas mayores las que tienen consecuencias médicas, sociales o estéticas considerables para la persona afectada y por lo general requieren una intervención médica o quirúrgica. En cambio, las anomalías congénitas menores, aunque más frecuentes en la población, son alteraciones estructurales que no plantean problemas de salud importantes en el periodo neonatal y suelen tener consecuencias sociales o estéticas limitadas para el individuo afectado; es el caso, por ejemplo, del pliegue palmar único o la clinodactilia (7).

## **b. Prevalencia e importancia en salud pública**

Se estima que hasta un 30% de los embarazos presentan anomalías congénitas, aunque hasta el 80% de estos casos se pierden espontáneamente en las primeras fases del embarazo. En el caso de las AC, existe consenso en utilizar la prevalencia en vez de incidencia, por el número importante de casos que fallecen intraútero antes de nacer. En el cálculo de la prevalencia se utiliza en el numerador los casos nacidos vivos, los casos fallecidos intraútero después de la semana 20 (porque es a partir de esta edad gestacional que están recogidos en la mayoría de los países) y aquellos casos en los que se ha realizado una interrupción voluntaria del embarazo (IVE) por una AC. En el denominador se incluyen el total de nacidos vivos y nacidos muertos. Por tanto, es una prevalencia, porque considera los casos que han existido en un periodo concreto del tiempo, que es el embarazo (8,9).

Se estima que la prevalencia global aproximada de las AC es de 2 a 4 de cada 100 nacimientos. Este dato se extrae de los diferentes registros poblacionales que se han ido creando en diferentes

regiones del mundo (8,9). Esta prevalencia global no ha variado significativamente en los últimos años ni existen grandes diferencias a nivel étnico. Sin embargo, varía la prevalencia individual de cada tipo de malformación según la prevalencia de los factores de riesgo en cada población (10).

De manera más concreta, la prevalencia global de anomalías congénitas en Europa según el registro *European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins* (EUROCAT) entre los años 2003 y 2007, es de 23,95 por 1000 nacimientos. De estos, 3,56 por 1000 son anomalías cromosómicas.

El *Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program* (MACDP), el registro poblacional más antiguo de Estados Unidos, durante los años 1978-2005 detectó una prevalencia de 2,76 casos por cada 100 nacimientos (11).

De las anomalías estructurales, las más frecuentes son las cardíacas (7,32/1000) seguidas de las anomalías de los miembros (3,8 /1000), las urinarias (3,21/1000) y las del SNC (2,54/1000). Un tercio de los casos tienen más de una anomalía.

El 80% de todos los casos nacen vivos, 2% mueren intraútero y 18% son IVEs. Aproximadamente el 2,5% de los nacidos vivos fallecen en la primera semana de vida y el 75% llegará vivo al primer año de vida (5) .

La mortalidad perinatal asociada a AC es de 0,93 /1000 nacimientos, 26% por anomalías cardíacas, 25% por cromosomopatías y 21% por anomalías del SNC (8).

### **c. Etiología de las anomalías congénitas**

Las AC pueden ser secundarias a alteraciones genéticas y a factores ambientales.

Los síndromes genéticos, en donde una alteración genética explica completamente la malformación hallada, son responsables de aproximadamente el 20% de las AC. Pueden ser por anomalías cromosómicas (por ejemplo, síndrome de Down), síndromes de microdelección (síndrome de DiGeorge), mutaciones monogénicas (Síndrome de CHARGE) o defectos de imprinting (Síndrome de Silver-Russel).

Algunas exposiciones ambientales confieren un riesgo muy alto de AC, como el ácido retinoico o la infección por rubeola, aunque, de manera global, estas exposiciones sólo suponen el 5% de las AC.

En la mayoría de los casos no es posible determinar una única causa. Es posible que determinados factores no confieran un riesgo absoluto de malformación pero producidas conjuntamente, puedan provocar la anomalía. Otra hipótesis es que determinados factores ambientales solo confieran riesgo de malformación ante un determinado sustrato genético.

Existen múltiples factores ambientales que se han relacionado con AC: las infecciones maternas (rubeola, CMV...), factores nutricionales (déficit de ácido fólico), enfermedades maternas (diabetes, obesidad), drogas de abuso, fármacos y algunos contaminantes ambientales (pesticidas).

Por ello, la prevención primaria para evitar las AC debe ir dirigida a controlar estos factores ambientales: teniendo en cuenta que el mayor riesgo de malformación se produce en período de morfogénesis, en las primeras semanas de embarazo, es preciso que estas políticas de prevención vayan dirigidas a etapas preconcepcionales, por ejemplo a través de la vacunación universal, la fortificación de alimentos con ácido fólico o el control de sustancias contaminantes. Desafortunadamente, los esfuerzos realizados hasta el momento no han permitido disminuir la prevalencia global de estas anomalías, pero un conocimiento mayor de los factores de riesgo y la puesta en práctica de políticas y prevención globales, podrán en un futuro cambiar estos datos.

### C.1. Edad materna y aneuploidias

El riesgo de muchos de los defectos cromosómicos aumenta en relación con la edad materna, principalmente la trisomía 21, la 18 y la 13. No se ha visto esta relación con anomalías de los cromosomas sexuales ni las triploidias (12).

Un estudio realizado por EUROCAT sobre la prevalencia de aneuploidias entre los años 1990 y 2009, estimó que las prevalencias de la trisomía 21,18 y 13 habían aumentado en este tiempo, principalmente asociado al aumento de la edad materna. En 1990 el 13% de las gestantes eran mayores de 35 años, mientras que en el 2009 subía a 19%. Concretamente en los datos referidos a los registros españoles (Registro del País Vasco y registro de Barcelona), la prevalencia de mujeres gestantes mayores de 35 años entre los años 1990-1999 era del 17.9% y subía a 30.4% en los años 2000-2009. La prevalencia de nacidos vivos con síndrome de Down había permanecido estable en los años, principalmente por las variaciones entre registros en las técnicas de detección y leyes de aborto (13).

## C.2. Técnicas de reproducción asistida y anomalías congénitas

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) representan entre el 1 y el 4% de las gestaciones en países desarrollados (14).

Se ha descrito una mayor incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales en los embarazos conseguidos por TRA, incluyendo el riesgo incrementado de AC, retraso de crecimiento intrauterino, preeclampsia, placenta previa, parto pretérmino, hipertensión, diabetes y mortalidad perinatal (15).

Con respecto a las AC, existen diferencias en los resultados según los estudios. Probablemente esto sea debido al frecuente cambio en las técnicas de tratamiento, el uso de grupos control inadecuados y la falta de uniformidad en los datos recogidos. De manera global parece haber un aumento de casos de AC en los embarazos logrados por TRA con respecto a los concebidos espontáneamente. Un estudio australiano realizado entre los años 1993 y 1997, encontró un riesgo de presentar una AC de 2,4 veces mayor en los embarazos conseguidos por TRA que en los espontáneos. Estas anomalías eran principalmente cromosómicas, musculoesqueléticas, cardiovasculares y urogenitales. No se observó un aumento de las AC del Sistema Nervioso Central (ACSNC)(16). En otros estudios se ha observado mayor riesgo de defectos septales cardíacos, atresia esofágica y labio leporino (17).

Las causas de los defectos congénitos pueden ser intrínsecas (es decir, relacionadas con el problema de infertilidad subyacente) o extrínsecas por efecto de la manipulación en las TRA (“teratogénicas”).

Es probable que los defectos estén relacionados con ciertas causas responsables de los problemas de infertilidad (intrínsecas/genéticas) de la pareja. Se han detectado anomalías cromosómicas en el esperma de los varones infértiles con cariotipo periférico normal, 4.6% en los casos de oligozoospermia y 13.7% en los casos de azoospermia (18). Las anomalías cromosómicas en el padre van asociadas también con mayor frecuencia de anomalías cromosómicas en los embarazos (19,15). Además, hay que tener en cuenta otras causas genéticas también motivo de infertilidad como las translocaciones equilibradas, que pueden transmitirse de forma no equilibrada a la descendencia.

Por otra parte existen diferentes causas que podrían ser aplicables a las propias TRA (“teratogénicas”). Entre ellas, se pueden destacar las siguientes:

1.-En algunas técnicas se realiza una limpieza de todo el cúmulo de células que rodean al ovocito antes de la fecundación y es posible que todo ese complejo sea importante para ciertas actividades del ovocito como, por ejemplo, el mantenimiento de la parada meiótica. Su eliminación podría producir cambios tanto en la progresión de la meiosis (dando lugar a alteraciones cromosómicas) como problemas de “imprinting”.

2.- Con la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) no sólo se introduce el pronúcleo del espermatozoides en el citoplasma del ovocito, sino el acromio y las enzimas digestivas, lo que podría alterar los mecanismos de la homeostasis celular.

3.- Con la inyección intracitoplasmática, se podría producir también una destrucción mecánica del huso mitótico.

4.- Algunos medios de cultivo también podrían estar relacionados con el aumento de AC. En estudios experimentales, se ha asociado cultivos ricos en metionina con anomalías de la metilación.

5.- La duración del tiempo de cultivo de los embriones, puede tener también efectos adversos.

6.- Muchas, si no todas las TRA, utilizan la estimulación ovárica para producir una sobreovulación que actuará sobre ovocitos inmaduros, produciendo hipometilación de muchos genes, que puede dar lugar a diferentes alteraciones cromosómicas y problemas de “imprinting”.

7.- Las TRA, sobre todo las que mantienen más tiempo el embrión sin transferir, podrían dar lugar a alteraciones en la formación de los gametos del futuro hijo.

A la vista de todos los aspectos comentados, y teniendo presente la enorme complejidad de los procesos biológicos que controlan la formación de los gametos, la fecundación y los inicios del desarrollo embrio-fetal, junto con la discordancia de resultados en algunos estudios bien diseñados, muchos autores consideran que las alteraciones observadas en los niños nacidos mediante una TRA no se pueden atribuir a una sola causa sino a un conjunto de causas y circunstancias que es específico para cada caso (20).

De forma general el riesgo aumenta de la siguiente manera:

-defectos no cromosómicos: Riesgo relativo (RR) 1.28, riesgo absoluto 6.5-7% (21).

-defectos cromosómicos de novo: 1.6% respecto al 0.5% de la población general; las anomalías fueron principalmente sexuales y translocaciones autosómicas (22) .

-defectos de imprinting (Sylver-Russell, Beckwith-Wiedemann, Angelman): RR claramente aumentado respecto a la población general; aun así sigue siendo muy bajo, inferior a 1/5000 (23).

## 2. Anomalías Congénitas del Sistema Nervioso Central

### a. Desarrollo cerebral normal y clasificación de las principales ACSNC

El desarrollo del encéfalo humano comienza muy precozmente, alrededor de la tercera o cuarta semana de edad gestacional y continúa, aunque a un ritmo decreciente, hasta la edad adulta. Se diferencian dos eventos mayores. El primer período se inicia con la concepción e incluye los eventos de neurulación, diverticulación, proliferación, migración y diferenciación. Estos eventos son controlados por factores genéticos y epigenéticos (fenómenos no mutacionales pero que varían la expresión de un gen, tales como la metilación y la modificación de histonas) que originan estructuras neurales sensibles a influencias externas. El segundo período es de reorganización, comienza al final de la gestación y continúa después del parto. Este estadio se caracteriza por crecimiento dendrítico y axonal, producción de sinapsis, y cambios en la sensibilidad a neurotransmisores.

En la tabla 1 se describen las diferentes etapas de formación del Sistema Nervioso Central (SNC) y el periodo en las que se producen. Aunque estos periodos se solapan, para su comprensión es mejor entenderlos como periodos secuenciales (24).

**TABLA 1. EVENTOS MAYORES DEL DESARROLLO DEL SNC Y EDAD GESTACIONAL EN LA QUE SE PRODUCEN.**

Modificado de: Martínez Cortes.(25)

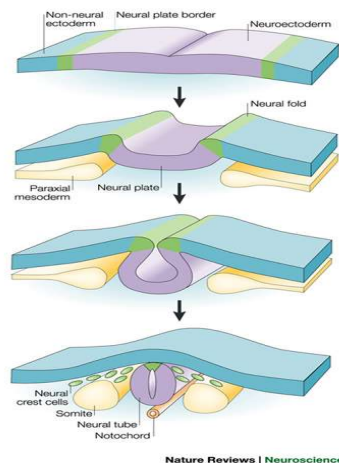
Periodo embrionario	Edad gestacional	Alteración
Neurulación	3-6 semanas de gestación	Anencefalia, encefalocele, mielosquisis, espina bífida
Desarrollo prosencefálico (Diverticulación)	2-3 meses de gestación	Holoprosencefalia, malformación de Dandy-Walker
Proliferación neuronal	3-4 meses de gestación	Microcefalia, megalencefalia
Migración neuronal	3- 5 meses de gestación	Lisencefalia, polimicrogiria, heterotopia
Organización	5 meses de gestación- años postnatal	Displasias corticales menores
Mielinización	Nacimiento- años postnatal	Alteraciones de la mielinización, lesiones destructivas

## a.1. Neurulación

### a.1.1. Desarrollo normal

Se define como el proceso de inducción que ocurre en la parte dorsal del embrión y que resulta en la formación del cerebro y la médula espinal. Se denomina neurulación primaria a la formación del cerebro y médula espinal proximal a la médula espinal lumbar y neurulación secundaria, a la formación de la parte distal de la médula.

La neurulación primaria se inicia con la formación de la notocorda, que ejerce un papel inductor para la formación de la placa y del tubo neural. En este momento el embrión cuenta de tres capas: el endoblasto, mesoblasto y ectoblasto. En el ectoblasto, en su línea medio-dorsal, aproximadamente el día 18 de gestación, se forma un engrosamiento denominado placa neural, primer vestigio del sistema nervioso. Esta placa neural es inducida por los factores folistatina y nogina, producidas por el mesodermo. Al avanzar el desarrollo del embrión, esta placa se deprime originándose el surco neural, que al proseguir la depresión, forma el canal neural y finalmente al unirse los dos bordes de dicho canal se forma el tubo neural (figura 1). Antes de que se cierre el canal neural, de sus bordes se desprenden células que emigran en dirección ventral del cuerpo embrionario formando la denominada cresta. A expensas de estas células se formarán los ganglios raquídeos, simpáticos, parte de las meninges y los melanóforos de la piel.



**FIGURA 1. ESQUEMA DE NEURULACIÓN PRIMARIA.** REPRODUCIDO CON PERMISO DE MACMILLAN PUBLISHERS LTD: [NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE] (LAURA S. GAMMILL & MARIANNE BRONNER-FRASER 4, 795-805), COPYRIGHT (2003)

Al igual que el surco neural crea el eje cráneo-caudal del embrión, con la neurulación se diferencia el eje dorsoventral del tubo neural. Esta especificación se produce a través de factores paracrinos (26). La diferenciación celular en las células ventrales se produce bajo la influencia de la proteína Sonic Hedgehog (SHH), segregada por la notocorda y posteriormente



por las células del tubo neural ventral en diferenciación. Esta proteína induce a las células mediales a convertirse en el suelo del tubo neural o “floor plate”. La actividad de la SHH es concentración dependiente, actuando principalmente en las células que reciben mayor concentración de la misma, gracias a la cual sintetizan factores de transcripción que generan la conversión a neuronas ventrales. Sin embargo, la acción de la proteína SHH no se limita a la formación del tubo neural, ya que mutaciones en este gen se asocian con la holoprosencefalia, malformación secundaria a la no diverticulación del prosencéfalo (siguiente fase del desarrollo del sistema nervioso central).

La polaridad dorsal del tubo neural se establece entre otros, por los factores BMP4 y BMP7. Estas dos proteínas forman parte de la familia de las proteínas morfogenéticas del hueso, o Bone Morphogenetic Proteins (BMPs), una súper familia de proteínas con la capacidad de inducir la formación de hueso nuevo, cartílago y tejido conjuntivo. Al igual que otros ligandos, los BMPs tienen diferente acción según el momento de acción. El BMP4, en el periodo de la gastrulación, favorece la formación de epidermis y es la secreción de folistatina la que favorece la aparición de la placa neural, inhibiendo esta BMP. Más tarde en el desarrollo, estas mismas BMPs, tienen acción inductora promoviendo la formación del techo neural, la “roof plate”, en la médula espinal y diferenciando las células de la cresta neural.

Esto es un ejemplo que ilustra cómo frecuentemente, durante el desarrollo, los factores de crecimiento tienen diferentes acciones. Esta acción depende por una parte de la concentración relativa con respecto a otros factores moduladores y de los receptores expresados en ese momento por las células diana. Un mejor conocimiento del equilibrio de estos factores permitirá a corto plazo conocer mejor la fisiopatología de las ACSNC asociadas a la neurulación, como los defectos del tubo neural.

En este momento de la neurulación, los extremos cefálico y caudal quedan comunicados con la cavidad amniótica por los neuroporos craneal y caudal. El neuroporo craneal se cierra el día 24-25 y el neuroporo caudal el día 27 de gestación. La disrupción de este proceso origina la anencefalia en el caso del neuroporo craneal y de la espina bífida en el caudal, siendo el cuadro más frecuente el mielomeningocele.

El cierre del neuroporo craneal o rostral conduce a la formación del prosencéfalo, cuyo crecimiento desigual genera la formación de un surco entre dos esbozos de vesículas que marca el principio de la diverticulación transversal del prosencéfalo y conduce a la formación del telencéfalo y del diencefalo.

La interacción del tubo neural con el mesodermo circundante da lugar a la formación de la duramadre y el esqueleto axial, es decir, el cráneo y las vértebras.

#### a.1.2. Defectos en la neurulación

Las alteraciones que se producen en el proceso de formación del tubo neural, dan lugar a defectos del cierre del tubo neural (DTN) acompañados a su vez con alteraciones en las coberturas adyacentes como el esqueleto axial, las meninges y la piel. Se describen en orden decreciente de gravedad.

##### *CRANEOAQUISQUISIS*

Es el fallo total de la neurulación. La placa neural no llega a cerrarse, por lo que no hay esqueleto ni cubierta dérmica. Este trastorno se produce a los 20-22 días de gestación. Como la mayoría abortan espontáneamente y solo unos pocos llegan a estadíos fetales tempranos, la incidencia es desconocida.

##### *ANENCEFALIA*

Secundario a la falta de cierre anterior del tubo neural. El tejido neural está presente como una masa desorganizada de neuronas y glía, tejido fibrótico y hemorrágico sin estructuras definidas. Los huesos frontales por encima del arco supraciliar, los huesos parietales y la parte escamosa del hueso occipital están ausentes.

##### *MIELOSQUISIS*

Es la falta del cierre posterior del tubo neural. El defecto ocurre hacia el día 24 de gestación. Se produce una estructura similar a la placa en una porción amplia de la columna vertebral, con tejido neural plano expuesto sin formación de vertebras ni tejido cutáneo. La mayoría de casos no llegan a nacer y el resto quedan catalogados como otros defectos menos severos como el mielo-meningocele.

##### *ENCEFALOCELE*

Es considerado el defecto parcial del cierre del tubo anterior. Sin embargo la patogénesis exacta de este trastorno se desconoce. La lesión ocurre en 80% de los casos en la región occipital, afectando al cerebro derivado del lóbulo occipital y alteraciones disráficas incluyendo el cerebelo y parte superior del mesencéfalo.

### *MIELOMENINGOCELE*

Es el defecto parcial del cierre del neuroporo posterior.

El 80% de las veces es lumbar y refleja el fallo del cierre más distal. Se observa una estructura primitiva de tubo neural, con una parte anterior de tubo conservada, y la región posterior más afecta. El esqueleto está afectado por la parte posterior y hay un tejido dérmico variable cubriendo.

El mielomeningocele y sus variantes representan el ejemplo más frecuente de fallo de neurulación, ya que la mayoría de los niños sobreviven.

### *ESPINA BÍFIDA OCULTA:*

Es el grupo menos grave y menos conocido de los DTN. Suelen existir anomalías esqueléticas de los arcos posteriores vertebrales, en ocasiones se asocia con anomalías medulares como la hidromielia (dilatación del canal central) o diastomatomielia (división de la médula). Frecuentemente se asocian con lipoma y anomalías anorectales.

## **a.2. Diverticulación / clivaje**

### **a.2.1. Desarrollo normal**

El desarrollo del prosencéfalo se realiza bajo la inducción del mesodermo precordial. Esta inducción se da, no sólo con la formación del prosencéfalo, sino también de la cara, de forma que las alteraciones en este periodo, conllevan deformidades a nivel cerebral y facial. El punto de mayor desarrollo ocurre durante el segundo y tercer mes de gestación. La formación del prosencéfalo se realiza en 3 fases: formación, diverticulación y desarrollo de las estructuras medias.

La formación del prosencéfalo empieza al final del primer mes, justo después del cierre del neuroporo anterior. La diverticulación, que se desarrolla entre la quinta y sexta semana de gestación, incluye tres clivajes: una horizontal, que forma las vesículas ópticas y el bulbo olfatorio; otra transversal que separa el telencéfalo del diencefalo, y una sagital, que forma los hemisferios cerebrales.

Poco después de la formación de las vesículas telencefálicas, durante el segundo y tercer mes de gestación, la mitad ventral de la lámina terminalis telencefálica aumenta de grosor y se convierte en la placa comisural, que da origen a la comisura anterior, la comisura del

hipocampo, el cuerpo calloso y el septum pellucidum. El cuerpo calloso, la estructura más importante de las anteriores, se empieza a definir hacia la novena semana de gestación, y está completamente formado para la semana veinte.

### a.2.2. Defectos de la diverticulación

Las anomalías también se pueden dividir según en cuál de las tres fases se produzcan: en la formación del prosencéfalo, la diverticulación o el desarrollo de las estructuras medias.

#### *ANOMALÍAS EN LA FORMACIÓN DEL PROSENCÉFALO*

##### **Aprosencefalia**

Es el trastorno más severo de la formación prosencefálica, que se produce por el fallo en todo el proceso. No se forma ni el telencéfalo ni el diencefalo. Se diferencia de la anencefalia por la presencia de un cráneo bien formado, aunque algo aplanado.

##### **Atelencefalia**

Similar a la aprosencefalia, pero el diencefalo llega a formarse.

#### *ANOMALÍAS EN LA DIVERTICULACIÓN*

##### **Holoprosencefalia**

Se produce por la falta de diverticulación. Cuando fallan las tres diverticulaciones, no se llega a formar ni el telencéfalo ni el diencefalo y se denomina holoprosencefalia. La holotelencefalia es la ausencia de diverticulación sagital, por lo que hay un ventrículo único pero el diencefalo está mejor definido.

#### *ANOMALÍAS EN EL DESARROLLO DE ESTRUCTURAS MEDIAS*

##### **Agenesia del cuerpo calloso**

Se clasifican en completa y parcial, según falte completamente o solo la parte posterior.

##### **Ausencia de septum pellucidum**

La ausencia de septum pellucidum no suele provocar síntomas, pero puede asociarse a asociada a otras malformaciones mayores, como los trastornos de la migración.

### a.3.Proliferación neuronal o “neuronogénesis”

#### A.3.1. DESARROLLO NORMAL

Entre el segundo y cuarto mes de vida intrauterina se produce la proliferación celular, neuronogénesis, en la matriz germinativa periventricular de los ventrículos laterales y tercer ventrículo para las células cerebrales, y en el labio rómbico (4º ventrículo) para las del cerebelo. Todas las neuronas se generan en estas regiones, a excepción de las neuronas que originan la capa granulosa externa cerebelosa, que entran en mitosis durante su migración y las del sistema olfativo que mantienen la posibilidad de regeneración por la persistencia de células troncales indiferenciadas en el epitelio olfatorio. La división inicialmente se produce de manera simétrica, es decir, de una célula madre nacen dos células idénticas e iguales a la primera. A medida que avanza la gestación, las células se dividen de manera asimétrica, dando lugar a una neurona y a otra célula madre, que seguirá dividiéndose.

El número de células generadas en el encéfalo fetal es entre un 30 y un 70% superior al número del adulto. Las células “sobrantes” sobreviven por un período de días a semanas, tras lo cual, de forma espontánea, se inicia una cascada de cambios degenerativos y un proceso fisiológico de muerte celular programada o apoptosis. La mayor parte de la neuronogénesis se produce en la primera mitad de la gestación.

#### α.3.2. Trastorno de la proliferación neuronal

##### *MICROCEFALIA:*

Este término se refiere a procesos heterogéneos muy diversos que conllevan a un resultado final de cerebro pequeño. Hablamos de microcefalia primaria cuando el cerebro no consigue formarse adecuadamente por la acción de anomalías genéticas o ambientales, y de formas secundarias, cuando el cerebro se ha formado correctamente pero posteriormente sufre un daño que altera el crecimiento ulterior. La microcefalia puede ser parte de un síndrome más complejo o ir asociada a otras malformaciones. En el caso de ser aislada, se habla de microcefalia vera. Esta entidad, de herencia autosómica recesiva, a pesar de ser homogénea a nivel clínico, presenta gran heterogeneidad genética.

#### a.4. Migración neuronal

##### a.4.1. Desarrollo normal

Entre el tercer y quinto mes ocurre la migración de las neuronas, guiadas por procesos gliales en base a señales químicas, como las moléculas de adhesión celular y factores de crecimiento neural. La migración se realiza de una manera radial, desde la matriz germinal periventricular hasta la corteza cerebral.

##### a.4.2. Alteraciones en la migración neuronal

Las alteraciones en la migración neuronal se han conocido mejor desde el uso frecuente de la RM cerebral, demostrando la relativa alta frecuencia de estos trastornos:

#### *ESQUIZENCEFALIA*

Cuando una zona restringida de la región germinativa falla, se produce un surco que va desde el ventrículo hasta el borde de la corteza. En las paredes de este surco se encuentran otras anomalías de migración, como polimicrogiria y heterotopias neuronales. Estos surcos suelen estar localizados en la región rolándica y silviana. El pronóstico de estos casos es variable

#### *LISENCEFALIA Y PAQUIGIRIA-LISENCEFALIA*

Tipo I: la corteza cerebral tiene el aspecto de la corteza a las 12 semanas de gestación. No se dibujan los surcos ni las circunvoluciones.

A nivel microscópico, la corteza tiene una capa superficial relativamente pobre en células, otra capa difusa de células piramidales y otras neuronas destinadas a estar en capas más profundas, y una capa interna de neuronas heterotópicas en columnas. Esta disposición indica que la capa superficial que contiene neuronas que deberían estar en capas más profundas, nunca fueron desplazadas por otras en las diferentes migraciones, y que en cambio se quedaron en las columnas de neuronas heterotópicas.

Tipo II: La meninges están engrosadas, y la corteza no guarda ningún tipo de laminación, formando *clusters* de neuronas.

En la paquigira las alteraciones descritas son similares a la de la lisencefalia pero menos marcadas. Se insinúan los surcos corticales, y a nivel microscópico, las anomalías son similares pero menos importantes.

### *POLIMICROGIRIA*

Existen dos variedades de polimicrogiria, distinguibles desde el punto de vista microscópico. Ambas parecen tener diferente patrón temporal y patogénesis.

La variedad no laminada, representa un trastorno de migración neuronal, donde las neuronas más profundas parecen ser heterotópicas, detenidas durante la migración. Es lo que ocurre en la enfermedad de Zellweger y en otros trastornos de migración. En el segundo tipo, en la polimicrogiria se produce por insultos intrauterinos tardíos, hacia la 20-24 semanas de gestación. En estos pacientes, todas las capas corticales están bien formadas, pero en la tercera capa se observan pocas neuronas, secundarias a necrosis laminar.

### *HETEROTOPIAS NEURONALES*

Es la forma menos severa de trastorno de la migración. Se observan neuronas en la sustancia blanca, que no han llegado a migrar hasta la corteza desde el área germinativa neuronal.

Las alteraciones de la migración cortical van frecuentemente asociadas a anomalías del cuerpo calloso o del septum pellucidum. Por un lado porque ambas se producen aproximadamente en el mismo momento en la gestación y segundo porque si existe una alteración en la migración, las neuronas corticales no tendrán las mismas conexiones cortico-corticales. Por eso es frecuente encontrarse asociados a anomalías en la migración neuronal, ausencia o hipoplasia de cuerpo calloso o cavum vergae de septum pellucidum.

#### *a.5. Organización*

Posteriormente toman prioridad la organización y arborización dendrítica, axonogénesis y sinaptogénesis, en la cual las neuronas van estableciendo circuitos neurales de complejidad creciente. Este proceso, además de regulado genéticamente, es sensible a la experiencia, y es la base más importante de la plasticidad del sistema nervioso (neuroplasticidad), referida a los procesos de desarrollo normal, aprendizaje y recuperación de lesiones. Las conexiones sinápticas pueden ser más rígidas, con un cableado “duro” como en las neuronas que controlan funciones autonómicas, como respiración o ritmo cardíaco, en que se requieren conexiones muy precisas, y este proceso está fundamentalmente bajo control genético. Los axones que se originan en la retina están programados para llegar a la corteza visual del cerebro, pero las conexiones locales específicas dependen de señales provenientes del ambiente. En las áreas de asociación, las conexiones son más flexibles, pudiendo ser modificadas hasta la edad adulta.

## **b. Clasificación de las ACSNC**

### **b.1. Defectos del tubo neural**

Los defectos del tubo neural (DTN) son el segundo grupo más frecuente de AC graves, después de los defectos cardiacos, con una prevalencia de 0,5-2 por cada 1000 embarazos (8). En el caso de la ausencia de cierre completo se denomina craneorraquíscisis, la ausencia de cierre del neuroporo anterior da lugar a la anencefalia y la ausencia de cierre del neuroporo posterior se denomina espina bífida. Dentro de este último grupo se encuentran el mielomeningocele, el meningocele y lipomeningocele. Además, se incluyen dentro de los DTN el encefalocele, en el que existe una protrusión de tejido neural a nivel craneal, aunque la patogenia y la epidemiología de este trastorno es diferente a la del resto de DTN. De manera general podemos considerar que la mayoría se dividen en partes iguales entre la anencefalia y la espina bífida. En este último grupo, aproximadamente el 90% corresponden a mielomeningoceles. A pesar de que el encefalocele se recoja en este grupo, tiene una epidemiología y factores de riesgo diferentes, por lo que será tratado de manera separada. A partir de este momento, al hablar de DTN estaremos refiriéndonos a la anencefalia y la espina bífida.

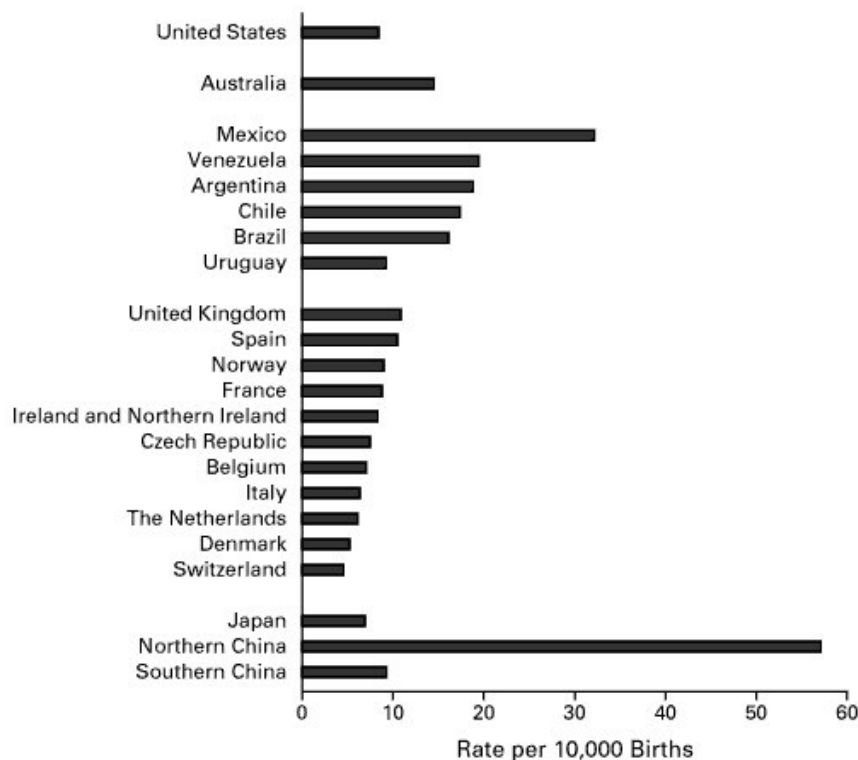
Las primeras descripciones de DTN se recogen en el antiguo Egipto, donde ya se describieron casos de anencefalia o espina bífida. En 1949 Record y MacKweon describen la gran variabilidad epidemiológica en cuanto a prevalencia según geografía, estatus social, orden del niño en la fratria o la preponderancia en mujeres de la anencefalia (27). En 1971 Carter en otro estudio epidemiológico, también apuntaba a un origen multifactorial y hoy en día los avances más recientes siguen apoyando una predisposición multigénica asociada a factores ambientales, como la diabetes materna o el folato (28,29).

#### **b.1.1. Epidemiología**

Existen múltiples trabajos en los que se estudia el riesgo de tener un embarazo con un DTN asociado a factores ambientales y demográficos. Se observan diferencias importantes en la prevalencia según las poblaciones y años (figura 2). Esta variabilidad sugiere la combinación de efectos ambientales y genéticos en su etiopatogenia. Además, el que estos defectos fueran más prevalentes en algunas áreas geográficas grandes, llevó a pensar que los efectos ambientales



debían ser comunes a una parte amplia de aquellas poblaciones. Los primeros estudios demostraban mayores índices en poblaciones con bajo nivel socio económico, por lo que pronto se centró la atención en algunos nutrientes (30).



**FIGURA 2. VARIACIONES INTERNACIONALES DE LA PREVALENCIA DE LOS DTN.** SE REPRESENTA EL NOMBRE DEL PAÍS (LA ZONA REGISTRADA): EEUU (ATLANTA Y HAWAII), AUSTRALIA (VICTORIA Y PARTE SUR DE AUSTRALIA), REINO UNIDO (GLASGOW Y NORTH THAMES), ESPAÑA(PAÍS VASCO), NORUEGA, FRANCIA (PARIS, STRASBOURG, BOUCHES-DU-RHONE Y REGISTRO CENTRAL DE FRANCIA), IRLANDA E IRLANDA DEL NORTE (DUBLIN AND BELFAST), REPUBLICA CHECA, BÉLGICA (HAINAUT Y NAMUR), ITALIA (CAMPANIA, EMILIA-ROMAGNA Y TOSCANA), HOLANDA (NORTE), DINAMARCA (ODENSE), SUIZA, NORTE Y SUR DE CHINA. LOS DATOS DE MÉJICO, SUDAMÉRICA Y JAPÓN SE HAN EXTRAIDO DE REGISTROS HOSPITALARIOS. LOS DEMÁS, ESTÁN RECOGIDOS DEL REGISTRO EUROCAT.

Reproducido con permiso de Botto y cols. Neural-tube defects. NEJM 341(20), 1509-1519. Copyright Massachusetts Medical Society

### ÁCIDO FÓLICO:

La posible relación entre la deficiencia de folato y las anomalías congénitas es conocida desde los años 60, cuando se describió el efecto teratógeno de algunos antagonistas del folato en las ratas (31). Además, se habían descrito algunos casos aislados de embarazos con defectos del tubo neural en gestantes que tomaban fármacos antagonistas del folato y los valores de folato en las madres con niños con ACSNC eran algo más bajos que el del resto de las madres (32). En

1976, Smithells y colaboradores estudiaron los niveles de vitaminas en las madres de una región de Inglaterra durante el primer trimestre de embarazo y detectaron concentraciones significativamente más bajas de vitamina C y folato en aquellas con gestaciones con ACSNC (33). Por eso propusieron un ensayo con un complemento multivitamínico conteniendo estas tres vitaminas para mujeres con alto riesgo de sufrir un DTN, por embarazo anterior afecto. Sin embargo, el comité de ética del momento no permitió realizar la randomización, por lo que los resultados de dicho estudio no fueron aceptados universalmente (34). Posteriormente, en 1991, se realizó el estudio Medical Research Council Vitamin Study (estudio MRC), doble ciego, randomizado, administrando folato a dosis de 4 mg/ día, un complejo multivitamínico sin ácido fólico o placebo en periodo periconcepcional a 1987 mujeres con antecedentes de otra gestación con un DTN. En este estudio se objetivó una disminución del riesgo del 72% en el grupo tratado con folato en comparación con el grupo de las otras vitaminas y el placebo (35). Posteriormente un nuevo ensayo, éste con ácido fólico a dosis de 0,8mg al día administrado periconcepcionalmente disminuía el riesgo de DTN en el primer embarazo, hallazgo muy importante, ya que el 95% de los DTN son esporádicos (36). Además, otro estudio realizado en China, demostró que una dosis de 0,4mg también resultaba protectora. En este estudio se objetivó una reducción del 40 al 70% de los DTN según las áreas geográficas (37).

Tras estos tres últimos estudios, múltiples países recomendaron el consumo de ácido fólico a las mujeres que estuvieran planeando un embarazo. Se recomendaron dosis de 0,4mg al día desde un mes antes de la concepción. A aquellas con antecedentes de DTN se les recomendaba 4mg al día. Sin embargo, a pesar de extenderse esta medida en múltiples países, entre ellos muchos europeos, no se consiguió disminuir la prevalencia de DTN en la década siguiente a la publicación del estudio.

Son muchos los factores que pueden explicar el fracaso de una medida que inicialmente parecía fácil de implementar. A pesar de que en 1992 comenzaron las campañas de concienciación en la población, 5 años después se realizó un estudio en Estados Unidos (EEUU) donde se constató que solo el 32 % de las mujeres estaba tomando diariamente el ácido fólico, que sólo el 10% sabían que prevenía algunas anomalías congénitas y que sólo el 6% sabían que había que tomarlo antes de quedarse embarazadas. Además, hasta el 50% de los embarazos en EEUU no están programados. Un estudio realizado en mujeres de una maternidad en Barcelona en el 2000, el 50% conocía que se recomendaba el ácido fólico durante la gestación, y sólo el 7% lo había tomado preconcepcionalmente (38,39). Como consecuencia de todo esto, en 1996 la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA del inglés *Food and Drug Administration*) decidió fortificar la harina de trigo con 140mg de ácido fólico por cada 100gr de

harina. A partir de 1998 todas las harinas del mercado debían contener estas dosis. Con ello se esperaba conseguir una ingesta media diaria de ácido fólico en 0,1mg. Desde este primer país, otros muchos han tomado la misma decisión y en 2008 eran ya 67 países en todo el mundo los que fortificaban los alimentos. Desde la fortificación universal con ácido fólico, la prevalencia de DTN ha descendido entre el 25 y 75% en diferentes regiones de EEUU, Canadá y Chile (40,41).

Sin embargo, ninguno de los países de la Unión Europea tiene hoy en día políticas de fortificación universal de alimentos. Estos países argumentan el riesgo que puede suponer el aumento generalizado de los niveles de ácido fólico en la población. Concretamente, en el déficit de vitamina B12, los niveles altos de ácido fólico pueden enmascarar la anemia y empeorar los síntomas neurológicos de esta carencia. Además, aunque algunos estudios han demostrado que los suplementos de ácido fólico pueden disminuir la prevalencia de algunos tipos de cáncer, otros estudios postulan que pueden favorecer la progresión tumoral de lesiones preneoplásicas. Por último, tampoco se conoce cuál es el efecto que puede tener sobre la metilación del DNA (41). Por todos estos motivos, a pesar de que el ácido fólico se considera seguro, no se recomiendan dosis más altas de 1mg al día. Hay un estudio reciente en el que se relaciona la toma de dosis altas mayores de 1mg al día preconcepcionalmente con disminución del coeficiente intelectual de los niños a los 5 años (42). Cuando se ha estudiado de manera específica en países con fortificación universal, no se han podido demostrar ninguno de estos efectos adversos en la población general (43).

Tampoco está clara cuál es la dosis mínima eficaz. Las dosis establecidas vienen de los ensayos iniciales previamente citados, pero no se conoce si estas dosis deberían ser variables según los niveles de folato de la población diana o la sensibilidad de cada población a la misma dosis de folato. Hay diferentes estudios que demuestran que el efecto protector es mayor a dosis más altas (44). Esto ha llevado a que algunos países como Canadá, recientemente hayan aumentado la dosis recomendada de ácido fólico a 5mg/día. Esta recomendación no es globalmente aceptada, por las recomendaciones anteriormente citadas de no sobrepasar la dosis de 1mg/día.

En Europa, la prevalencia de los DTN no ha variado entre los años 1981 y 2011, tras 10 años de medidas de promoción de la salud y aconsejando la toma voluntaria de ácido fólico a las mujeres con intención de quedarse embarazadas (45). La prevalencia común de los DTN de origen no cromosómico fue de 9,1 por 10000 nacidos vivos en 1991, similar a la del 2011. Separando por espina bífida o anencefalia, tampoco se observaron diferencias.

En el País Vasco, las primeras recomendaciones para el consumo de ácido fólico fueron las que se dieron a través del Ministerio de Sanidad y Consumo en el 2001. La recomendación era la

misma que la realizada en otros países: toma desde 1 mes antes de la concepción de 0,4mg de suplemento de ácido fólico diario o de 4mg si había antecedentes de DTN. En el 2003 estas recomendaciones se reactualizaron, haciendo hincapié en que debían difundirse para su implementación (46).

En una encuesta realizada en la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) en el 2009 entre mujeres gestantes, sólo el 48% de las mujeres había tomado el ácido fólico antes de la gestación y la mitad de las que no lo habían tomado desconocían esta recomendación. Se detectaron menores tasas de suplementación en las mujeres más jóvenes, con bajo nivel de estudios e inmigrantes. Además, aproximadamente el 29% de los embarazos en el País Vasco no son planificados (47).

A pesar de la evidencia de que el déficit de folato es un factor de riesgo para los DTN, no se puede considerar este grupo de trastornos como secundarios a un déficit vitamínico. La mayor parte de las mujeres embarazadas que han tenido un DTN tenían valores normales de folato. El déficit de folato aislado en el ratón no produce DTN, sino un crecimiento intrauterino retardado. Pero los ratones con mutaciones *plotch* (*Pax3*) y *Shmt* knockout no presentan DTN si no hay además un déficit de folato. Por lo tanto, se considera que el déficit de folato solo sería un factor de riesgo para aquellas mujeres genéticamente predisuestas (28).

Hay pocos estudios que hayan analizado cómo actúa el ácido fólico en la prevención de los DTN. El folato actúa en la vía del metabolismo de un carbono. Esta vía, incluye las vías de folato, metionina y colina y actúa a diferentes niveles: proporciona pirimidinas y purinas para la producción de DNA durante la proliferación celular; dona grupos metilo a las macromoléculas como DNA, proteínas o lípidos. Esto es necesario para la proliferación celular que se considera primordial para la neurulación. Otro de los mecanismos por los que podría actuar, es por la metilación del DNA e histonas necesario para la expresión epigenética.

Es posible además, que haya formas de DTN resistentes al folato, como ocurre en algunos modelos en el ratón, como el *Grhl3* (*curly tail mutant*) en el que el ácido fólico no es efectivo. En este modelo, se ha probado el inositol, consiguiendo disminuir los casos de DTN. Por eso se ha comenzado un estudio en el reino Unido, con esta molécula.

#### *NIVEL SOCIOECONÓMICO Y CULTURAL MATERNO:*

A pesar de que los estudios son muy diferentes desde el punto de vista metodológico, desde los años 70 se ha relacionado el bajo nivel socioeconómico y pobre educación con un riesgo elevado de DTN. Esta relación, en parte, ha sido achacada al menor conocimiento de los beneficios del ácido fólico periconcepcional, y por tanto de la ingesta de ácido fólico. El riesgo asociado se

estima entre 1,8-2,3 veces mayor para las mujeres que no llegan a superar la educación básica secundaria (48) .

Estudios más recientes, realizados ya tras la fortificación generalizada con folato de los alimentos, siguen encontrando una relación estadísticamente significativa entre niveles más bajos de educación en las madres con embarazos con DTN comparada con aquellas con estudios superiores dentro del mismo vecindario (49,50). No está claro por qué persisten estas diferencias. En algunos de estos estudios, las madres con nivel educacional más alto toman también más ácido fólico periconcepcional. Además, no se descarta que entre los grupos de mayor nivel sociocultural, los embarazos hayan estado controlados desde etapas más precoces y aquellos con anomalías hayan optado por una interrupción precoz del embarazo y por lo tanto, en estudios retrospectivos, se pierdan algunos de estos casos.

Otros estudios no han encontrado esta asociación o no son concluyentes. Parece que el efecto del bajo nivel socioeconómico es más importante en áreas con altas prevalencias de DTN que en aquellas con bajas prevalencias. Esto podría explicarse porque en aquellos con altas prevalencias, exista algún teratógeno al que sean más vulnerables las clases sociales más bajas. Los estudios no han podido ser más concluyentes (51,52).

#### *EDAD DE LA MADRE:*

En un meta-análisis realizado en Chile, con publicaciones de entre 1966 y 2000, tras analizar 33 artículos, se encontró una posible asociación entre edad materna y DTN, siendo mayor el efecto para la espina bífida que para la anencefalia. Esta asociación se veía principalmente a partir de los 40 años. Además, en el caso de la espina bífida, también parecía haber un riesgo en las madres menores de 19 años. En este meta-análisis no se descartaron los DTN asociados a cromosomopatías, y por tanto puede haber conferido mayor importancia al efecto de la edad (53). Algún artículo también encuentra relación entre el orden en la fratria y mayor riesgo de espina bífida.

#### *RAZA:*

En EEUU los estudios encuentran prevalencias más altas en los blancos hispanos que entre los blancos no hispanos y los negros no hispanos. En este último grupo es donde la prevalencia es menor. A pesar de que la prevalencia ha disminuido en todos los grupos tras la fortificación, estas diferencias siguen observándose (54,55). También se han descrito mayores tasas en nativos en Canadá, o en la región de Shanxi en China comparando con el sur del país.

A pesar de estas diferencias entre razas y poblaciones, queda por determinar si son secundarias a factores genéticos o dietéticos. Existen varios estudios en la población Shanxi en la que se encuentra mayor prevalencia de polimorfismos en genes asociados a la vía del folato, y por otro lado, también hay estudios que demuestran las diferencias dietéticas que existen entre diferentes etnias (56,57).

#### *HIPERTERMIA DURANTE EL EMBARAZO:*

Varios estudios relacionan la hipertermia durante el primer trimestre de embarazo y la utilización del paracetamol con un mayor riesgo de DTN y un meta-análisis corroboró esta relación positiva entre presentar fiebre en el primer trimestre del embarazo y los DTN, con un odds ratio de 1,92 (58). Sin embargo, la asociación con el uso de paracetamol es menos clara, ya que en otros estudios se ha descartado su asociación con las AC e incluso en algún artículo incluso le confieren un efecto protector frente algunas, entre ellas la anencefalia y la craneorraquíscisis (59,60).

En estudios con animales se ha comprobado que el tubo neural es muy sensible al calor. El aumento de temperatura afecta a la proliferación celular, migración y diferenciación y el aumento de temperatura al principio del embarazo en animales provoca espina bífida (61).

#### *PROFESIÓN DE LOS PADRES:*

Se han analizado en diferentes estudios la relación entre las profesiones de los padres y los defectos del tubo neural. Estos trabajos son complicados de interpretar, ya que o bien los grupos son muy pequeños y por tanto pueden fallar en encontrar asociaciones con efecto moderado, o bien los grupos son amplios y se pueden perder diferencias por homogenizar demasiado los grupos. Además, en ocasiones es difícil separar el efecto de la profesión y de otros factores como el nivel socioeconómico o cultural.

En un estudio de casos controles realizado entre 1997 y 2003 en EEUU utilizando el National Birth Defects Prevention Study ( NBDPS) y que analizaba la relación entre la profesión materna y las diferentes AC, se encontró una asociación positiva entre los DTN y las trabajadoras en empresas químicas o de fabricación de semiconductores con una *odds ratio* (OR) de 2,9. También se detectó una relación estadísticamente significativa entre las que trabajan en electrónica y ser granjera y el encefalocele con una OR de 6,89 y 4,26 respectivamente (62).

El mismo grupo no detectó relación entre los DTN y la profesión paterna (63).

Previamente, diferentes estudios habían encontrado relación positiva entre la aparición de DTN y algunas profesiones paternas, entre ellas la agricultura o profesiones relacionadas con animales o las relacionadas con utilización de disolventes (64,65).

#### *FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO:*

A pesar de conocer múltiples sustancias que pueden provocar defectos del tubo neural en ratones, son pocas las sustancias que se han relacionado definitivamente con el aumento del riesgo de DTN. Entre ellas, quizás la más importante es el ácido valproico. Este antiepiléptico aumenta el riesgo de presentar espina bífida en 10 veces. A pesar de poder tener cierto efecto en la vía del folato, parece que esta sustancia es un potente inhibidor de la enzima histona deacetilasa, afectando al equilibrio en la acetilación de las proteínas (66,67).

Otro agente que aumenta claramente el riesgo de DTN es la fumonisina. Este antifúngico fue el responsable de doblar la prevalencia de DTN en la frontera de México y Texas a principios de los 90. Este teratógeno afecta al metabolismo de los esfingolípidos y afecta a la expresión genética (68).

#### *OTROS:*

Otros factores ambientales relacionados son la diabetes materna y el aporte alto de glucosa (69), así como la obesidad materna.

Recientemente, se han descrito algunos polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y la obesidad que parecen tener mayor susceptibilidad a desarrollar espina bífida (70).

En resumen, existen múltiples trabajos donde se describen diferentes factores de riesgo ambientales que aumentan la prevalencia de DTN en los embarazos. Sin embargo, en ocasiones los trabajos son contradictorios y un mismo factor en algunos trabajos parece de riesgo y en otro protector. Esto puede ser, en parte, por las diferencias metodológicas de los estudios, pero también puede ser por la diferente susceptibilidad genética de cada población, o incluso de cada anomalía, a los diferentes posibles teratógenos.

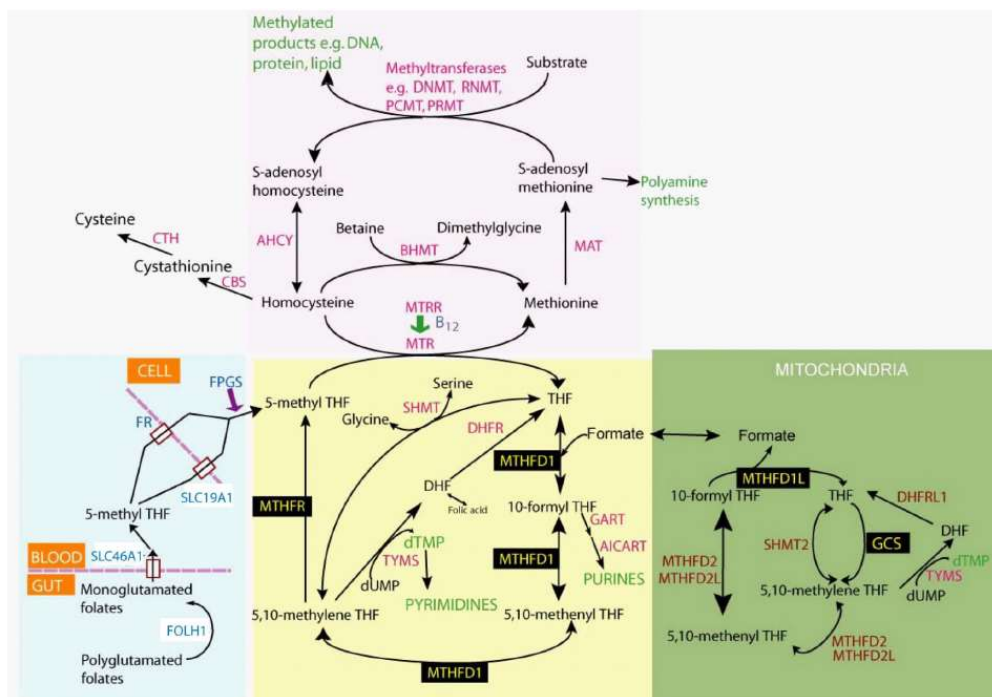
#### **b.1.2. Genética**

Tanto factores genéticos como no genéticos se han asociado con la etiología del NTD, aunque aproximadamente 70% de la variabilidad de la prevalencia parece relacionada con factores genéticos. La importancia del factor genético viene apoyada por el aumento de riesgo de

recurrencia de los hermanos (de 2-5% comparado con 0,1% en la población general) y riesgo del 10% si hay dos casos previos. Sin embargo, no existen grandes familias con múltiples casos, y además, la prevalencia mundial va más a favor de factores oligénicos o multigénicos asociados a otros factores.

La revolución genómica ha permitido dos avances en los últimos años: por un lado evaluar genes candidatos, y por otro crear múltiples modelos de ratón con DTN.

Los estudios con técnicas de secuenciación masiva hasta ahora han apuntado a genes de dos diferentes vías: la vía del folato y la vía de polaridad planar de la célula (*Planar cell polarity*) (28).



**FIGURA 3. RESUMEN DE LAS PRINCIPALES VÍAS DEL METABOLISMO DEL FOLATO.** EN AZUL, EL PROCESAMIENTO DEL FOLATO EN EL TRACTO DIGESTIVO. EN AMARILLO, LA TRANSFERENCIA DE LOS GRUPOS DE UN CARBONO ENTRE EL FOLATO PARA LA SÍNTESIS DE PIRIMIDINAS Y PURINAS. EN ROSA, LA REACCIÓN DE METILACIÓN PARA CREAR EL SAM, GRUPO DONANTE METILO UNIVERSAL. EN VERDE LAS REACCIONES INTRAMITONCONDRIALES. AQUELLAS ENZIMAS EN LAS QUE SE HAN ENCONTRADO MUTACIONES IMPLICADAS EN LOS DTN HUMANOS, ESTÁN INCLUIDAS EN CAJAS NEGRAS

REPRODUCIDO DE LANCET NEUROLOGY . ANDREW J. COPP, PHILIP STANIER, AND NICHOLAS D. E. GREENE. NEURAL TUBE DEFECTS – RECENT ADVANCES, UNSOLVED QUESTIONS AND CONTROVERSIES, PAG 799, COPYRIGHT (2013) CON PERMISO DE ELSEVIER

### GENES RELACIONADOS CON EL FOLATO:

Dado el efecto protector que tiene el folato, no es de extrañar que esta vía haya sido la más estudiada a nivel genético. Además, en algunos estudios se han objetivado niveles altos de homocisteína y de ácido metil-malónico en madres con embarazos de DTN (71,72) . Estos dos compuestos son marcadores de anomalías en la vía del folato. El ácido fólico está relacionado



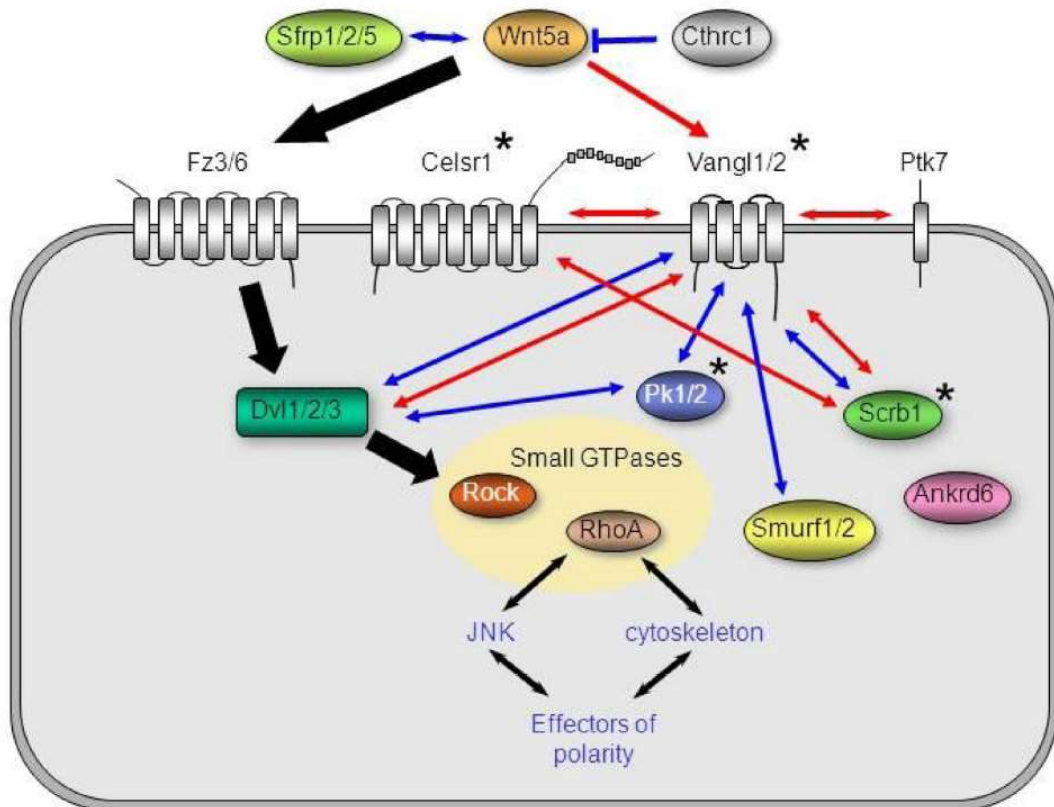
con el metabolismo de un carbono (*Folate one carbon metabolism*) (Figura 3). El gen que en más ocasiones ha podido asociarse a riesgo de DTN es el metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) que da lugar a una enzima citoplasmática que genera 5-metil tetrahidrofolato para remetilación de la homocisteína. Un polimorfismo en este gen, el C677T (rs 180113) es el que presenta un riesgo más robusto, asociándose aproximadamente con un riesgo 1,8 veces mayor de DTN, aunque solo ha podido asociarse en poblaciones no hispanas y principalmente en población irlandesa. Este polimorfismo se encuentra tanto en las madres como en los casos (73). Sin embargo, los modelos de ratón en los que existe una ausencia completa de esta enzima, no presentan un cuadro de DTN, incluso en un ambiente de déficit de folato (74).

En una catalasa de la misma vía (MTHFD1), el polimorfismo R653Q (rs 2236225) también ha sido asociado a mayor riesgo en las poblaciones irlandesa e italiana, pero no en la holandesa ni británica (75). Esta catalasa está implicada en la síntesis de purinas.

Se han estudiado otros genes de las enzimas implicadas en la metilación o transulfuración de la homocisteína, como el MTR, MTRR, BHMT, pero no se han encontrado asociaciones claras y la mayoría no han podido ser replicadas.

Recientemente, enzimas que actúan en la vía mitocondrial del metabolismo de un carbono han sido asociadas con DTN. Un polimorfismo intrónico en el gen MTHFD1L (gen de la enzima mitocondrial 10-formil-THF-sintetasa) se asocia con mayor riesgo de DTN, y mutaciones “*missense*” en otros dos genes asociados a la escisión de la glicina, AMT y GLDC solo se han detectado en casos afectados y en ningún control sano.

Todos estos hallazgos hacen postular que estas variantes hacen que la vía del folato sea menos eficaz. En los modelos animales, sólo el ratón knockout para la variante mitocondrial MTHFD1L produce un defecto del tubo neural, mientras que las líneas de ratón con mutaciones en MTHFR y MTHFD1 no los producen.



**FIGURA 4. ESQUEMA DE LA VÍA WNT DE LA POLARIDAD PLANAR.** LAS FLECHAS NEGRAS REPRESENTAN LA VÍA NECESARIA PARA A POLARIDAD PLANAR, Y EL RESTO DE FLECHAS INDICAN INTERACCIONES CONOCIDAS. LOS GENES MARCADOS CON ASTERISCOS SON AQUELLOS EN LOS QUE SE HAN DETECTADO MUTACIONES RELACIONADAS CON DTN EN EL HUMANO.

REPRODUCIDO DE LANCET NEUROLOGY .ANDREW J. COPP, PHILIP STANIER, AND NICHOLAS D. E. GREENE. NEURAL TUBE DEFECTS – RECENT ADVANCES, UNSOLVED QUESTIONS AND CONTROVERSIES, PAG 799, COPYRIGHT( 2013) CON PERMISO DE ELSEVIER

La relación de diferentes mutaciones en la vía WNT de polaridad celular en plano (*planar cell polarity*) encontradas en modelos de ratón, han llamado la atención sobre esta vía en la etiología de los DTN en mamíferos (Figura 4).

Esta vía es importante para la polaridad celular, que es necesaria para la disposición de las células en la neurulación.

En los ratones, mutaciones en los genes Vangl2, Celres1, Pk7, Fzd 3/6 y Dvl1 2/2 y Scribd se asocian a la forma más severa de defecto neural, la craneorraquisquis. Posteriormente, en el humano, se han ido detectando más y más mutaciones *missense* en genes de esta vía en pacientes con diferentes DTN (76,77). En muchas ocasiones los padres sanos de estos casos presentaban también esta mutación.

Además, las mutaciones que en humanos dan lugar a un fenotipo concreto no tienen la misma repercusión en los modelos de ratón. Por ejemplo, el gen VANGL2 se ha asociado tanto a DTN en

humanos como en ratones, pero se han encontrado las mutaciones humanas en el ratón, sin que produzcan anomalías en estos. Sólo las mutaciones de CLESR1 y SCRIB asocian tanto en humanos como en ratón el mismo genotipo (craneorraquisquisis). Muchas de las mutaciones encontradas pueden producir fenotipos diferentes, por lo que esto apoya una vez más la teoría multigénica, en el que probablemente faltan por descubrir cuáles son los otros genes que interactúan favoreciendo uno u otro fenotipo.

### b.1.3. Diagnóstico, clínica y pronóstico a largo plazo

La detección prenatal de los DTN inicialmente se hacía con la determinación de alfafetoproteína en LA y sangre materna. Las técnicas de ecografía prenatal han mejorado mucho y hoy en día es el método de detección más fiable con una sensibilidad de 97% y especificidad cercana al 100% (78).

Existe una gran variedad de tipos de DTN con gravedad muy variable. En el grupo más severo se encuentran las lesiones abiertas cerebrales, como la anencefalia y craneorraquisquisis, que invariablemente conllevan a la muerte.

La espina bífida abierta suele ser compatible con la vida aunque el grado de discapacidad va asociado con el nivel en el que se produce. Produce una debilidad e hipo-anestesia por debajo de la lesión medular. En las formas más altas, suele asociarse a una malformación Arnold-Chiari tipo 2 con hidrocefalia que suele requerir una válvula de derivación ventrículo-peritoneal (VDVP).

Otras anomalías asociadas son las anomalías articulares de extremidades inferiores secundarias a la inmovilización, los trastornos genitourinarios como la vejiga neurógena y los problemas gastrointestinales.

Existe consenso en cuanto a que a nivel más alto, el grado de discapacidad y morbimortalidad es mayor, siendo el nivel sensitivo neurológico el que mejor se relaciona con el pronóstico (79).

Existe una cohorte inglesa de 117 pacientes de niños con espina bífida abierta, nacidos consecutivamente desde 1963 e intervenidos en las primeras 48 horas de vida. Se ha estudiado la mortalidad, grado de discapacidad y complicaciones a los 40 e incluso 50 años de seguimiento según el nivel de la espina bífida. La mortalidad a los 40 años era del 60%, siendo aproximadamente la mitad en los primeros 5 años de vida. De estos, el 32% fueron muertes súbitas, siendo secundarias a epilepsia, embolia pulmonar, hidrocefalia brusca y fallo renal. Además, la supervivencia estaba relacionada con el nivel del defecto neural. Aquellos con un

nivel sensitivo inferior a L3 (no sentir por debajo de la rodilla), 60% sobrevivían, en aquellos con lesión entre L3 y T11, la supervivencia era de 41% y solo del 17% en los casos con anestesia por debajo del ombligo (nivel superior a T11). El aumento de mortalidad en los que presentaban una lesión más alta, estaba relacionada al aumento de mortalidad por causa renal.

Con respecto al grado de discapacidad, en el grupo con lesión por debajo de L3 un 30% precisaban silla de ruedas para desplazamientos, solo el 10% tenía un coeficiente intelectual <80, y un 70% llevaban una vida totalmente independiente. En aquellos con lesión por encima de T11, todos presentaban una discapacidad severa, con necesidad de silla de ruedas, y coeficiente intelectual (CI) inferior a 80 en la mitad de los casos.

Por otro lado, todos aquellos con lesión por encima de L3 precisaron VDVP y el 70% de los niveles más bajos (80).

Antes de los años 70, el tratamiento de los niños nacidos con DTN se decidía en el momento del nacimiento. Las espinas bífidas abiertas requerían una cirugía precoz del defecto para evitar la infección ascendente. Dado que el grado de lesión es dependiente del nivel del defecto, sólo se operaban las formas más bajas, ya que se consideraban las altas (generalmente aquellas por encima de L2) demasiado graves para una supervivencia posterior. Esta decisión solía suponer un debate médico-ético.

Con el advenimiento de las técnicas de detención prenatal, el número de casos de DTN graves ha disminuido, ya que muchos de estos embarazos son interrumpidos voluntariamente. Sin embargo en los países en desarrollo o en aquellos en los que el aborto es ilegal, la prevalencia sigue siendo muy alta.

Los DTN cerrados pueden ser asintomáticos o producir clínica si la médula está anclada. En este caso, con el crecimiento de la columna vertebral, se produce una tracción medular que puede provocar anomalías del cono medular.

Se ha demostrado que la falta de cierre del tubo neural no impide el desarrollo neuronal de la placa neural y que sólo si el tejido neural queda expuesto al líquido amniótico, este tejido degenera (81). Esto ha llevado a diferentes equipos quirúrgicos a intervenir en fases tempranas del embarazo, cubriendo el defecto de cierre.

Entre los años 2003 y 2010 se realizó el estudio Management of Myelomeningocele Study (MOMS) donde se asignó a madres embarazadas con diagnóstico de mielomeningocele al tratamiento quirúrgico prenatal o postnatal (82). Se recogieron 183 mujeres que fueron randomizadas a los dos grupos. En el grupo prenatal se reparó el defecto antes de la semana 26. Comparando con el grupo tratado postnatalmente, aquellos intervenidos en periodo prenatal

necesitaron 50% menos de válvulas de derivación a los 12 meses y presentaron mejor pronóstico motor y cognitivo a los 30 meses. Sin embargo, en el grupo tratado había un número mayor de partos prematuros y de complicaciones maternas como infección materna o dehiscencia de útero. Hoy en día se están ensayando técnicas de intervención por fetoscopia para disminuir la morbilidad materna de la intervención abierta (83).

A pesar de estos avances, el tratamiento a largo plazo de los pacientes nacidos hoy en día con DTN, principalmente el mielomeningocele, es multidisciplinar, requiriendo seguimiento nefrourológico, neurológico y rehabilitador.

## b.2. Encefalocele

El encefalocele se define como la protrusión a nivel del cráneo de las meninges y del tejido cerebral y que está cubierto por piel. Este defecto se puede dar a nivel occipital (70%), parietal o fronto-etmoidal. Los occipitales se han clasificado clásicamente dentro de los defectos del tubo neural, pero como hemos dicho anteriormente, esto es controvertido, ya que parece que el encefalocele se debe a un defecto primario de la formación del cráneo a partir del mesodermo, por lo que la fisiopatología se considera diferente. En Europa los occipitales son los más frecuentes, pero en los países asiáticos predominan los frontales (84).

### b.2.1.Epidemiología

La prevalencia se estima entre 0,8 y 5 por 10.000 nacimientos y supone solo el 7% de los DTN (85)(28). No se ha demostrado que la prevalencia disminuya con el consumo de ácido fólico (86), aunque hay artículos que evidencian cierta tendencia a la baja de la prevalencia en los casos no asociados a otras anomalías cromosómicas o genéticas (87).

### b.2.2.Etiología

La etiología es variada.En la mayoría no se conoce la causa, aunque se han descritos casos secundarios a anomalías cromosómicas, a defectos externos como el síndrome de bandas amnióticas y a síndromes complejos de origen genético, entre ellos el más frecuente el síndrome de Meckel-Gruber.

La mayoría de las veces aparecen aislados, aunque entre el 25 y 40% de los casos asocian anomalías en otros órganos, sobre todo en los casos secundarios a cromosomopatías o síndromes genéticos (87,85).

No se conocen factores de riesgo ambientales que favorezcan la formación del encefalocele.

### b.2.3.Diagnóstico y pronóstico a largo plazo

El diagnóstico se realiza principalmente por ecografía fetal, hoy en día principalmente durante el primer trimestre (88).

El pronóstico es variable según la localización, siendo mejor la de localización fronto-nasal (89), (90).

El pronóstico también varía según la cantidad de tejido cerebral incluido en la cavidad y si existen otras anomalías asociadas (91). Los casos diagnosticados en el primer trimestre parecen

tener peor pronóstico, aunque es difícil sacar conclusiones ya que los diagnosticados precozmente interrumpen el embarazo la mayor parte de las veces.

Las tasas de IVEs son muy variables según los diferentes trabajos: en un estudio con 15 casos, 9 de los diagnosticados antes de la semana 24, decidieron abortar. En otro estudio más amplio que recoge 167 encefaloceles, da una tasa de IVE del 14% y 14% de muertes intraútero, aunque hay que tener en cuenta que el periodo de recogida iba desde 1968 al 2002, y que se descartaron los casos asociados a cromosomopatías y a Meckel-Gruber (92,87).

La supervivencia es variable en los diferentes estudios: en Atlanta, en el periodo entre 1989-1998 se calculó una supervivencia al mes de vida del 88%, produciéndose la mayoría de muertes en el primer día de vida. La mortalidad era mayor en los occipitales, aquellos de mayor tamaño y con anomalías asociadas. En este trabajo se excluyeron los debidos a cromosomopatías. En otros dos estudios realizados en Dinamarca y Australia, se describen supervivencias levemente más bajas, en torno al 65%. En los casos con malformaciones múltiples la supervivencia baja al 40% (90,93).

De aquellos que sobreviven, un tercio presentarán discapacidad intelectual (90).

#### b.2.4. Síndrome de Meckel-Gruber

El síndrome de Meckel-Gruber es un síndrome genéticamente heterogéneo definido por la presencia de anomalías del SNC, principalmente encefalocele occipital, riñón poliúístico y polidactilia postaxial (94). Para su diagnóstico es necesario que aparezcan dos de las tres manifestaciones principales. Puede ir asociado a otras ACSNC, como la malformación de Dandy-Walker o hidrocefalia, fibrosis hepática, anomalías cardíacas o fisura palatina. Algunos autores consideran que la fibrosis hepática está siempre presente (95). La prevalencia es muy heterogénea, siendo la más alta entre los indios Gujarati (1 de 1304) y de 2,6 por cada 100.000 nacidos vivos en un estudio reciente en Europa. También es más frecuente en poblaciones con alta consanguinidad, con la India, Pakistán u otros países árabes (96).

Es un trastorno autosómico recesivo y hasta la fecha se han descrito 12 genes asociados (97). Todos ellos provocan alteración en el funcionamiento de los cilios, y se engloban dentro de las ciliopatías, junto a al síndrome de Bardet-Biedl, el síndrome de Joubert o el de Alstrom. La anomalía en los cilios primarios afecta a las vías de SHH y de la celularidad planar necesarias para la formación y cierre del tubo neural (98).

El diagnóstico se realiza por ecografía, normalmente en el primer trimestre por la presencia de dos de las tres características necesarias para el diagnóstico. En ocasiones el diagnóstico en el segundo trimestre es más difícil porque suele existir un oligoamnios que hace difícil su

identificación. La alfafetoproteína suele estar elevada en la sangre materna o en líquido amniótico (88).

El síndrome de Meckel-Gruber es letal. La mayoría de los casos detectados prenatalmente suelen interrumpir el embarazo por la gravedad de las lesiones. Otros fallecen intraútero por oligoamnios severo, hipoplasia pulmonar o fallo hepático. La supervivencia más prolongada descrita en la literatura es de 28 meses en un caso sin afectación renal (99,100).

### b.3. Microcefalia

La microcefalia es la condición en la que un niño tiene una cabeza de tamaño menor que lo esperado a la misma edad, e igual sexo y etnia. Según las definiciones, se considera microcefalia cuando el perímetro craneal está dos o tres desviaciones estándar (DS) por debajo para la misma población en edad y sexo, pero de manera general, se acepta que a más desviación de la norma, más probable que exista un problema en el desarrollo (101,102).

Algunos autores también la describen como aquella con perímetro craneal por debajo del percentil 5 ó 10 de las curvas de crecimiento.

Se define como microcefalia congénita a aquella presente desde el nacimiento. En estos casos es más frecuente que asocien anomalías en el desarrollo y suelen ser debidas a anomalías genéticas, infecciones congénitas o malformaciones más complejas. La microcefalia también se puede adquirir por un acontecimiento postnatal (encefalopatía hipóxico isquémica, meningitis, traumatismos), pero también algunas microcefalias de origen genético, como el síndrome de Rett, aparecen en el periodo postnatal (103).

Además, hay que tener en cuenta que la medición del perímetro craneal al nacimiento puede estar falsamente disminuida por la deformidad del cráneo en el momento del nacimiento. Por eso se aconseja realizar repetidas mediciones antes de hacer el diagnóstico (104).

#### b.3.1. Epidemiología

La prevalencia es muy variable según los estudios. En una revisión de EUROCAT en sus diferentes registros, la prevalencia media entre los años 2003-2012 fue de 1,53 por cada 10.000 nacidos vivos, aunque con gran diferencia entre los registros y sin que pudiera explicarse por la diferencia de definición. Los registros que tenían definiciones más restrictivas no tenían



prevalencias más bajas: Aquellos registros que definían la microcefalia como perímetro craneal de  $<3DS$ , tenían una prevalencia de 1,74 casos (0,86-2,93) por 10000 nacimientos, mientras que en aquellos que utilizaban  $<2 DS$ , la prevalencia era del 1,1(0,86-2,93). En este estudio además, se veía una tendencia general a la disminución de casos, aunque de nuevo con gran variabilidad entre registros (105).

El National Birth Defect Prevention Network (NBDPN) es el registro de EEUU para las AC. Entre los años 2006 y 2010, las prevalencias de las microcefalias variaban entre 0,5 y 19 por cada 10.000 nacidos vivos. Estas diferencias se consideraron probablemente secundarias a las diferencias en el diagnóstico, la forma y momento de medición y otras variables no conocidas. Por eso, en el 2014, este registro decidió dejar de recoger esta anomalía (106).

### b.3.2.Etiología

La etiología es muy heterogénea, pudiendo ser de origen genético, infeccioso, teratogénico o isquémico (tabla 2).

En un estudio de una cohorte de 680 casos, se halló una etiología genética en el 31%, 27% eran secundarios a lesiones cerebrales (incluyendo teratógenos e infecciones) y en 41% no se pudo conocer la causa. El 42% de los casos eran microcefalias congénitas o presentes al nacimiento. Entre los casos de origen genético, 6,8% eran anomalías cromosómicas y 8% asociados a síndromes monogénicos, entre los que predominaban el síndrome de Rett y el síndrome de Angelman. Había otro 13% que a pesar de no haberse detectado la anomalía genética conocida, se sospechaba que era de origen genético por la historia familiar. De los casos secundarios a lesiones externas, la mayoría fueron secundarios a hipoxia perinatal (17% del total). Las infecciones prenatales eran responsables del 3,5% de los casos, y los teratógenos del 4,4% (107).

En otro estudio realizado con 30 casos de microcefalia detectadas prenatalmente, 23% presentaban anomalías cromosómicas y 20% eran secundarias a otros síndromes genéticos conocidos. Del resto, con cariotipo normal, 16% asociaban holoprosencefalia, 23% asociaban anomalías múltiples sin identificar un síndrome concreto, y 16,7% eran microcefalias aisladas (108).

### b.3.3.Diagnóstico

El diagnóstico de la microcefalia es evidentemente clínico y definido por el perímetro craneal. En los casos prenatales, la medición cefálica se hace a través del diámetro biparietal. Si el DBP es anómalo se deben utilizar otras medidas, siendo la más utilizada, el perímetro craneal. Se

considera microcefalia cuando está 3 DS por debajo de lo esperado para edad gestacional y sexo (109). Su detección es posible solo en el tercer trimestre, aunque existen casos esporádicos detectados en el segundo trimestre. Sin embargo, otros estudios han demostrado cómo el diámetro biparietal es normal en el segundo trimestre y se aplanan en el tercer trimestre (110).

TABLA 2. **ETIOLOGÍA DE LA MICROCEFALIA.** MODIFICADA DE ARSHAL S Y COLABORADORES (103).

**Anomalías cromosómicas:**

Trisomías 18,13 y 21

Otras anomalías cromosómicas: del 4p( S. Wolf-Hirschhorn), del 7p11.23(S. Williams), del 15q13(S. Angelman), del 5p( Cri du chat), del 22q11( S. DiGeorge)

**Etiología monogénica:**

Sindrómica:

Autosómica dominante:

S.Cornelia de Lange, S. Mowat-Wilson, S. Kabuki, FOXG1, CASK

Autosómica recesiva:

Síndrome de Nijmegen, S. Warburg, S. Marinesco-Sjogren, talasemia, leucodistrofia metacromática, S.Aicardi-Goutieres, S. Cockayne, S. Smith-Lemli-Opitz

Ligada al X:

Síndrome de Rett, S. Pelizeaus-Merbacher, MEMOH

*Enfermedades metabólicas:*

Leucodistrofia metacromática, Síndrome de Menkes, déficit de Glut-1

*No sindrómicas:*

Autosómica recesiva:

ASPM, WDR62, CDK5RAP2, CASC5, ASPM, CENPJ, STIL, CEP135, CEP152, ZNF335, CDK6

**Factores externos:**

Infecciones: CMV, Toxoplasma, Herpes, Sífilis, HIV, Zika

Teratógenos: Alcohol, hidantoína, radiación

Isquemia

Enfermedades maternas: Fenilcetonuria, diabetes mal controlada, malnutrición, insuficiencia placentaria

**b.3.4. Pronóstico:**

El pronóstico dependerá fundamentalmente de la severidad y de la etiología. En el estudio retrospectivo de Hagen et al, el 34% de los niños con microcefalia congénita y el 57% de las formas secundarias, tuvieron discapacidad intelectual a largo plazo.

En otros estudios, los valores no son tan altos. En un estudio retrospectivo con 212 niños, de aquellos con microcefalia entre 2-3 DS, el 11% tenían discapacidad intelectual, y el 50% de los que tenían más de 3DS por debajo (103).

Un 63% presentaba anomalías en la Resonancia magnética (RM), entre los que un 14% eran anomalías corticales, un 15% anomalías del cerebelo y hasta un 30% anomalías del cuerpo calloso.

Además, se asociaban otras anomalías con frecuencia: 30% presentaban anomalías oculares, 19% dismorfia facial, 13% anomalías del paladar, 14% cardiopatía y 13% anomalías urinarias (107).

También la epilepsia es muy frecuente en los pacientes con microcefalia. En un estudio que recoge la presencia de epilepsia en los diferentes tipos de microcefalia, detecta epilepsia en un 50% de los niños con microcefalia postnatal y en un 35% de las microcefalias congénitas. Además, también la microcefalia se considera un factor de riesgo para que la epilepsia sea farmacorresistente (111).

Y por último, una complicación frecuente es la parálisis cerebral, que está presente en 20% de los niños con microcefalia, principalmente si es de origen postnatal (103).

#### b.4. Hidrocefalia

Se define la hidrocefalia como el acúmulo de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el cerebro secundario a una interrupción en el paso del LCR desde el punto de producción en los plexos coroideos hasta el punto de absorción a nivel de la circulación sistémica. Suele provocar un aumento en la presión intraventricular que se traduce en el aumento progresivo del tamaño ventricular, en muchas ocasiones asociado al aumento del perímetro craneal (112).

En el adulto, el LCR se forma en los plexos coroideos, pasa de los ventrículos laterales al tercer ventrículo, de ahí por el acueducto de Silvio al cuarto ventrículo y de ahí a través de los agujeros de Luschka y Magendie al espacio subaracnoideo. De aquí pasa a la circulación sistémica a través de las granulaciones de Pacchioni. Parece que en el feto, y hasta el primer año de vida, estas granulaciones no están formadas, y la mayor parte de absorción del LCR se produce a través de los capilares cerebrales (113).

Cuando la hidrocefalia se produce como complicación de alguna otra situación, como una hemorragia o infección, se denomina hidrocefalia adquirida o secundaria. En ocasiones estas situaciones son postnatales pero también pueden ocurrir de manera prenatal, por lo que a pesar de ser adquiridas serían congénitas. Por otro lado, cuando el problema parece intrínseco, bien por alguna anomalía genética o por ser parte de un cuadro más complejo, podemos decir que se trata de una hidrocefalia “del desarrollo” (114). Generalmente este tipo suelen ser congénitas, aunque a veces se desarrollan a lo largo del primer año de vida. En ocasiones clasificar a un paciente es difícil, porque no siempre la infección o la hemorragia son evidentes, y se sabe hoy en día que son responsables de una parte de las hidrocefalias congénitas consideradas “idiopáticas”.

#### b.4.1 .Epidemiología

La prevalencia es muy dispar en los diferentes estudios, entre 2,5 y 10,4 por 10.000 nacimientos. Esto se debe a la variación de los criterios de inclusión. En un estudio realizado en cuatro regiones de Europa y pertenecientes a EUROCAT, en el que se incluyen los casos prenatales, se estimó una prevalencia de 4,65 por 10.000 nacimientos (CI: 3,77-5,74) durante el periodo de 1996-2003. De esta prevalencia, aproximadamente la mitad nacieron vivos. En este grupo se descartaron las hidrocefalias asociadas a espina bífida (115,116).

Otro estudio realizado en California, durante los años 1991 y 2000, estima una prevalencia de 5,9 por 10.000 nacimientos, aunque incluye solo los casos nacidos vivos (116). Incluye además, las hidrocefalias asociadas a espina bífida.

En un estudio inglés se objetiva un aumento de la prevalencia entre los periodos 1979-1987 y el periodo 1996-2003, aunque la prevalencia de nacidos vivos es la misma. Este aumento se produce a expensas de los casos detectados prenatalmente que acaban en IVE (117).

#### b.4.2 Etiología

La etiología varía desde causas extrínsecas que actúan sobre un cerebro sano, como las infecciones o la hemorragia, hasta anomalías genéticas que producen cuadros de hidrocefalia aislada. En un porcentaje alto de casos no se llega a conocer la etiología.

#### *INFECCIONES*

Muchas infecciones de transmisión vertical, pueden provocar una ventriculitis y estenotar el acueducto de Silvio provocando una verdadera hidrocefalia; sin embargo, en ocasiones, se

produce una lesión del tejido periventricular que provocará una ventriculomegalia sin que haya una verdadera obstrucción del LCR. El pronóstico de ambos casos es diferente, ya que en la primera, una intervención que drene el LCR a presión puede evitar complicaciones, y en el segundo caso no. Las infecciones precoces, como el citomegalovirus (CMV) y toxoplasma, suelen producir lesión del tejido periventricular y el pronóstico es normalmente malo. Por el contrario, en las infecciones por Coxsackie, sobre todo si son en el último trimestre, se pueden conseguir buenos resultados si son intervenidos precozmente (118).

#### *HEMORRAGIA*

La hemorragia del prematuro es una causa bien conocida y la más frecuente en el primer año de vida (114). En ocasiones, hidrocefalias consideradas idiopáticas en el tercer trimestre, en las autopsias se determina que han sido producidas por microhemorragias con obstrucción del acueducto de Silvio (119).

#### *MEDICACIÓN*

El misoprostol, el metronidazol y la isotetrinoína han sido asociadas a hidrocefalia congénita, siendo esta última la mejor documentada.

#### *CROMOSOMOPATÍAS*

En el estudio de Garne un 18% de los casos eran secundarios a cromosomopatías, siendo la más frecuente la triploidia. Ningún caso nació vivo (115). Otras anomalías cromosómicas como la trisomía 21,13 y 18, así como otras cromosomopatías estructurales han sido descritas en casos de hidrocefalias principalmente asociadas a otras malformaciones, aunque también pueden presentarse como hidrocefalia aislada (120).

#### *SÍNDROMES GENÉTICOS*

Se considera que el 10% de las hidrocefalias congénitas en varones son secundarias a mutaciones en el gen L1CAM. Las mutaciones en la proteína L1 o L1CAM son la causa de tres síndromes neurológicos conocidos por el acrónimo CRASH (hipoplasia del cuerpo caloso, retraso, afasia, paraplejía espástica e hidrocefalia). Se produce un cuadro de hidrocefalia aislada secundaria a estenosis de acueducto de Silvio. Suele ir asociado a discapacidad intelectual, y en un 50% de los casos se asocia con pulgar aducto. El L1CAM es necesario para la migración neuronal y tiene una herencia ligada al X (120).

El estudio de mutaciones en este gen se considera recomendable en los casos de hidrocefalia “idiopática” en varones y de manera muy especial si existe historia familia o pulgares aductos.

Otro gen descrito asociado a hidrocefalia es el AP1S2. También tiene una herencia ligada al X. Produce un cuadro más severo, con discapacidad intelectual grave y calcificaciones de ganglios basales. Este síndrome era previamente conocido como el síndrome de Fried (121).

Otros genes mendelianos recientemente descubiertos son el MPDZ y CCDC88C, ambos con herencia autosómica recesiva (114).

Existen otros síndromes más complejos que asocian además hidrocefalia como son el síndrome de Noonan, el Crouzon, el síndrome de Vacter o las displasias óseas.

#### b.4.3. Diagnóstico y pronóstico a largo plazo

En el feto hidrocefalia y ventriculomegalia son términos que no siempre se diferencian bien, ya que ambos se refieren a la dilatación de los ventrículos laterales del feto. La hidrocefalia es consecuencia del aumento de la cantidad de LCR, con incremento de la presión intraventricular y como consecuencia, generalmente asocia aumento del tamaño de la cabeza fetal. En la ventriculomegalia la presión ventricular es normal por lo que el tamaño de la cabeza fetal no está aumentado.

Si el tamaño de la cabeza es normal, habitualmente hablamos de ventriculomegalia, que si es > 15mms la consideramos severa. Sin embargo, si la ventriculomegalia va aumentando, hay que plantearse que estemos antes una hidrocefalia aunque inicialmente no haya aumento del tamaño de la cabeza.

El diagnóstico ecográfico se puede realizar a partir del segundo trimestre del embarazo, aunque no se hace evidente hasta las 16-18 semanas postmenstruales. En ocasiones la hidrocefalia aparece más tarde, porque la causa es más tardía.

En el estudio de Garne se objetiva que en aquellos diagnosticados prenatalmente, los que decidieron realizar una IVE, la edad media el diagnóstico fue de 19 semanas, mientras que en el grupo que siguieron con el embarazo, fue de 31semanas (115). Algunos estudios refieren que los casos detectados más precozmente tienen peor pronóstico que los detectados en el último trimestre. Esto puede ser porque los casos más precoces estén relacionados con otras anomalías intra y extracraneales (122,118).

Parece demostrado que el pronóstico depende de si es una anomalía aislada o está asociada a otras ACSNC o extracraneales. Es importante detectar los casos aislados, para poder dar un diagnóstico prenatal adecuado e incluso seleccionar aquellos que pueden recibir un tratamiento

prenatal o perinatal.

La RM fetal permite descartar con mayor exactitud que la ecografía otras anomalías intracraneales y extracraneales asociadas (123).

El pronóstico es variable según las series. Algunas hablan de entre 54-85% de anomalías intra y extracraneales asociadas, con una mortalidad entre 8 y 81% y un desarrollo normal entre el 16 y 68% de los supervivientes (123). En el estudio de Garne, de los casos nacidos vivos, 25% fallecieron en la primera semana de vida y hasta el 38% en el primer año (115).

Sólo se conoce la evolución de un grupo pequeño de este estudio, y de 9 casos, 3 tenían exploración normal a los 3 años. En cambio, en la serie de Cavhaleiro, los resultados son mejores. De un grupo de 39 casos tratados prenatalmente, a los 3 años 66% tienen un coeficiente de desarrollo por encima de 70. En este trabajo explican que sus resultados se obtienen tras haber seleccionado solo aquellos casos en los que se descartaban otras anomalías y se había objetivado una hidrocefalia progresiva (118).

En otro estudio, Futagi analiza 38 casos tratados al nacimiento, y sólo 21% tienen desarrollo normal (124). En este grupo también se incluían casos con otras ACSNC asociadas.

Además, la hidrocefalia es la segunda malformación asociada a parálisis cerebral (125).

El tratamiento de la hidrocefalia prenatal es quirúrgico. Existen grupos que realizan técnicas intraútero, como la ventriculocentesis o la colocación de derivaciones ventrículo-amnióticas. Estas técnicas son complicadas y en ocasiones es necesario repetirlas varias veces antes del nacimiento. En el caso de los fetos mayores de 32 semanas, se prefiere la inducción del parto tras maduración pulmonar y colocación de derivación ventrículo-peritoneal tras el nacimiento. La ventriculostomía del tercer ventrículo se utiliza en ocasiones, aunque con peores resultados que en el niño mayor o en el adulto. Esto es debido a las características de la circulación del LCR en el neonato, ya que la absorción del LCR no se realiza en las granulaciones, sino a través de los capilares cerebrales (113,118).

### Ventriculomegalia

Es difícil desde un punto de vista práctico separar la ventriculomegalia de la hidrocefalia, ya que ambos se detectan con el aumento del tamaño ventricular a través de la ecografía. Como hemos comentado anteriormente, la hidrocefalia conlleva un aumento de la presión del LCR y una obstrucción en su paso. Por lo tanto, habitualmente suele ir asociada a un aumento del perímetro craneal y a un aumento progresivo del tamaño ventricular. En la ventriculomegalia la presión intraventricular es normal (126). Sin embargo, estas dos situaciones no siempre son

diferenciables: en ocasiones la obstrucción del LCR puede haberse estabilizado y no ser progresiva y por otro lado, no siempre asocia aumento del perímetro craneal. Por estos motivos hay autores que creen que se debe utilizar el término ventriculomegalia en todos los casos a nivel prenatal (127) aunque otros muchos, consideran que en lo posible, hay que intentar diferenciarlos.

La ventriculomegalia se clasifica en grados según la longitud del atrio ventricular: se considera leve si mide entre 10 y 12 mm, moderada entre 12 y 15 mm y severa si es mayor de 15mm (128).

No tenemos datos de prevalencia similares a los de las otras anomalías, porque la ventriculomegalia no viene recogida de manera aislada en la mayoría de los registros poblacionales. A pesar de ello, la ventriculomegalia se considera la ACSNC más frecuentemente detectada en las ecografías prenatales con una prevalencia estimada de 1 por cada 1000 nacimientos (129).

Aproximadamente el 65% de los casos asocia otras anomalías, muchas veces del SNC (la agenesia de cuerpo caloso es la más frecuente). Los casos con ventriculomegalia más severa asocian el mayor número de anomalías estructurales (130). Un tercio asocian anomalías en otros órganos.

La etiología es muy variada, y comprenden las anomalías cromosómicas, las infecciones intrauterinas o las causas de hidrocefalia.

Las anomalías cromosómicas se observan en el 2,7% de las ventriculomegalias, aunque los porcentajes varían entre el 0-26% según los estudios. Son más frecuentes en las ventriculomegalias asociadas a otras anomalías estructurales, pero también se han descrito en formas leves de ventriculomegalia aislada (131).

Las infecciones prenatales, principalmente la toxoplasmosis y el CMV se consideran responsables de la ventriculomegalia en 1-5% de las formas leves y el 10-20% de las formas severas (131).

Por tanto, ante una ventriculomegalia se recomienda descartar otras anomalías estructurales, descartar anomalías cromosómicas e infecciones fetales. Algunos autores describen mejor rendimiento de la RM fetal con respecto a la ecografía para descartar otras anomalías estructurales, suponiendo una mejoría del diagnóstico en 20-50% de los casos (132,133).

Otros autores no consideran que la RM mejore tanto el diagnóstico, cuando se compara con



ecografistas expertos (131,134).

El pronóstico de las formas secundarias está directamente relacionado con la etiología. En las formas aisladas, dependerá de la severidad de la ventriculomegalia. En las formas leves, los diferentes estudios encuentran afectación cognitiva entre un 0 y 28% de los casos, con un media de 11% (131). Por tanto, ante una ventriculomegalia leve, si tras un diagnóstico exhaustivo para descartar causas secundarias, se considera una forma aislada, generalmente esta tendrá un buen pronóstico.

#### b.5. Holoprosencefalia

La holoprosencefalia es la malformación resultante de la falta de escisión del prosencéfalo en los hemisferios cerebrales. Ocurre entre los días 18 y 28 de gestación.

Inicialmente se confundía con la arrinencefalia, por la ausencia de estructuras olfatorias, pero, en 1963, De Myer y Zeman introdujeron el término holoprosencefalia, que especifica que la ausencia de separación del prosencéfalo es la anomalía principal (135).

Existen tres formas según el grado de severidad: la forma alobar, semilobar y lobar. En la forma alobar, falta la escisión sagital que separa los dos ventrículos laterales, la escisión horizontal entre el tracto olfatorio y los bulbos y la transversal que separa el telencéfalo y el diencefalo. Existe una masa única con un ventrículo único. No existen estructuras medias como el cuerpo calloso, el tercer ventrículo o la fisura interhemisférica. Los tálamos están unidos por la mitad. En la forma semilobar existe parte de separación a nivel posterior, por lo que existen ventrículos laterales rudimentarios, agenesia parcial del cuerpo calloso y fusión parcial de los tálamos. El septum pellucidum está ausente. Por último, en la forma lobar, los ventrículos están separados pero los hemisferios están unidos a nivel frontobasal. El septum pellucidum también está ausente.

Recientemente se ha descrito otra forma más leve, denominada forma variante interhemisférica media o sintelencefalia (middle interhemispheric variant, MIHF) donde existe una ausencia de separación a nivel frontal posterior y medio pero el prosencéfalo basal se separa de forma adecuada.

No obstante, se considera que es un espectro continuo con afectación variable, más que cuatro tipos completamente separados. La falta de escisión va acompañada frecuentemente de otras anomalías de línea media, como la ausencia de septum pellucidum o de cuerpo calloso. La

anomalía cerebral suele ir acompañada de un espectro de anomalías faciales que van desde la ciclópea o probóscide en las formas más graves hasta el incisivo único o el hipotelorismo en las formas leves. En los casos familiares se puede observar dentro de la misma familia AC graves y otros casos con microformas (se denominan así aquellos casos sin anomalías cerebral que presentan anomalías leves de línea media como úvula bífida, incisivo único o hipotelorismo (136).

#### **b.5.1.Epidemiología**

La prevalencia de la HPE varía según los estudios y de si están o no recogidas las muertes intrauterinas. Varía entre 1 de cada 10.000 nacimientos (137) hasta 1 de cada 250 concepciones, en un estudio japonés en el que estudiaban todos los abortos (138). La distribución mundial parece ser homogénea, aunque es difícil de establecer por las diferencias de los estudios. En algunos casos parece haber una predominancia de mujeres, probablemente también asociada a que haya más o menos casos precoces recogidos, ya que los casos varones tienden a ser abortos espontáneos más frecuentemente (139).

## b.5.2.Etiología

La etiología de la holoprosencefalia es heterogénea, habiéndose relacionado con anomalías cromosómicas, anomalías genéticas y factores ambientales (Tabla 3) (140).

**TABLA 3.ETIOLOGÍA DE LA HOLOPROSENCEFALIA. MODIFICADA DE VOLPE Y COLABORADORES L (136).**

<p><b>Anomalías cromosómicas (25-50%):</b></p> <p>Trisomía 13</p> <p>Triploidías</p> <p>Otras anomalías cromosómicas</p> <p><b>Etiología monogénica (18-25%):</b></p> <p><u>Sindrómica:</u></p> <p><u>Autosómica dominante:</u></p> <p>S. Rubinstein-Taybi, S. Kallman, S. Steinfield, Complejo Disnatia, displasia tanatofórica tipo II, S. Pallister-Hall, S. Hatsfield, S. Martin</p> <p><u>Autosómica recesiva:</u></p> <p>S. Van Bogaert-Martin, S. Ivemark, S. Hidroletalus, S. Lambotte, S. Meckel-Gruber, S- pseudotrisomía 13, S. Smith-Lemli-Opitz, aprosencefalia XK, S- Lambotte, S. Genoa</p> <p><u>Ligada al X:</u></p> <p>S. Aicardi, extrodactilia, S. akinesia fetal</p> <p><u>No sindrómica:</u></p> <p><u>Autosómica dominante:</u></p> <p>SHH, ZIC2, SIX3, TGIF1, GLI2, PTCH1, TDGF1, PTCH1, DISP1, FGF8, FOXH1, NODAL, GAS1, DLL1, CDON</p> <p><b>Factores ambientales:</b></p> <p><u>Fármacos:</u></p> <p>Ácido retinoico, salicilatos, estrógenos y progestágenos, anticonvulsivantes, inhibidores de la síntesis de colesterol.</p> <p><u>Teratógenos:</u></p> <p>Alcohol etílico</p> <p><u>Infecciones:</u></p> <p>CMV, rubeola, toxoplasma</p> <p><u>Diabetes materna</u></p>
---

Se detectan anomalías cromosómicas en el 25-50% de los casos, siendo la más frecuente la trisomía 13 (141,142). No existen diferencias entre estos casos y los de otras causas de holoprosencefalia, aunque de manera general aquellos con aberraciones cromosómicas asocian más frecuentemente otras AC.

También están descritas anomalías estructurales cromosómicas y CNVs como causa de holoprosencefalia. Muchas de ellas localizadas en locus donde posteriormente se han identificado genes que causan holoprosencefalia no sindrómica (del(13q), del(18p), del(7)(q36), dup(3)(p24-pter), del(2)(p21)).

Además, otro porcentaje alto de casos (20% aproximadamente) tiene etiología monogénica: En algunos de ellos la holoprosencefalia es parte del espectro clínico de un síndrome más complejo y con herencia variable.

En los casos de holoprosencefalia no sindrómica, se han detectado hasta la fecha 15 genes. La mayoría de las mutaciones descritas se encuentran en cuatro genes: *SHH*, *ZIC2*, *SIX3* y *TGIF*. En algunos estudios el *GLI2* es también muy prevalente (143). Todos ellos se heredan con herencia autosómica dominante y expresividad variable. Se estima que tienen una penetrancia aproximada del 80%, de forma que hasta un 20% de los familiares con la mutación no presentan afectación cerebral ni facial. Se cree que esta variabilidad intrafamiliar puede deberse a otros genes que pueden tener un efecto modulador sobre la mutación principal. Además, parece existir un fenotipo clínico característico para cada uno de estos genes, aunque se han descrito múltiples excepciones (144). El gen más frecuentemente mutado es el *SHH*. Hasta el 12,7% de todos los casos son secundarios a mutaciones en este gen. La proteína *SHH* es segregada por la notocorda y posteriormente por las células del tubo neural ventral en diferenciación e induce a las células mediales a convertirse en el suelo del tubo neural o "*floor plate*". Los ratones en los que se bloquea esta vía, presentan una holoprosencefalia. Las mutaciones en los otros genes son menos frecuentes, y en general la mayoría actúan en esta misma vía. También se han descrito casos con mutaciones en dos de estos genes (*SHH* y *ZIC2*, *SHH* y *TGIF*, *GLI2* y *ZIC2*). Esto refuerza la hipótesis de que sea necesario un doble mecanismo para que se den los síntomas. Este segundo mecanismo podría ser genético o bien ambiental.

Con respecto a la etiología ambiental, el factor mejor conocido es la diabetes materna insulino-dependiente, con un riesgo del 1% de todas las mujeres diabéticas. Además, entre un 6-9% de los casos de holoprosencefalia, tienen antecedentes de diabetes materna (145). También existe

un modelo de ratón que apoya esta asociación. Aun así, no se conoce cuál es la fisiopatología asociada.

Otros teratógenos bien reconocidos son el alcoholismo materno y el tabaco, cuyo riesgo es mayor si van asociados. Además, se han detectado casos asociados a algunos fármacos como los anticonvulsivantes, el ácido retinoico o los inhibidores de la síntesis de colesterol. Se han descrito casos aislados de infección por CMV o rubeola asociados a holoprosencefalia (140,146,147).

Otros factores que se han asociado en algunos estudios son la obesidad materna, las infecciones respiratorias durante el embarazo, las técnicas de reproducción asistida y los embarazos gemelares. Ninguno de estos ha podido ser del todo confirmado.

Los estudios de factores ambientales son difíciles de controlar, ya que al ser una malformación con una baja prevalencia, todos los estudios poblacionales son retrospectivos y tipo casos/control que pueden tener muchos sesgos. Por otro lado, siendo una AC con tanta mortalidad prenatal, es difícil establecer factores de riesgo, si sólo se recogen los casos al nacimiento o a partir de la semana 20 de gestación, como ocurre en muchos estudios. Finalmente, no se puede controlar el “background” genético sobre el que actuarían estos factores ambientales y que quizás es necesario para que los teratógenos tengan dicho efecto (147).

#### b.5.3. Diagnóstico y pronóstico a largo plazo

La clínica principal es la secundaria a la malformación cerebral asociada a las anomalías faciales. De manera general, la gravedad de las anomalías faciales se correlaciona en el 80% de los casos con la severidad de la malformación cerebral y el pronóstico. Normalmente las anomalías faciales más severas se asocian con anomalías cerebrales más graves, sin embargo, lo contrario no es siempre así. Existen formas lobares sin anomalías faciales (135,148).

Las anomalías faciales más habituales en la holoprosencefalia alobar son la ciclópea, la etmocefalia, la probóscide o la fisura palatina doble. En las formas semilobares son frecuentes el hipotelorismo, la anoftalmia, la nariz plana o la ausencia del tabique nasal y la fisura palatina uni o bilateral. En las formas lobares son más frecuentes la fisura palatina medial, la nariz plana y el hipotelorismo. Aquellos sin anomalía en la RM pueden tener un hipotelorismo, un incisivo único o una raíz nasal estrecha. Estas microformas normalmente se detectan tras otro caso grave en la familia. Hay que señalar, que a pesar de tener la mutación característica, los pacientes sin anomalía craneal frecuentemente no tienen afectación neurológica (144,149).

Hoy en día, la mayoría de las formas graves son detectadas prenatalmente (136). Los criterios diagnósticos ecográficos están bien establecidos (150). Algunos casos se han podido detectar durante el primer trimestre, por la presencia de un ventrículo único (151). Sin embargo, para las formas lobares o semilobares, es necesario esperar al segundo trimestre o incluso realizar RM para el diagnóstico definitivo. Las formas más leves, pueden no ser detectadas a nivel prenatal. Hoy en día, son estas formas las que principalmente nacen. Hay que tener en cuenta que la presencia de una mutación conocida en un gen asociado a holoprosencefalia no significa invariablemente tener síntomas. Por tanto, para un adecuado consejo genético, es necesario que la información genética se tenga en cuenta junto con los hallazgos de la ecografía o la RM fetal.

Desde el punto de vista neurológico, todos los niños con malformación cerebral presentarán retraso del desarrollo y el grado vendrá marcado por la severidad de la malformación, aunque se han descrito excepciones. Las formas más graves pueden ser incompatibles con la vida y las formas más leves pueden llegar a hablar, comunicarse y comer por boca.

La mitad de los casos presentan epilepsia, normalmente presente en los casos de malformación cortical asociada. La mayoría tendrán microcefalia, aunque algunos pueden presentar macrocefalia como consecuencia de una hidrocefalia. Un 70% presentan anomalías endocrinas secundarias al déficit hipofisario o hipotalámico (diabetes insípida, hipoplasia tiroidea o déficit de hormona del crecimiento). La diabetes insípida es la complicación endocrina más frecuente y en algunas formas leves puede ser la forma de presentación. La disfunción hipotalámica puede provocar inestabilidad hemodinámica y cambios de temperatura. Los problemas de deglución son también la norma, en parte por la afectación neurológica y en parte por el defecto anatómico de la línea media (152).

El pronóstico a largo plazo es variable. Existen muchos casos que no llegan a nacer, principalmente aquellos con anomalías cromosómicas asociadas. En los casos con cariotipo normal, la supervivencia viene relacionada con la severidad de cuadro cerebral y facial.

Los niños con ciclópea o etmocefalia, generalmente no sobreviven más allá de la semana (142). El 50% de los niños con holoprosencefalia alobar fallecen antes de los 5 meses y el 20% sobreviven más de un año. El 50% de los niños con forma semilobar, sin otras malformaciones asociadas, sobreviven más allá de los 12 meses. Un grupo pequeño de casos con formas menores, sobreviven por encima de la segunda década y presentan una discapacidad intelectual moderada(152) .

## b.6. Agenesia de cuerpo caloso

El cuerpo caloso (CC) representa la mayor comisura telencefálica y contiene en los humanos aproximadamente 200 millones de axones. Existen otras comisuras interhemisféricas como la comisura anterior, la comisura hipocámpica y el septum pellucidum. El CC se forma de la placa comisuralis, que se forma de la unión de las paredes medias de los hemisferios, por detrás de la comisura anterior. El inicio de la placa callosa se puede ver para las 12-14 semanas, y el cuerpo caloso está completo para la semana 20 (136).

El CC lo dividimos en el rostrum, rodilla, cuerpo y esplenio. La formación del CC se da de delante a atrás en este orden, por lo que si se produce una alteración en el desarrollo, la parte posterior será la más afectada.

La agenesia de cuerpo caloso (ACC) se diferencia así en completa (cACC) cuando falta completamente y parcial (pACC) o hipogenesia de cuerpo caloso, cuando falta la parte posterior. Esto nos permite diferenciar entre si estamos ante un error en el desarrollo o se ha producido una destrucción por un mecanismo externo. Las anomalías de la parte anterior del CC suelen ser secundarias a lesiones isquémicas o infecciosas (24).

Las ACC se clasifican en tipo 1 cuando se forman los axones que tienen que pasar a línea media, pero no son capaces de pasar línea media (en este caso se ven estas fibras aberrantes en la cara medial de los ventrículos laterales y se conocen como fibras o haces de Probst). En el tipo 2 no se forman los axones que deben pasar al otro hemisferio, y por tanto no veremos los haces de Probst. Este segundo caso es lo que ocurre en anomalías de la migración como el síndrome de Walker-Warburg.

### b.6.1. Prevalencia

Existen pocos estudios donde se evalúe la prevalencia de la ACC y los realizados difieren en su metodología, dando diferentes resultados. Las prevalencias más baja de 1,8-2 por 10000 nacimientos se recogen de estudios realizados en nacidos vivos, y las prevalencias más altas de hasta el 2-3% en los estudios realizados en grupos de pacientes con discapacidad intelectual (153-155).

### b.6.2. Etiología

La ACC se produce por diferentes mecanismos. Puede aparecer aislada o formar parte de un cuadro más complejo (156). En un 80% aproximadamente aparece asociada a otras ACSNC como

el complejo Dandy-Walker o las anomalías de migración, y en un 34-65% va asociado a otras AC en otros órganos (157).

Tanto la cAAC como la pAAC pueden deberse a anomalías cromosómicas (5-10%) o ser secundarias a mutaciones en genes concretos. Existen también enfermedades metabólicas y factores ambientales que se han relacionado con la ACC. En total, se han escrito más de 200 síndromes en los que se asocia ACC (Tabla 4) (136,157,158).

Sin embargo, hasta la fecha, no se han identificado genes que produzcan agenesia de cuerpo calloso de manera aislada.

**TABLA 4. CAUSAS DE AGENESIA DE CUERPO CALLOSO. MODIFICADA DE VOLPE Y COLABORADORES (136)**

<p><b>Anomalías cromosómicas:</b></p> <p>Trisomías 18,8, 21 y 22. Otras trisomías, translocaciones balanceas y síndromes de microdelección –duplicación.</p> <p><b>Etiología monogénica:</b></p> <p><i>Sindrómica:</i></p> <p><u>Autosómica dominante:</u></p> <p>S. Mieller-Diecker, S.Mowat Wilson, S.Rubistein –Taybi, S.Opitz, S.Apert, S.Gorn, S.Greig</p> <p><u>Autosómica recesiva:</u></p> <p>S. Anderman,S.Coffin-Siris, S. Fryns, S Meckel-Gruber, S.Smith-Lemli-Opitz,distroglicanopatías(MEB,WalkerWarburg;Fukuyama), S.Acrocilloso, S.Marden-Walker,S.Saphiro</p> <p><u>Ligada al X:</u></p> <p>S. Aicardi, s. ATRX, S.Orofaciodigital, s. XLOS</p> <p><i>Enfermedades metabólicas:</i></p> <p>Deficiencia de ADLS, Aciduria glutárica tipo II, Síndrome de Menkes, Déficit de PDH, Síndrome de Zellweger, Hiperglicinemia no cetósica, Histidinemia, déficit de B-hidroxitiril Ca deacilasa.</p> <p><b>Factores ambientales:</b></p> <p>Alcoholismo materno, rubeloa congénita, diabetes materna</p>
--



### b.6.3. Diagnóstico y pronóstico

El diagnóstico es ecográfico y se puede realizar desde la semana 20 (cuando ya está completo). Existen signos ecográficos directos (la ausencia de cuerpo calloso y de la arteria pericallosa en el estudio Doppler), y signos indirectos (colpocefalia, ausencia de septum pellucidum, excesiva separación entre los ventrículos laterales con tercer ventrículo excesivamente alto entre ellos y ventrículos laterales en forma de lágrima). Estos signos indirectos no aparecen siempre y son menos evidentes en las pACC, por lo que pueden existir falsos negativos (136).

El pronóstico a largo plazo, está relacionado con el grado de anomalías asociadas. Algunas de estas, como las anomalías de la migración, sólo pueden detectarse en el tercer trimestre y son difíciles de detectar con la ecografía. Por eso, ante la agenesia de cuerpo calloso, se recomienda realizar una resonancia fetal en el tercer trimestre.

En un estudio realizado en Francia entre 1999 y el 2004, de 145 casos diagnosticados prenatalmente 87(60%) tenían anomalías cromosómicas o malformaciones asociadas, de las cuales sólo el 16% nacieron vivos (la mayoría fueron IVEs). De los 88 con anomalía aislada, 31% nacieron. De los casos diagnosticados prenatalmente como casos aislados, en 4(15%) se detectaron anomalías postnatales. De los casos con ACC aislada, 7 (27%) tenían discapacidad cognitiva a largo plazo. Sin embargo, 3 pertenecían a los diagnosticados postnatalmente de anomalías asociadas. Si se seleccionaban aquellos casos en los que se confirmó postnatalmente que eran aisladas, sólo el 15% tenían afectación cognitiva (156).

En un metaanálisis realizado en el 2012 sobre el pronóstico de la ACC aislada, el 60% de las ACC aisladas detectadas prenatalmente acaban en IVEs. En un 22% de los casos diagnosticados como aisladas con ecografía, con la RM se detectaron anomalías cerebrales asociadas. De los casos con anomalías cerebrales no detectadas previamente, el 75% tenía mal pronóstico neurológico. Principalmente las anomalías de migración que son difíciles de detectar a nivel ecográfico (159).

En cuanto al pronóstico, cuando no se había utilizado RM prenatal, entre 10-22% presentaban afectación neurológica severa, mientras que si se utilizaban RM prenatal para el diagnóstico de ACC aislada, el rango bajaba a 6-21%. En las formas de agenesia parcial, el porcentaje de casos con discapacidad era algo más alto (27%) aunque esta diferencia no era estadísticamente significativa. Otros estudios también han sugerido peor pronóstico en los casos de agenesia parcial.

Otro metaanálisis realizado en el 2016 sobre el pronóstico de las ACC aisladas, encontraron que con la RMN fetal, 8% y 12% de las cAAC y pACC respectivamente presentaban anomalías no

detectadas con la ecografía, y que aún 5% y 14% respectivamente, presentaban anomalías detectadas sólo postnatalmente. En cuanto al pronóstico de desarrollo, en el caso de cACC 76% presentaban inteligencia normal, 16% presentaban déficit moderado y 8% severo. En el caso de pACC, los datos eran 71%, 15% y 13% respectivamente (158). Además en este trabajo destacan otros problemas asociados, como trastornos en la función motora gruesa en 4% de los niños, 10% a nivel manipulativo y epilepsia en 7% de los casos.

En conclusión, la ACC es una AC que asocia frecuentemente (60-80%) malformaciones a nivel cerebral y extracraneal. En estos casos, el pronóstico neurológico y vital será habitualmente malo y en relación con la anomalía asociada. En los casos aislados, el pronóstico mejora y hasta aproximadamente el 75% presentarán una inteligencia normal. Sin embargo, hay que destacar, que el 10-20% de las anomalías asociadas sólo se detectaron con RM fetal y que incluso así, un 10-15% sólo podrán detectarse postnatalmente.

### **3. Programa de detección de anomalías congénitas y aneuploidias en las consultas prenatales. Modelo de la Comunidad Autónoma Vasca (CAV)**

#### **a. Asistencia preconcepcional**

Es un concepto que reconoce que la asistencia médica antes del embarazo puede ayudar a detectar y tratar las enfermedades asociadas con un mal resultado reproductivo, a disminuir el riesgo del embarazo para la mujer y su hijo, y a preparar a la mujer y a la familia para el embarazo, el nacimiento y los cuidados del niño.

Se recomienda realizar una consulta preconcepcional a todas las mujeres, independientemente de su estado de salud y durante el año previo a la gestación (160).

Forma parte de la asistencia perinatal ya que contribuye a un curso normal del embarazo y a obtener un hijo sano. Su utilidad no sólo se limita a la mujer que tiene el antecedente de una enfermedad o de un embarazo con mal resultado, sino que también puede ser beneficiosa para todas las mujeres que parecen estar sanas y en las que no se conocen factores de riesgo que pueden afectar a su reproducción. En esta consulta se realiza la prevención primaria, ya que es la que va poder disminuir la aparición de AC durante la gestación.

Sin embargo sigue siendo poco frecuente. Con frecuencia se infrautilizan recursos humanos y materiales sanitarios disponibles y existen comunidades que carecen de programas educativos en la población que permitan tomar conciencia a la mujer de que la asistencia adecuada a su embarazo comienza antes de que conciba. En la actualidad, gracias al incremento de las

pacientes controladas en etapas anticoncepcionales, por la utilización de métodos anticonceptivos, o por programas de salud como el del cáncer de cérvix, existe una excelente oportunidad para extender y ampliar el consejo preconcepcional y evaluar posibles riesgos.

Para evaluar el riesgo preconcepcional es fundamental una historia clínica detallada, estado nutricional y exposición a factores ambientales obteniendo información básica sobre los antecedentes familiares, genéticos, médicos, obstétricos y tratamientos farmacológicos. Se completará con un examen físico y la solicitud de exploraciones complementarias si se necesitan. Posteriormente se deben realizar acciones informativas y promotoras de la salud: nutrición, evitar tóxicos (tabaco, alcohol, drogas) e insistir en la toma de ácido fólico para la prevención primaria de los defectos del tubo neural. El estudio MRC que demostraba la utilidad del ácido fólico para disminuir los DTN fue del 1992, pero en la CAV, esta recomendación se hace de manera formal desde el 2001 (46).

Como hemos descrito previamente, esta medida no ha tenido los efectos deseados en el descenso de los DTN en Europa y esto puede ser debido a que todavía muchas mujeres no realizan esta consulta preconcepcional. Existen diferentes estudios que estiman el porcentaje de mujeres que toman ácido fólico previo al embarazo: en Francia se estimó que sólo el 15% de las mujeres tomaba suplemento de ácido fólico preconcepcionalmente (161). En Gran Bretaña, país de Europa con mayor prevalencia de DTN, el porcentaje aumentaba a un 35% (162). En una encuesta realizada en la CAV en el 2009 entre mujeres gestantes, sólo el 48% de las mujeres había tomado el ácido fólico antes de la gestación y la mitad de las que no lo habían tomado desconocían esta recomendación. Además, el 29% de los embarazos en el País Vasco no son planificados (47).

#### **b. Controles ecográficos**

Durante un embarazo de curso normal se recomienda la realización de 3 ecografías:

1. **La primera en semana 12 (11-14).** Se estima la edad gestacional, se confirma la vitalidad cardíaca y se realiza el despistaje de anomalías fetales o placentarias.

La ecografía durante el primer trimestre se comenzó a realizar con la intención principal de medir la longitud craneocaudal (LCC) para el cálculo preciso de la edad gestacional. No obstante, los avances en la resolución de los ecógrafos en los últimos 20 años han permitido describir la anatomía normal del feto y diagnosticar o sospechar una amplia variedad de defectos fetales durante el primer trimestre.

Además la demostración de que el mejor marcador ecográfico de las anomalías cromosómicas es el aumento del grosor de la translucencia nucal (TN), que se debe

medir entre las 11-14 semanas, es el motivo por el que la primera ecografía se programe en la semana 12 (163). La TN aumentada no sólo se asocia a aneuploidías, especialmente la trisomía 21, sino también con muerte fetal y una amplia variedad de malformaciones fetales y síndromes genéticos (164).

2. **La segunda ecografía en la semana 20 (18-22).** Se conoce como ecografía morfológica ya que es de vital importancia para el estudio de la anatomía fetal. En nuestro país el tiempo límite legal de interrupción de la gestación en caso de anomalías graves en el feto son las 22 semanas por lo que también es importante ajustar la edad gestacional para realizar la exploración. Además se valora el crecimiento fetal, los movimientos fetales, la localización de la placenta y del cordón umbilical y se estima la cantidad de líquido amniótico.
3. **La tercera ecografía en la semana 34 (32-36).** Se revalora la anatomía fetal, especialmente de la patología evolutiva como es el SNC, cardiovascular, nefrourológica y digestiva. Se confirma la normalidad fetal y de su entorno, se estima el crecimiento y se evalúa la posición fetal, la cantidad de líquido amniótico y la localización placentaria.

En ocasiones son necesarias ecografías adicionales bien por los hallazgos de las ecografías establecidas, por incidencias en la evolución del embarazo, por tratarse de gestaciones gemelares o múltiples, o por diversos antecedentes obstétricos.

### c. Marcadores bioquímicos

En los años 70 se introdujo progresivamente la aplicación de la amniocentesis de segundo trimestre para estudio citogenético fetal en las gestantes con riesgo de aneuploidia fetal relacionado a la edad materna, particularmente para el síndrome de Down. Paralelamente a la introducción de la amniocentesis, la aplicación de la determinación de alfa-fetoproteína (AFP) en suero materno para la detección de los defectos abiertos del tubo neural durante el segundo trimestre llevó casualmente al hallazgo de la disminución significativa de esta proteína en suero materno en presencia de fetos con trisomía 21 (165-167). Este fue el inicio en la utilización de marcadores bioquímicos en el cribado de aneuploidias fetales en el segundo trimestre de la gestación. Posteriormente se han descubierto otros indicadores que pueden utilizarse en el primer trimestre.

1. **Alfafetoproteína (AFP):** Fue el primer marcador bioquímico que se utilizó en el cribado bioquímico de anomalías cromosómicas y defectos del tubo neural. Es una glicoproteína de origen fetal, se origina en el hígado del feto y pasa a la circulación materna. Los niveles de AFP se encuentran elevados, tanto en líquido amniótico como

en suero materno en embarazos cuyos fetos presentan defectos del tubo neural. Además, niveles bajos en suero materno en el segundo trimestre del embarazo se asocian a síndrome de Down.

2. Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A): es una glicoproteína segregada principalmente por el tejido trofoblástico placentario. Los niveles séricos de PAPP-A aumentan a lo largo del embarazo. Niveles bajos, se asocian a mayor riesgo de aneuploidias, aunque la diferencia entre los niveles de PAPP-A entre embarazos normales y embarazos con alteraciones cromosómicas disminuye según avanza la edad gestacional. Por este motivo su utilidad como marcador se limita al primer trimestre del embarazo. Actualmente se considera que la PAPP-A es el marcador bioquímico más sensible del primer trimestre (168).
3. Beta Gonadotropina coriónica humana (HCG)-libre: Es una glicoproteína segregada por las células trofoblásticas y la placenta. La fracción beta libre se ha demostrado que es la que tiene mayor capacidad de detección de aneuploidías. La HCG se puede detectar en suero materno a partir de los 8 días de la concepción, y aumentan progresivamente hasta la semana 8-10 para posteriormente disminuir. Niveles elevados de HCG se asocian a mayor riesgo de trisomía 21. Niveles disminuidos se asocian a trisomía 18 y 13.

#### **d. Programa de detección de aneuploidías**

La combinación de marcadores bioquímicos,  $\beta$ -HCG (hormona gonadotropina coriónica) y PAPP-A (proteína plasmática asociada al embarazo), y marcadores ecográficos en el primer trimestre se conoce como prueba combinada del primer trimestre (169,170). Estas pruebas se realizan desde la semana 11+0 hasta la semana 13+6 de gestación (171), se estima el riesgo para las trisomías más frecuentes (13, 18, 21) con una tasa de detección para la trisomía 21 del 90% y de falsos positivos en un 5%.

En 2008 el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco aprobó la puesta en marcha de un cribado combinado del primer trimestre a ofrecer a todas las mujeres embarazadas, independientemente de su edad.

En 2010 se extendió a toda la red de Osakidetza ofertándose a todas las embarazadas. En el caso de cribado positivo ( $\geq 1/270$ ), se indica la técnica invasiva (amniocentesis o biopsia corial) para la confirmación diagnóstica(172).

Según los datos comentados previamente, se organizan las consultas prenatales:

La primera consulta prenatal que debe realizarse en el curso de las 12 primeras semanas de gestación, lo aconsejable antes de la 10ª semana. En Osakidetza, en mujeres de bajo riesgo, la realiza la matrona. Realiza la historia clínica, solicita la primera analítica y ecografía, y aporta información sobre los cuidados, programas de cribado del primer trimestre y síntomas o signos que deben ser comunicados para valoración. En el caso de riesgos específicos por patología materna o antecedentes obstétricos se deriva de forma precoz al ginecólogo.

Se realiza la primera analítica hacia la semana 9-10, momento de mayor sensibilidad para el estudio bioquímico de hormonas de origen placentario utilizadas para el cribado (PAPP-A y HCG); y la primera ecografía hacia la semana 12 (11-14) para medición del TN. Se aplica el programa de cribado de aneuploidías de la CAV y se calcula el riesgo de las trisomías más frecuentes, 21/18/13.

En la semana siguiente al cribado se cita con el ginecólogo quien revisa la historia clínica, revisa el riesgo de la gestación, realiza una exploración física completa (general, genital y mamaria) y valora los resultados.

La frecuencia de las consultas sucesivas es determinada por las necesidades individuales de cada mujer y los factores de riesgo asociados. Generalmente una mujer con un embarazo no complicado se cita con la siguiente periodicidad: hasta la 36 semanas cada 4-6 semanas, de la 37-40 semanas cada 2-3 semanas y a partir de la 40 semana de 1 a 3 veces por semana.

## **4. Ley del aborto en España**

El aborto es legal en España desde 1985, cuando se aprobó la Ley Orgánica 9/1985 (173). Esta ley permitía el aborto en tres supuestos: antes de las 12 semanas de gestación en el caso de violación, antes de las 22 primeras semanas en el caso de AC graves en el feto, y en cualquier momento de la gestación si existía riesgo grave para la salud física o psíquica de la mujer embarazada. Tanto el segundo como el tercer supuesto requerían dos informes médicos que certificaran el cumplimiento de las condiciones establecidas.

En 2010 se realizó una reforma de esta ley con la Ley 2/2010 de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria (174). La nueva ley permitía el aborto en cualquier mujer antes de las 14 semanas de gestación. Y en tres supuesto de causas médicas: a) Que no se superen las veintidós semanas de gestación y siempre que exista grave riesgo para la vida o la salud de la embarazada y así conste en un dictamen emitido con anterioridad a la intervención por un médico o médica especialista distinto del que la practique o dirija. En caso de urgencia por riesgo vital para la gestante podrá prescindirse del dictamen; b) Que no se superen las veintidós semanas de gestación y siempre que exista riesgo de graves anomalías en el feto y así conste en un dictamen emitido con anterioridad a la intervención por dos médicos especialistas distintos del que la practique o dirija; c) Cuando se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida y así conste en un dictamen emitido con anterioridad por un médico o médica especialista, distinto del que practique la intervención, o cuando se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un comité clínico en cualquier circunstancia. Se consideran ACSNC incompatibles para la vida el grupo de las anencefalías (anencefalia, acrania, exencefalia) y holoprosencefalia lobar. Dentro de las ACSNC que se consideran extremadamente graves e incurables en el momento del diagnóstico están el encefalocele asociado a otras anomalías y/o que cause desestructuración anatómica del SNC, la hidrocefalia grave y progresiva, la ausencia o hipoplasia grave de vermis cerebeloso, las alteraciones estructurales graves del SNC (leucomalacia, esquizefalia, lisencefalia) y la agenesia completa y aislada del cuerpo calloso. Como viene especificada en la ley, en el caso de las ACSNC consideradas extremadamente graves e incurables, deben pasar por un comité clínico que acepte la interrupción del embarazo.

## 5. Registros de anomalías congénitas

Como hemos visto hasta ahora, las AC son una de las principales causas de mortalidad perinatal y de morbilidad infantil en los países desarrollados, con consecuencias importantes en la salud para los individuos y familias afectas. Por ello se dedica cada vez más esfuerzo y recursos económicos para su estudio. Dada la baja prevalencia de estas entidades y la dificultad para conocer su etiología, con múltiples factores genéticos y ambientales implicados, desde hace ya años se ha visto la necesidad de crear registros internacionales que permitan estudiar estos trastornos en conjunto. Sólo así es posible tener suficiente número de casos de cada AC para realizar inferencias sólidas y comparar la prevalencia en diferentes áreas geográficas y periodos de tiempo.

Los primeros registros internacionales surgieron por la “epidemia” de AC producida por la talidomida. Si en aquel momento hubiesen existido registros de vigilancia, quizás se hubiera podido detectar antes el aumento de defectos congénitos asociados a este fármaco. Los registros se crearon con intención de que no se volviera a dar otra situación similar (175).

### a. Registros internacionales

#### a.1. [International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research](#)

La primera agrupación internacional de registros de anomalías congénitas (AC ) fue el «International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems» (ICBDMS), que comenzó a funcionar en 1974, tras una reunión en Helsinki, donde participaron 10 registros de 10 países de Europa y América. Su misión fue en ese momento compartir la información de cada registro principalmente para ver rápidamente el efecto teratógeno de un fármaco (176). Inicialmente fue financiada por la ONG “March of Dymes”.

En 2003 pasó a llamarse International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) y en estos momentos participan 42 registros de todo el mundo en 36 países. Cubren 4 millones de nacimientos al año (177). Los registros son de todo el mundo, teniendo diferentes características en cuanto a la recogida de datos. Es una organización no gubernamental, afiliada a la OMS.

Hoy en día no solo continúa intercambiándose información sobre las diferentes AC sino que se realizan estudios epidemiológicos en salud pública ayudando a otros países a crear nuevos sistemas de vigilancia (178).



## a.2. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)

La idea de crear un registro europeo de malformaciones congénitas surge en 1974 tras una reunión del Comité en Medicina y Salud Pública de la Comunidad Económica Europea, que busca mejorar la metodología de los estudios poblacionales en la comunidad europea, y las anomalías congénitas son elegidas como primer tema (179).

El European Surveillance of Congenital Anomalies surge en 1979. Su nombre inicial es el de European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins, de ahí su abreviatura EUROCAT. Se creó como prototipo de programa europeo de vigilancia, evaluando la posibilidad de obtener datos de diferentes países, de manera estandarizada y confidencialmente. El registro central estaba inicialmente en Bruselas, de 2000 al 2014 pasó al Ulster y ahora está en Italia (180).

La financiación del registro central se realiza a través de la Unión Europea. Inicialmente, hasta 1998, se realizó en forma de pequeños proyectos, en el 2000 pasó a ser financiada a través del programa de enfermedades raras (Program of Community Action on Rare Diseases of Directorate General Health) y desde el 2004, del programa general de salud pública (European Commission DG Health Public Health Program).

En 1981, 17 registros de 10 países europeos remitían sus datos a EUROCAT; cubrían 200.000 partos aproximadamente. Hoy en día, participan de manera activa, 43 registros de 23 países y cubren 1,7 millones de partos, incluyendo el 30% de los nacimientos de la Unión Europea.

Los objetivos de EUROCAT son los siguientes:

- Ofrecer información epidemiológica sobre las anomalías congénitas en Europa.
- Alertar tempranamente de posibles nuevos teratógenos.
- Evaluar la efectividad de la prevención primaria.
- Informar a la población, profesionales sanitarios y gestores sobre posibles exposiciones o factores de riesgo.
- Valorar el impacto de los sistemas de screening prenatal.
- Crear una red de colaboración para el estudio de las causas, prevención y posible tratamiento de las anomalías congénitas.

Organización del EUROCAT:

El EUROCAT está organizado como una red de registros poblacionales. Los registros poblacionales tienen sus propios objetivos y actividad científica, y además envían información anónima al registro central. El registro central es responsable de codificar homogéneamente las AC, manejar los datos y realizar el análisis, manteniendo además la página web del registro y la comunicación con otras organizaciones.

El EUROCAT está abierto a cualquier registro europeo de anomalías congénitas.

Existen tres formas de formar parte de EUROCAT:

1. Miembro completo (full member): son aquellos que remiten información individual de todos los casos con AC detectadas en periodo prenatal y postnatal que afecten a los nacidos vivos, muertes fetales a partir de la semana 20, e IVES por AC. Se debe enviar información anónima individualizada de cada caso. En estos momentos, existen 33 “full members”, entre ellos dos españoles: el Registro de Anomalías Congénitas de la Comunidad Autónoma Vasca (RACAV), desde 1990, y el registro de anomalías congénitas de la comunidad valenciana, desde diciembre 2011. Otros tres registros españoles han pertenecido de manera completa al EUROCAT en algún momento de su historia: el Registro de Defectos Congénitos del Vallés (RDCV), el Registro de Defectos Congénitos de Asturias (RDCA) y el Registro de Defectos Congénitos de la ciudad de Barcelona (REDCB), este último hasta el 2011 (181).
2. Miembro asociado: no da datos individuales de cada caso, sino que envía datos globales de cada tipo de malformación. Existen 6 miembros asociados, uno de ellos es el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).
3. Miembro afiliado: no transmite datos a EUROCAT pero participa en las reuniones. Los nuevos miembros antes de enviar sus primeros datos, son considerados miembros afiliados. Son 9 los registros en esta situación.

El EUROCAT recoge los datos de todas las anomalías congénitas estructurales mayores (malformaciones, deformaciones, disrupciones y displasias), las anomalías cromosómicas, los síndromes y otras entidades hereditarias asociadas a anomalías estructurales. Se registran las anomalías detectadas en los recién nacidos vivos, en los fallecimientos fetales por encima de la semana 20, las interrupciones voluntarias de embarazo realizadas tras la detección de la AC y en los casos detectados postnatalmente. El periodo de recogida postnatal es variable, aunque en la mayoría de los registros locales es de un año. No se recogen anomalías menores si no se asocian a otras anomalías mayores.

Los miembros completos, recogen variables individuales de cada caso, sobre los antecedentes maternos, historia familiar, datos del embarazo y diagnóstico y datos demográficos. Existen 32 variables “core”, obligatorias para todos los miembros completos, aunque pueden ampliarse hasta 80 variables no obligatorias.

Los datos se envían al registro central una o dos veces al año y se actualizan los casos previos. También se remiten los datos demográficos (nacimientos en la población).

Datos recogidos:

Los datos se codifican a nivel local. Desde 2005 se utiliza la Clasificación internacional de enfermedades décima revisión (CIE-10) (capítulo Q) con extensión del British Paediatric Association para datos más específicos. Se pueden incluir hasta 8 anomalías mayores, y una casilla más para el síndrome. Los síndromes se codifican según el código Mckusick-OMIM. Aquellos casos con anomalías múltiples son revisados periódicamente por el comité de codificación y clasificación para evaluar posibles síndromes. Además sugieren a las OMS posibles cambios para el CIE11.

Los datos se envían dos veces al año: el 15 de febrero y octubre. Tras la recogida, se realizan análisis preliminares de prevalencia de cada anomalía y de los subgrupos, su frecuencia y tendencia de los últimos años. Antes de hacerse público estos datos, se contacta con el registro central para asegurar que los datos sean correctos. Posteriormente se hacen públicos en la página web de EUROCAT.

Si se detecta algún aumento de prevalencia, se informa directamente al registro local, quien será el responsable de comunicarlo a las autoridades sanitarias locales.

Además de ofrecer los datos sobre prevalencia, el EUROCAT puede ofrecer información más precisa si se solicita a través de un proyecto concreto con la aprobación del comité de ética.

Grupos de trabajo:

Se han creado grupos de trabajo en diferentes áreas para poder guiar líneas y protocolos específicos. Está compuesto por responsables de registros locales y por miembros del comité central, además de personas expertas en dichos temas. Los grupos de trabajo creados hasta ahora son: diagnóstico prenatal, medicación durante el embarazo, prevención de DTN con ácido fólico y manejo de clusters y exposición accidental ambiental.

## **b. Registros nacionales**

### **b.1. Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)**

En España el representante en el ICBDSP es el ECEMC, que funciona desde el año 1976 y ha sido pionero en nuestro país en el estudio de las AC. Su planteamiento es de base hospitalaria y recoge información sobre el recién nacido con anomalías identificadas durante los primeros días de vida en los hospitales que colaboran con este programa. El ECEMC no registra casos de interrupciones de embarazos tras diagnóstico prenatal de AC (182).

El Programa del ECEMC está estructurado como una red temática, multidisciplinar y cooperativa, en la que participan médicos de hospitales de toda España (400 médicos) y un grupo coordinador constituido por investigadores de diferentes áreas (genética clínica, teratología, epidemiología de AC y citogenéticas de alta resolución y molecular). Está basado en un sistema permanente de registro de niños recién nacidos con defectos congénitos (casos) y recién nacidos sin anomalías (controles), sobre el total de nacimientos ocurridos en distintos hospitales, y cuya cobertura anual viene superando el 20% de los nacimientos en España (183).

El objetivo más importante del ECEMC es averiguar las causas de las alteraciones del desarrollo embrionario y fetal, para establecer medidas que favorezcan que ese desarrollo no se altere. Para ello, los resultados que se derivan de la investigación que realiza, aparte de darlos a conocer a la comunidad científica internacional, trata de hacerlos llegar a quienes los tienen que aplicar, que son los profesionales médicos y la población general, especialmente la que está en edad reproductiva.

En el año 1979 el ECEMC se constituyó como una Asociación científica sin ánimo de lucro llamada “Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas (ASEREMAC)” con personalidad jurídica. Como tal, puede recibir subvenciones, donaciones, y establecer convenios, que permitan abordar el gasto de personal y material del funcionamiento de la investigación del ECEMC.

Es uno de los grupos de excelencia del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), desde su constitución en 2006.

### **b.2. RACAV**

El registro de anomalías congénitas de la Comunidad autónoma del País Vasco (RACAV) se puso en marcha a mediados de 1989 por iniciativa del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco,

en colaboración con la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría (184). Tras una fase piloto, el registro comenzó a funcionar con base poblacional el uno de enero de 1990. Forma parte de EUROCAT desde septiembre de 1990 como miembro completo (full member).

La CAV tiene 23 maternidades, 7 públicas y 16 privadas, de las que el registro controla todas las públicas y 13 de las privadas, abarcando un 96% de los aproximadamente 15.500 nacimientos anuales que se producen en la región. En él se recogen todos los recién nacidos vivos con anomalías congénitas, los nacidos muertos con anomalías congénitas mayores de 22 semanas y de más de 500 gramos de peso y las interrupciones inducidas de embarazos tras un diagnóstico previo de anomalía congénita a cualquier edad gestacional.

El RACAV está dirigido desde el Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. Precisa de la colaboración de todas las maternidades de la Comunidad Autónoma Vasca, para poder incluir los casos.

Es un registro voluntario, aunque se hace una búsqueda sistemática y activa con los archivos informatizados de los hospitales. Se buscan los casos (nacidos vivos, muertes fetales e IVEs) a través de los informes de alta de los hospitales, las unidades neonatales, consultas de especialidades pediátricas, servicios de anatomía patológica y maternidades privadas. Las IVEs se recogen del registro existente en el País Vasco. No hay acceso a los archivos de genética directamente y los datos genéticos se recogen a través de las historias clínicas (185).

El 90% de las muertes fetales y el 70% de las IVEs tienen autopsia.

Los datos se recogen en un archivo informatizado propiedad del Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Desde su creación los coordinadores han sido los siguientes: Sixto García-Miñaur, Isabel Portillo y Larraitz Arriola. Desde el 2016, la nueva coordinadora es Olatz Mokoroa.

Los datos poblacionales se recogen del EUSTAT (Instituto Vasco de Estadística)(186).



## **JUSTIFICACIÓN**

---





Las ACSNC suponen el 40% de muertes en el primer año de vida y una causa importante de discapacidad intelectual y epilepsia. De manera aislada, dada la baja prevalencia, es difícil tener un conocimiento amplio de las mismas.

Con la ultrasonografía fetal, la mayoría de estos diagnósticos se realizan en un periodo prenatal y la información sobre la anomalía y su pronóstico suele ser ofrecida por el ginecólogo. Además, a diferencia de otras AC, la mayoría de las ACSNC no pueden corregirse, por lo que la decisión supone continuar o terminar con el embarazo. Cuando la anomalía es invariablemente mortal, el consejo es más fácil, pero muchas de las AC tienen un pronóstico muy variable en el tiempo. El seguimiento postnatal se hace habitualmente por los neurólogos pediatras. Generalmente existe poca comunicación entre la información conocida prenatalmente y la postnatal, de forma que los ginecólogos no saben la evolución de aquellos casos seguidos prenatalmente ni los neurólogos conocemos con exactitud el seguimiento seguido hasta entonces. Esto dificulta poder asesorar a las familias de la etiología, factores de riesgo y futuro riesgo en los próximos embarazos.

Teniendo en cuenta la baja prevalencia y variabilidad de las anomalías, los datos que ofrecemos a las familias son datos de series recogidas en otros territorios y en otros momentos, por lo que no sabemos si son extrapolables a nuestra población.

La existencia de un registro de AC autonómico dentro de un registro europeo, donde se recogen las AC de manera poblacional, nos permite recoger los datos sobre las ACSNC de manera global y específica para cada anomalía.

Entendemos que la explotación de estos datos desde un punto de vista clínico y no sólo epidemiológico nos ayudará a conocer mejor la evolución de las ACSNC a los largo de los años en nuestra autonomía y principalmente en nuestra provincia, pudiéndose traducir en una mejora de la práctica asistencial.



## **HIPÓTESIS**

---



El análisis de los datos recogidos en la base de datos del RACAV, permite conocer las características clínicas y epidemiológicas de las ACSNC en el País Vasco a lo largo de los últimos 20 años. Esta información puede ser posteriormente trasladada a la práctica clínica para el asesoramiento de las familias.



## **OBJETIVOS**

---





## **Objetivo principal**

Describir las características epidemiológicas y clínicas de las anomalías del SNC recogidas en la Comunidad Autónoma Vasca desde el inicio del registro RACAV en 1990 hasta el 2011.

## **Objetivos secundarios**

- Estimar las variaciones en las prevalencias de las ACSNC globalmente y de cada anomalía a lo largo de los años
- Comparar las prevalencias de los DTN antes y después del 2001, año en el que se inicia la recomendación en la CAV de la toma de ácido fólico preconcepcional.
- Comparar las prevalencias de las ACSNC en los diferentes territorios de la CAV.
- Describir la forma de detección de las ACSNC a lo largo de los años.
- Identificar las etiologías más frecuentes asociadas a cada tipo de ACSNC.
- Identificar factores de riesgo maternos asociados a ACSNC.
- Describir la evolución, actitud frente a la detección y supervivencia de las ACSNC.
- Describir la evolución a largo plazo de los nacidos vivos en Gipuzkoa.
- Crear hojas de información y protocolos de estudio y seguimiento para las principales ACSNC.



## **MATERIALY MÉTODOS**

---



## Metodología

Estudio retrospectivo observacional de las anomalías congénitas mayores del SNC recogidas en la base de datos del RACAV en un periodo de 22 años (entre el 1-1-1990 y 31-12-2011).

Las anomalías congénitas estaban codificadas hasta el 31-12-1998 con el sistema CIE-9. A partir del 1-1-1999 se codifican con el CIE-10.

No se trabajó sobre la base de datos propia del RACAV, sino que se trabajó sobre los datos exportados según los criterios de inclusión del estudio. Los datos estaban anonimizados.

Solo se identificaron en un segundo tiempo los niños nacidos en el Hospital Universitario Donostia. Solo se revisaron las historias de los niños con seguimiento en el servicio de pediatría.

Los datos de población de recién nacidos por años en los municipios y provincias de la CAV se han recogido del EUSTAT-Instituto vasco de estadística ([www.eustat.eus](http://www.eustat.eus)).

La explotación de los datos para la realización de este estudio fue aprobada por los responsables del RACAV del Departamento de Salud del Gobierno Vasco.

El estudio tiene la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Donostia.

### 1.Población a estudio

Criterios de inclusión:

- Estar incluido en la base de datos del RACAV según sus criterios:
  - o Recién nacidos vivos con anomalías congénitas mayores, los nacidos muertos con anomalías congénitas mayores de 22 semanas y de más de 500 gramos de peso y las interrupciones inducidas de embarazos por un diagnóstico previo de anomalía congénita a cualquier edad gestacional.
  - o La detección de la AC se puede hacer hasta la edad de un año postnatal.
  - o Madre residente en una de las tres provincias de la CAV.
  - o Haber nacido en una de las maternidades de la CAV.
- Presentar al menos una anomalía congénita mayor del SNC codificada con los códigos comprendidos entre el 740 y 742, ambos incluidos, en el caso del CIE-9 y con el código Q0 en el CIE-10.
- Nacimientos comprendidos entre el 1-1-1990 y 31-12-2011.

Criterios de exclusión:

- Se excluyeron los casos que presentaban alguno de estos criterios:
  - Presentar únicamente una anomalía congénita menor del SNC según los criterios actuales de EUROCAT (*Eurocat guide 1-4, section 3.2.Minor anomalies for exclusion*):
    - Macrocefalia
    - Anomalías del septum pellucidum
    - Quistes aracnoideos
    - Quiste de plexo coroideo
    - Leucomalacia periventricular
    - Quiste congénito único
    - Hidrocefalia externa benigna
  - Tras revisar el caso, considerar que la anomalía descrita es postnatal y adquirida.
  - No existir suficiente información sobre la AC para poder codificarla.

## 2. Variables a estudio

El RACAV recoge variables que pueden clasificarse en variables de identificación, variables epidemiológicas maternas, variables del embarazo actual y variables de la malformación. No todas las variables están recogidas desde el inicio del registro, por lo que se han estudiado aquellas recogidas desde el inicio del registro y por tanto tenemos la mayoría de datos.

### 2.1. Variables maternas:

Las variables maternas estudiadas son las siguientes.

- Edad materna en el momento del parto, en años.
- Enfermedades previas al embarazo
- Enfermedades durante el embarazo
- Medicación durante el embarazo
- Embarazos previos
- Utilización de TRA en el embarazo
- Presencia de anomalías congénitas en embarazos previos
- Municipio de residencia y provincia en el momento del parto
- Datos que no se han recogido por haberse recogido tardíamente y pocas veces estar reflejado en la historia materna:
  - Toma de ácido fólico en primer trimestre: sólo recogido en 65 casos
  - Toma de yodo en el embarazo: recogido en 9 casos

- Condición de inmigrante: recogido en 53 casos
- Ocupación materna: recogido en 16 casos

## 2.2. Variables del embarazo:

- Número de fetos del embarazo actual
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Nacido vivo, muerto o IVE
- Momento del diagnóstico: definido en semanas
- Técnica de detección de la malformación: ecografías de primer, segundo o tercer trimestre, triple screening o biopsia corial/amniocentesis.
- Longitud de la gestación
- Supervivencia en los casos nacidos vivos.

## 2.3 Variables de la malformación:

- Tipo de malformación codificada según CIE-9 o CiE 10.
- Especificación escrita de la malformación

## 2.4 Variables no presentes en el registro y deducidas para facilitar el análisis:

### 2.4.1 CLASIFICACIÓN DE LAS ACSNC SEGÚN ANOMALÍA:

Con el fin de poder analizar las características epidemiológicas y clínicas de las diferentes ACSNC, estas se han agrupado según los dos primeros números de la clasificación de la CIE 10. En el caso de las Q04 (otras anomalías cerebrales), se han analizado de manera específica las anomalías de cuerpo calloso (Q040) y las holoprosencefalias (Q042). Aquellas dentro del grupo Q04 que no son específicamente estas dos anomalías, se han clasificado como Q04. Los casos previos a 1999 y definidas en CIE9, se han agrupado en la clasificación más adecuada de CIE10 (anexo 1).

Se han clasificado y estudiado los siguientes subgrupos:

- Q00: Anencefalia y anomalías similares
- Q01: Encefalocele
- Q02: Microcefalia
- Q03: Hidrocefalia
- Q04: Otras malformaciones congénitas del encéfalo: principalmente incluye las ventriculomegalias y las anomalías de la diferenciación cortical

- Q040: malformaciones del cuerpo caloso
- Q042: Holoprosencefalia
- Q05: Espina bífida: incluye tanto las abiertas como las cerradas y las asociadas o no a hidrocefalia.

No se han analizado de manera individual los casos aislados de Q06 (otras anomalías de la médula espinal) ni los Q07 (otras anomalías del SNC) por ser poco prevalentes (10 y 4 casos respectivamente).

#### 2.4.2 DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS SEGÚN LA ETIOLOGÍA:

Al analizar la etiología de las diferentes ACSNC, se han clasificado en tres grupos definidos según los siguientes criterios.

##### 2.4.2.1. Grupo “cromosómico”:

Hemos denominado así a aquellos casos en los que se haya detectado una anomalías cromosómica bien numérica (aneuploidias, triploidias) o bien estructural (deleciones, duplicaciones o translocaciones cromosómicas) que se considere patológica y que hayan sido detectados por un cariotipo estándar. Las translocaciones balanceadas de valor dudoso o los cromosomas “marcadores” no se han considerado dentro de este grupo. Se incluyen también las variaciones en el número de copias (CNV) que se detectan por CGH array, aunque estas son poco frecuentes en la muestra.

##### 2.4.2.2. Grupo “síndromes concretos”:

Se ha denominado así aquellos casos en los que la etiología se encuadra dentro de un síndrome definido que tenga una etiología genética o probablemente genética, aunque esta no se conozca todavía. Se han incluido en este grupo síndromes como el síndrome de Cornelia de Lange, el síndrome de Vacterl, síndrome orofaciodigital, Smith-Lemli-Opitz o Meckel-Gruber por ejemplo.

##### 2.4.2.3. Grupo “causas externas”:

Hemos incluido en este grupo las secuencias secundarias a deformidades como las bandas amnióticas, las infecciones maternas (CMV, toxoplasmosis congénita) y las enfermedades maternas claramente patógenas (Fenilcetonuria materna). No



hemos incluido factores maternos que pueden considerarse de riesgo pero no causales: diabetes materna o hipotiroidismo. También se han incluido los secundarios a tóxicos como el alcohol cuando el cuadro era compatible con un síndrome alcohólico-fetal.

#### 2.4.3. CLASIFICACIÓN DE ACSNC EN AISLADA O MÚLTIPLE:

Para analizar los diferentes grupos, se han dividido las malformaciones en aisladas o múltiples.

Se han considerado aisladas aquellas malformaciones únicas. En término de clasificación, también se consideran aisladas todas las malformaciones múltiples que afectan solo al SNC. Es decir, si un caso presenta agenesia de cuerpo calloso y microcefalia se toma como aislada y no como múltiple. También se han considerado aisladas las malformaciones secundarias a una secuencia concreta: por ejemplo en el caso de la espina bífida, es habitual que asocie pies talipes y anomalía renal como consecuencia de la afectación medular. Sin embargo, no se considera una anomalía múltiple.

También se ha considerado anomalía aislada cuando la ACSNC asocia anomalías en otros órganos consideradas menores: hipertelorismo, clinodactilia, sindactilia de 4º-5º dedo de la mano, arteria umbilical única por ejemplo.

Hemos definido como AC múltiple, la asociación de dos anomalías congénitas mayores en dos órganos distintos. En nuestro caso, cuando la ACSNC asocia una o más anomalías mayores en otros órganos o sistemas, siempre que no puedan explicarse como consecuencia de una sola malformación.

### 3. Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado con el programa IBM SSPS 22.0-

Para el análisis descriptivo se ha utilizado la media como medida de centralización y la desviación estándar como medida de dispersión. Para las variables cualitativas se han calculado las frecuencias.

Para calcular las prevalencias de las AC, en el numerador se incluyen el número de casos nacidos vivos, muertos e IVEs con dicha AC y en el denominador el número de nacimientos para ese periodo de tiempo. Teniendo en cuenta que son eventos raros, se estima un intervalo de confianza según la distribución de Poisson, siguiendo las indicaciones de EUROCAT(181). Se ha utilizado el programa Epidat 4.0.

Para el análisis comparativo, se ha utilizado la prueba de  $\chi^2$  para la comparación de variables cualitativas, y de T de Student o U de Mann-Whitney para la comparación de varias variables cuantitativas. Los resultados se expresan en riesgo (odds ratio) con un intervalo de confianza para el 95%. Se considera significativa una probabilidad  $p < 0,05$ .

En el apartado en el que se han analizado las posibles variables asociadas con una tendencia a interrumpir o no el embarazo, tras el análisis univariado, se ha realizado un análisis multivariante mediante regresión logística binaria, con el objetivo de identificar las variables con una asociación independiente con la decisión o no de interrumpir el embarazo. Se consideran significativo una  $p < 0,05$

Para valorar si hay tendencia secular, hemos realizado un modelo lineal de los años sobre los datos de prevalencia y hemos realizado una regresión lineal. Se considera significativo una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

---



## 1. Casos recogidos

Se obtuvieron 994 casos que cumplían los criterios de inclusión de la base de datos del RACAV.

Veinticuatro fueron excluidos por presentar solo ACSNC consideradas menores:

- Cuatro anomalías de septum pellucidum
- Dos quistes de plexo coroideo
- Una macrocefalia
- Tres hidrocefalias externas benignas
- Cinco quistes aracnoideos
- Siete quistes cerebrales aislados
- Una leucomalacia periventricular
- Un caso de encefalopatía prenatal sin presentar anomalía malformativa

Seis fueron excluidos por ser anomalías que se consideraron postnatales.

- Dos parálisis faciales obstétricas
- Dos parálisis de plexo braquial obstétrica
- Un hematoma parietal
- Una encefalopatía hipóxico-isquémica

Nueve fueron excluidos por tener datos insuficientes para su análisis. La mayoría por estar codificados con los códigos 74248 (otras anomalías específicas del cerebro) y 742201 (anomalías con reducción del cerebro) y no tener otros datos de la anomalía que permitan clasificarla en adquirida o congénita.

Finalmente fueron incluidos 955 casos (figura 5).

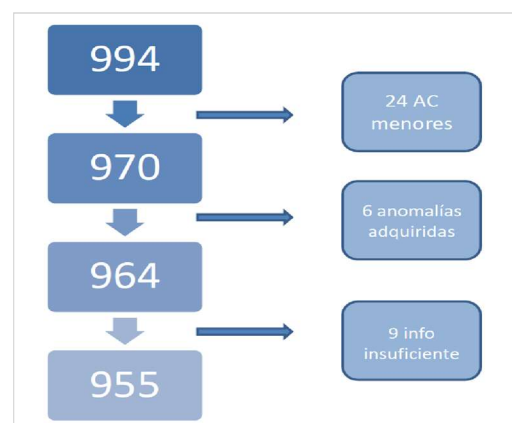


FIGURA 5. DIAGRAMA DE FLUJO TRAS EXCLUIR LOS CASOS

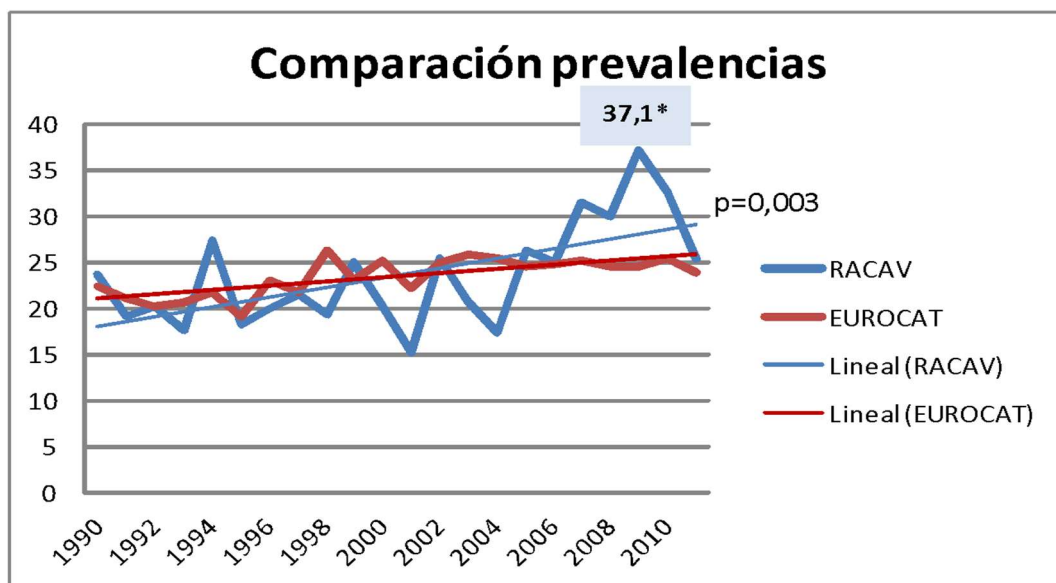
## 2. Distribución temporal de las anomalías del SNC

### a. Prevalencia global de las ACSNC y comparación con el registro EUROCAT

La prevalencia global de las ACSNC para el periodo de 1990 al 2011 fue de 23,93 casos por cada 10.000 nacimientos. La distribución por años se detalla en la tabla 5.

**TABLA 5. DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE LAS ASNC.** \* EL NÚMERO DE NACIDOS EN LA CAV SEGÚN LOS DATOS DEL EUSTAT. SE INCLUYEN LOS NACIDOS VIVOS Y MUERTOS. <sup>§</sup>PREVALENCIA ESTIMADA COMO CASOS POR CADA 10.000 NACIMIENTOS. <sup>&</sup>INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%.

	Casos por años	Porcentaje del total del ASNC	Nacimientos*	Prevalencia <sup>§</sup>	CI <sup>&amp;</sup>
1990	39	4,1	16438	23,73	(16,9-32,4)
1991	31	3,2	16291	19,03	(12,9-27,0)
1992	33	3,5	16316	20,23	(13,9-28,4)
1993	28	2,9	15891	17,62	(11,7-25,5)
1994	42	4,4	15357	27,35	(19,7-37,0)
1995	28	2,9	15397	18,19	(12,1-26,3)
1996	32	3,4	16060	19,93	(13,6-28,1)
1997	35	3,7	16397	21,35	(14,9-29,7)
1998	31	3,2	16169	19,17	(13,0-27,2)
1999	42	4,4	16859	24,91	(18,0-33,7)
2000	35	3,7	17408	20,11	(14,0-28,0)
2001	27	2,8	17718	15,24	(10,0-22,2)
2002	46	4,8	18210	25,26	(18,5-33,7)
2003	40	4,2	19346	20,68	(14,8-28,1)
2004	34	3,6	19681	17,28	(12,0-24,1)
2005	52	5,4	19792	26,27	(19,6-34,4)
2006	50	5,2	20143	24,82	(18,4-32,7)
2007	65	6,8	20681	31,43	(24,3-40,0)
2008	64	6,7	21401	29,91	(23,0-38,2)
2009	78	8,2	21023	37,10	(29,3-46,3)
2010	69	7,2	21246	32,48	(25,3-41,1)
2011	54	5,7	21257	25,40	(19,1-33,1)
<b>Total</b>	<b>955</b>	<b>100</b>	<b>399081</b>	<b>23,93</b>	<b>(22,4-25,5)</b>

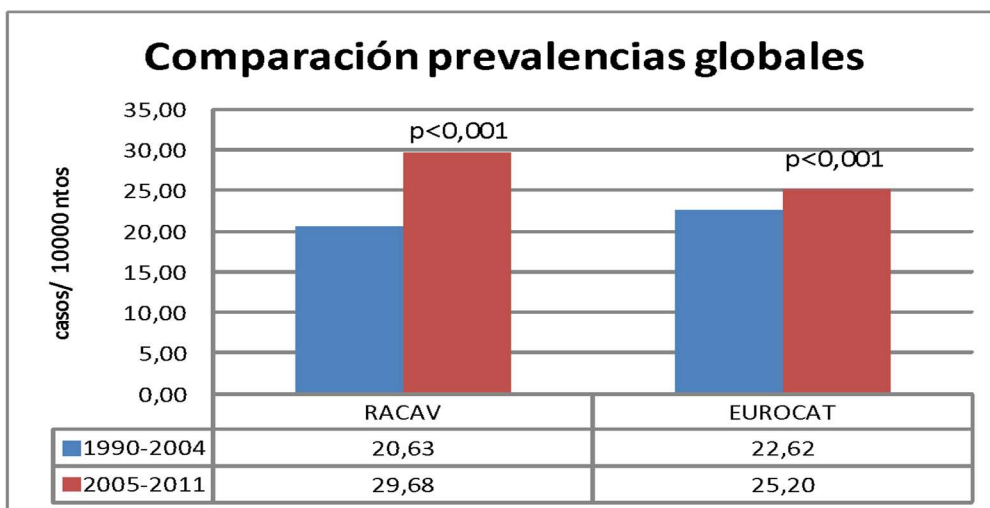


**FIGURA 6. COMPARACIÓN DE LAS PREVALENCIAS ANUALES DE LAS ACSNC DE NUESTRO REGISTRO CON RESPECTO AL REGISTRO EUROCAT.** EN LA COLUMNA SE ESPECIFICAN LOS CASOS POR CADA 10.000 NACIDOS, Y EN LA FILA EL AÑO DE NACIMIENTO. LAS LÍNEAS FINAS MARCAN LA LÍNEA DE TENDENCIA, SIENDO HACIA EL AUMENTO EN EL CASO DE NUESTRO REGISTRO

La prevalencia para este periodo es muy similar a la del resto del registro de EUROCAT durante estos años (23,64 por cada 10.000 nacidos), no existiendo diferencias significativas entre proporciones. Sin embargo, en nuestro registro, se observa una tendencia al aumento de la prevalencia estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ) a lo largo de los años, que es más evidente a partir del 2005 (Figura 6). La prevalencia más alta fue en el 2009 (37,10 por 10.000), apareciendo una tendencia a la baja en los dos siguientes años.

Aunque en la gráfica por años no es tan evidente, también ha aumentado la prevalencia de las ACSNC en el registro europeo a partir del 2005 (figura 7). En nuestro estudio la prevalencia pasa de 20,63 a 29,68 por cada 10.000 nacimientos y en el caso del EUROCAT de 22,62 a 25,20 por cada 10.000 nacimientos.

Por tanto se puede concluir que la prevalencia global de nuestro registro durante los 22 años del estudio es similar a la del registro europeo, que ambas han aumentado de manera significativa a partir del 2005 y que este aumento ha sido mayor en nuestra serie.



**FIGURA 7. COMPARACIÓN DE LAS PREVALENCIAS ANUALES DE LAS ACSNC EN DOS PERIODOS.** COMPARACIÓN DE NUESTRO REGISTRO Y EL EUROCAT DIVIDIDOS EN LOS PERIODOS DE 1990-2004 (COLUMNA AZUL) Y 2005-2011 (COLUMNA ROJA). EN LOS DOS REGISTROS EXISTE UN AUMENTO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO ( $p < 0,001$ ) DE LA PREVALENCIA DEL SEGUNDO PERIODO CON RESPECTO AL PRIMERO.

#### b. Distribución de las ACSNC según el tipo de malformación y comparación con EUROCAT

Inicialmente se han clasificado los 955 casos según el tipo de ACSNC. Solo se ha recogido una vez cada caso, y en los casos en los que había más de dos anomalías, se tomaba la más grave o representativa.

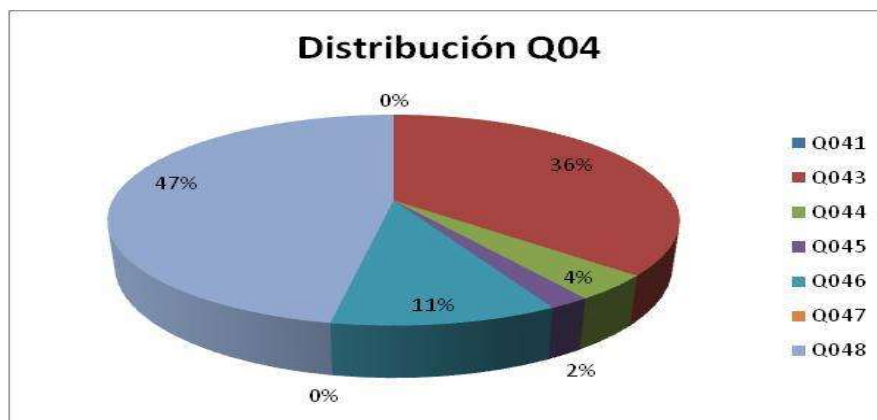
Según esta distribución, la anomalía más prevalente es la anencefalia (Q00), que corresponde al 22% de las ACSNC, posteriormente la hidrocefalia (20%), seguida por la espina bífida (19%) (figura 8).



**FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE ANSNC EN NUESTRA MUESTRA.** Q00: ANENCEFALIA, Q01: ENCEFALOCELE, Q02: MICROCEFALIA, Q03: HIDROCEFALIA, Q04: OTRAS ANOMALÍAS DEL SNC, Q040: ANOMALÍAS DEL CUERPO CALOSO, Q042: HOLOPROSENCEFALIA, Q05: ESPINA BÍFIDA, Q06: ANOMALÍAS DE LA MÉDULA ESPINAL, Q07: OTRAS ANOMALÍAS DEL SNC.



Dentro del grupo de las Q04 se incluyen anomalías muy variadas, siendo el grupo más importante el Q048 a expensas de la ventriculomegalia, Q043 por anomalías del desarrollo cortical y Q046 por la porencefalia (figura 9).



**FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN DE LAS ANOMALÍAS DEL GRUPO Q04.** Q041: ARRINENCEFALIA, Q043: OTRAS ANOMALÍAS HIPOPLÁSICAS DEL SNC QUE INCLUYE AGIRIA, LIENCEFALIA, POLIMICROGIRIA E HIPOPLASIA DE CEREBELO. Q044: DISPLASIA SEPTOÓPTICA, Q045: MEGALENCEFALIA, Q046: QUISTES CEREBRALES, Q048: OTRAS ANOMALÍAS, QUE INCLUYE VENTRICULOMEGALIA.

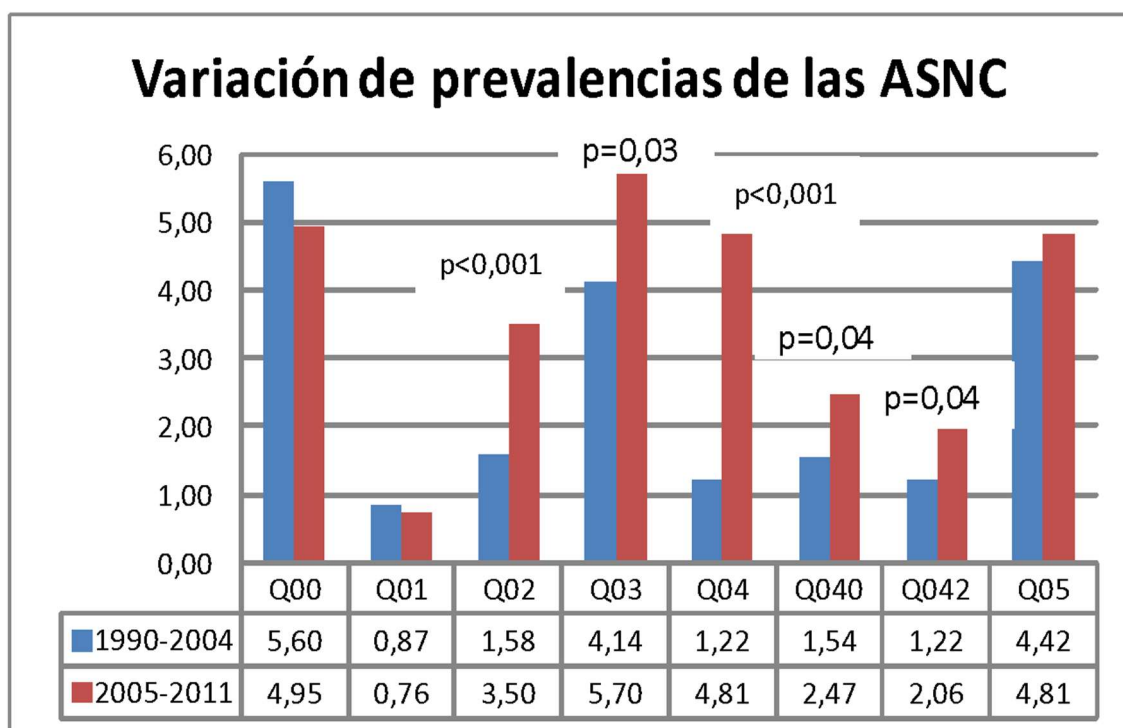
Posteriormente se han analizado las prevalencias de cada anomalía a lo largo de los años (Tabla 6).

**TABLA 6. PREVALENCIA DE CADA ACSNC POR AÑO Y 10000 NACIMIENTOS.** LOS DATOS REMARCADOS EN NEGRITA Y OSCURECIDOS SON PREVALENCIAS MÁS ALTAS CON RESPECTO A LOS OTROS AÑOS DE MANERA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA ( $P < 0,05$ ).

año	Q00	Q01	Q02	Q03	Q04	Q040	Q042	Q05	Q06	Q07
1990	4,87	3,04	1,22	6,08	0,61	0,61	1,22	6,08	0,00	0,00
1991	3,68	1,84	<b>4,91</b>	2,46	1,84	1,84	0,00	2,46	0,00	0,00
1992	5,52	1,23	1,23	4,90	0,61	1,23	1,84	3,68	0,00	0,00
1993	3,78	0,00	0,00	5,03	1,26	1,26	2,52	3,78	0,00	0,00
1994	5,86	1,30	1,95	6,51	1,95	1,30	1,30	7,16	0,00	0,00
1995	4,55	0,00	0,65	2,60	2,60	1,95	0,65	4,55	0,00	0,65
1996	8,09	0,62	1,25	3,74	0,00	0,62	3,11	2,49	0,00	0,00
1997	4,88	0,00	2,44	4,88	2,44	1,22	1,22	4,27	0,00	0,00
1998	2,47	2,47	0,62	8,04	1,86	0,62	0,00	3,09	0,00	0,00
1999	<b>10,08</b>	1,19	2,37	2,97	1,19	0,59	1,19	5,34	0,00	0,00
2000	6,32	0,57	0,57	3,45	1,15	0,57	1,72	5,74	0,00	0,00
2001	3,95	0,00	1,69	1,69	0,00	1,13	1,13	5,64	0,00	0,00
2002	8,24	0,00	1,10	5,49	0,55	4,94	1,10	3,84	0,00	0,00
2003	7,75	0,52	1,03	3,10	0,00	1,55	1,03	5,69	0,00	0,00
2004	3,56	0,51	2,54	2,03	2,54	3,05	0,51	2,54	0,00	0,00
2005	3,03	1,01	3,54	5,05	3,54	2,02	2,53	5,56	0,00	0,00
2006	5,46	1,49	0,00	6,45	3,48	2,48	0,50	4,47	0,50	0,00
2007	7,25	1,45	2,42	5,32	3,87	<b>5,32</b>	2,42	2,90	0,48	0,00
2008	2,80	0,47	<b>5,14</b>	5,61	<b>8,41</b>	2,34	0,93	3,74	0,00	0,47
2009	5,23	0,95	<b>6,18</b>	<b>8,09</b>	5,71	0,95	1,43	7,14	0,48	0,95
2010	5,18	0,00	<b>5,18</b>	4,24	4,24	3,29	<b>3,29</b>	6,59	0,47	0,00
2011	5,65	0,00	1,88	5,17	4,23	0,94	<b>3,29</b>	3,29	0,94	0,00

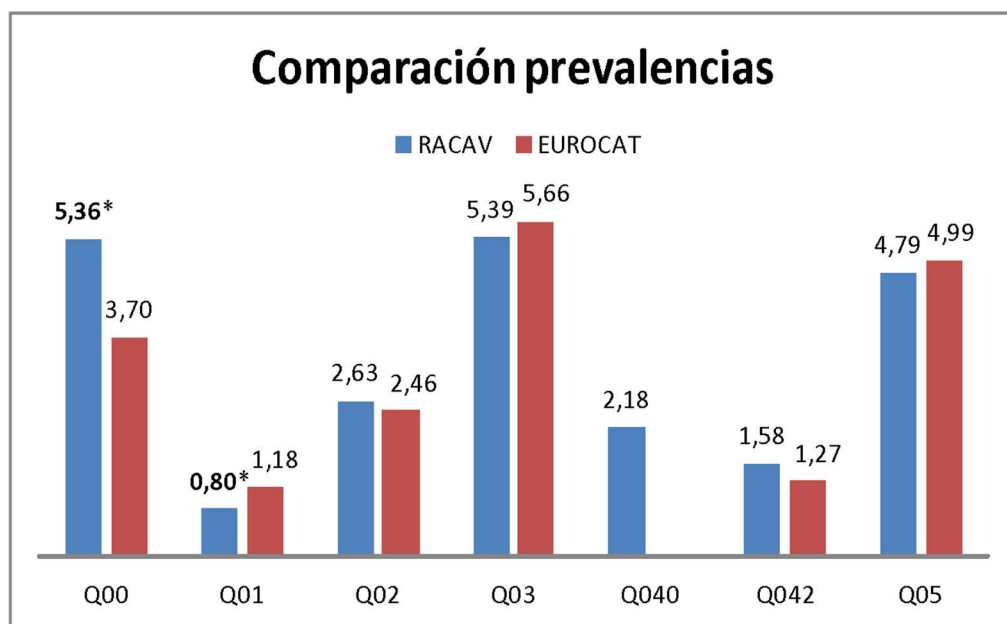
Las prevalencias de cada anomalía permanecen estables con los años, excepto en las microcefalias, las holoprosencefalias y otras anomalías del encéfalo no clasificadas en otros lugares (Q04) donde parece aumentar la prevalencia en los últimos años. Solo esta última llega a la significación estadística si realizamos línea de tendencia.

Si separamos por los dos periodos estudiados en las prevalencias globales, se puede observar cómo el aumento global de las ACSNC que objetivábamos a partir del 2005, se produce a expensas principalmente de “otras anomalías del encéfalo” (Q04) y de la microcefalia (Q02). También aumentan en menor medida la de las hidrocefalias (Q03), las holoprosencefalias (Q042) y anomalías de cuerpo calloso (Q040) (figura 10).



**FIGURA 10. DETALLE DE LAS PREVALENCIAS DE CADA ACSNC EN NUESTRO REGISTRO DURANTE LOS PERIODOS 1990-2004 Y 2005-2011.** EN COLOR AZUL, LAS PREVALENCIAS POR 10.000 NACIMIENTOS DE CADA ANOMALÍA DURANTE EL PRIMER PERIODO. EN ROJO, LAS PREVALENCIAS DEL SEGUNDO PERIODO. EN EL RECUADRO DE ABAJO APARECEN LAS PREVALENCIAS POR 10.000 NACIMIENTOS Y SOBRE LA COLUMNA EL GRADO DE SIGNIFICACIÓN DE LA DIFERENCIA DE PREVALENCIAS ENTRE LOS DOS PERIODOS.

La distribución de las ACSNC en Europa es similar a la que observamos en nuestra serie. Existen pocas diferencias en las prevalencias de cada anomalía, siendo únicamente la anencefalia algo más frecuente en nuestra serie y el encefalocele, menos frecuente (figura 11 y tabla 7).



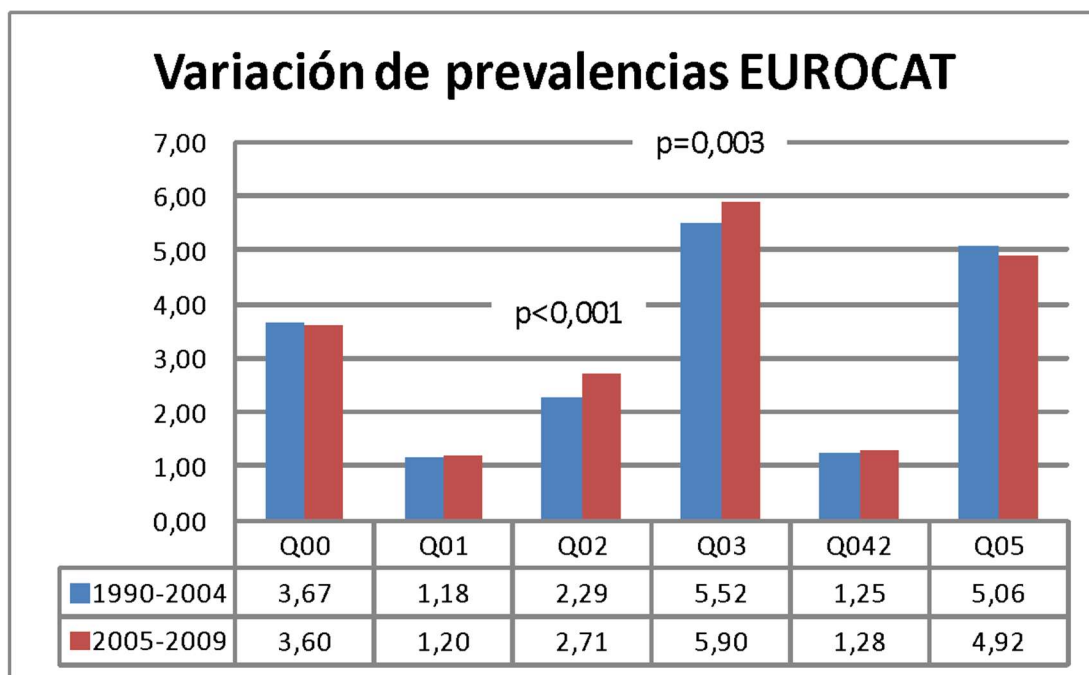
**FIGURA 11. COMPARACIÓN DE PREVALENCIAS DE CADA TIPO DE ACSNC CON RESPECTO AL EUROCAT.** EN COLOR AZUL, LAS PREVALENCIAS POR 10.000 NACIMIENTOS DE CADA ANOMALÍA EN NUESTRA SERIE. EN ROJO, LAS PREVALENCIAS DURANTE LOS MISMOS AÑOS EN EL REGISTRO EUROPEO. LAS PREVALENCIAS MARCADAS EN NEGRITA Y ASTERISCO (\*), TIENEN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ( $P < 0,05$ ) CON RESPECTO AL REGISTRO EUROPEO. EN EL CASO DE LAS ANOMALÍAS DE CUERPO CALOSO, NO TENEMOS DICHO DATO EN EL REGISTRO EUROPEO.

**TABLA 7. DETALLE DE LAS PREVALENCIAS DE CADA ASNC EN NUESTRO REGISTRO EN EUROCAT.** IC: INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA PREVALENCIA PARA  $P < 0,05$ . EN LA ÚLTIMA COLUMNA SE DETALLA LA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA DE LA COMPARACIÓN DE AMBAS FRECUENCIAS. NS: NO SIGNIFICATIVO.

Malformación	Frecuencia RACAV	Población RACAV	Prevalencia RACAV IC(95%)	Frecuencia EUROCAT	Población Eurocat	Prevalencia Eurocat IC(95%)	
Q00	214	399081	5,36 (4,7-6,1)	5500	14882313	3,7 (3,6-3,79)	$P < 0,001$
Q01	32	399081	0,80 (0,5-1,1)	1756	14882313	1,18 (1,13-1,24)	$P = 0,02$
Q02	105	399081	2,63 (2,1-3,1)	3531	14882313	2,46 (2,38-2,55)	NS
Q03	215	399081	5,39 (4,7-6,2)	8418	14882313	5,66 (5,54-5,78)	NS
Q040	87	399081	2,18 (1,7-2,7)	*	14882313		
Q042	63	399081	1,58 (1,2-2,0)	1838	14882313	1,27 (1,22-1,33)	NS
Q05	191	399081	4,79 (4,1-5,5)	7432	14882313	4,99 (4,88-5,11)	NS

Si comparamos los periodos antes comentados (antes y después del 2005), vemos cómo en el EUROCAT también se ha producido un aumento estadísticamente significativo de la prevalencia de la microcefalia y de la hidrocefalia. No así en la holoprosencefalia (figura 12).

En resumen, en cuanto a la distribución por anomalías, en nuestra serie la anomalía más frecuente es la anencefalia (grupo Q00), seguida por la hidrocefalia y posteriormente la espina bífida. Esta distribución es similar a la del registro europeo, excepto en la anencefalia que la prevalencia es menor en EUROCAT. Se observa además en los dos registros un aumento de la prevalencia de las microcefalias y las hidrocefalias desde el año 2005. En nuestra muestra además, hay un aumento de la holoprosencefalia, las anomalías de cuerpo calloso y otras anomalías del encéfalo.

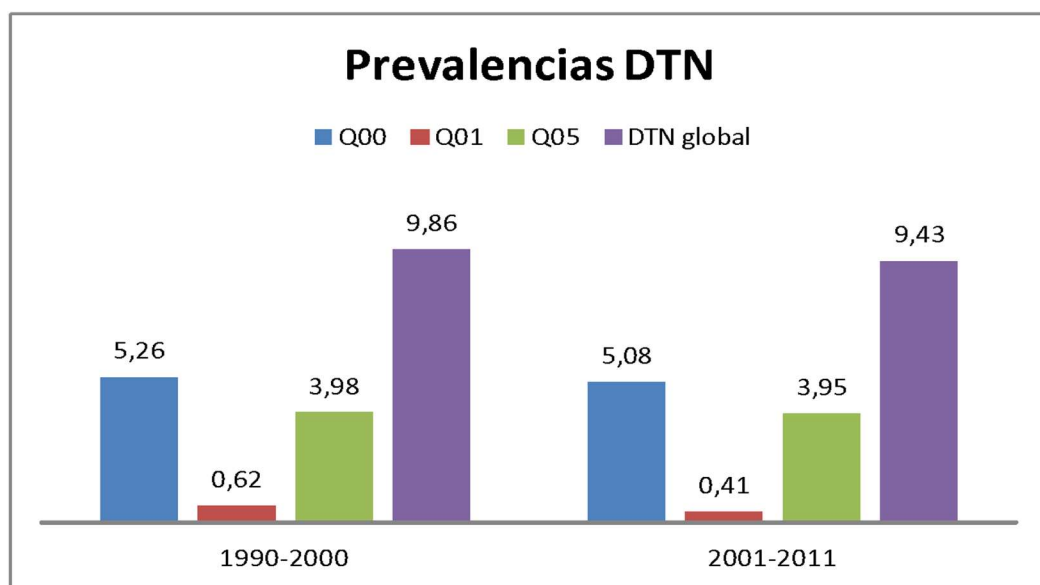


**FIGURA 12. COMPARACIÓN DE PREVALENCIAS DE CADA ACSNC EN LOS DOS PERIODOS EN EUROCAT.** COMPARACIÓN DE LOS PERIODOS 1990-2004 (AZUL) Y EL PERIODO 2005-2011 (ROJO). LOS VALORES SON POR 10000 NACIMIENTOS. EN LOS CASOS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS SE HA MARCADO LA P ENCIMA DE LA COLUMNA.

### c. Distribución temporal con respecto a la recomendación de la toma de ácido fólico

Hemos estudiado dos periodos según la recomendación oficial en el 2001 de tomar ácido fólico de manera preconcepcional y durante los 3 primeros meses del embarazo (Figura 13).

Hemos seleccionado los casos de etiología desconocida, para evitar el sesgo que pueda haber del aumento de otros factores (como el aumento de casos de origen cromosómico). No se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los DTN por separado ni estudiados globalmente en el periodo pre y post-implantación de la toma de ácido fólico preconcepcional (figura 13).



**FIGURA 13. COMPARACIÓN DE LAS PREVALENCIAS DE DTN ANTES Y DESPUÉS DEL 2001.** EN AZUL, LA PREVALENCIA POR 10000 NACIMIENTOS DEL GRUPO DE LAS ANENCEFALIAS (Q00), EN ROJO DEL GRUPO DE ENCEFALOCELES (Q01) Y EN VERDE LAS DE ESPINA BÍFIDAS (Q05). EN MORADO SE EXPRESA LA PREVALENCIA TOTAL POR 10000 NACIMIENTOS AGRUPANDO LAS TRES ANOMALÍAS.

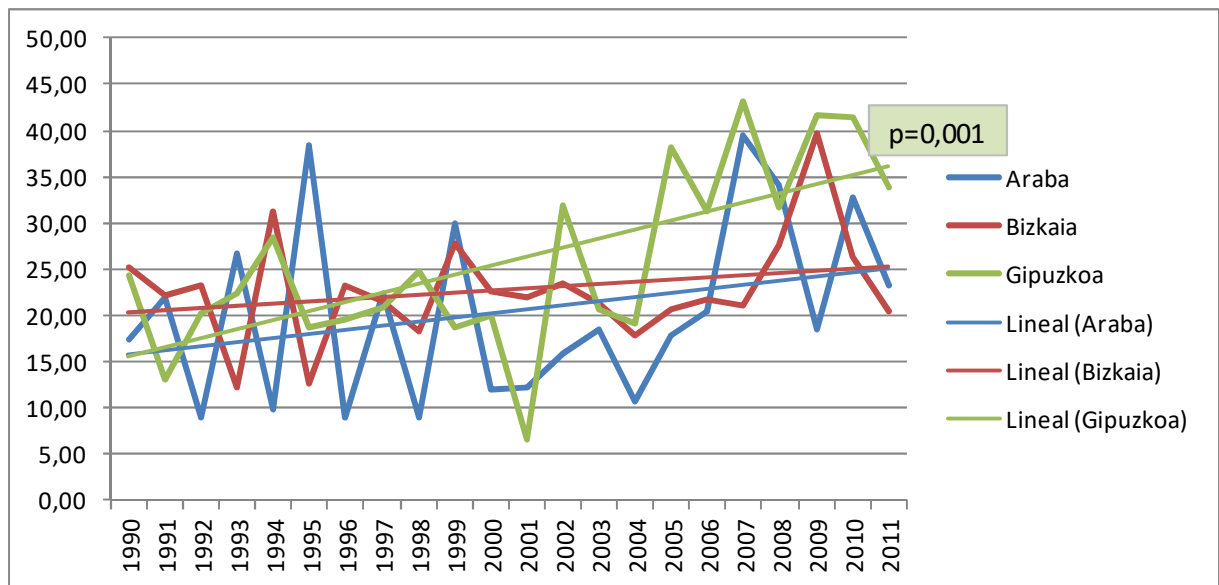
### 3. Distribución geográfica de las ACSNC en la CAV

Para estudiar si existen diferencias en la distribución geográfica de las ACSNC dentro de nuestro registro, se han separado los casos según el municipio de residencia de la madre y se han estudiado las prevalencias por provincia y año (tabla 8). La prevalencia por provincias es en Gipuzkoa de 26,63, en Bizkaia de 23,00 y en Araba de 20,8 por 10.000 nacimientos. La diferencia de prevalencias entre Gipuzkoa con respecto a Bizkaia y Araba es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Además, la tendencia ascendente de la prevalencia en Gipuzkoa es también significativa ( $p = 0,001$ ) a diferencia de Araba y Bizkaia (figura 14).

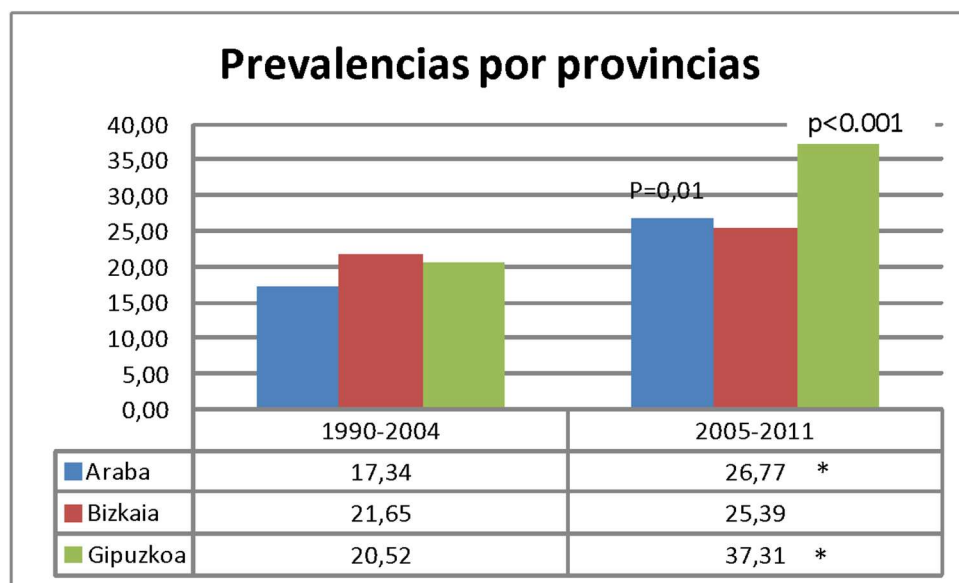
El aumento aparece principalmente a partir del 2005, donde observamos un aumento de la prevalencia en las tres provincias, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en Araba y principalmente en Gipuzkoa, donde la prevalencia casi es el doble (figura 15).

**TABLA 8. PREVALENCIAS ANUALES POR PROVINCIAS.** EL DATO DE PREVALENCIA ES POR 10.000 NACIMIENTOS. LOS NACIMIENTOS POR PROVINCIA HAN SIDO RECOGIDOS DEL EUSTAT. EL DATO EN LOS 5 PRIMEROS AÑOS ES SÓLO DE LOS NACIDOS VIVOS. A PARTIR DE 1995 SON NACIDOS VIVOS Y MUERTOS.

	Nacidos		Prevalencia		Nacidos		Prevalencia		Nacidos		Prevalencia	
	Araba	Araba	Araba	Bizkaia	Bizkaia	Bizkaia	Gipuzkoa	Gipuzkoa	Gipuzkoa	Gipuzkoa	Gipuzkoa	Gipuzkoa
1990	4	2290	17,47	22	8724	25,22	13	5347	24,31			
1991	5	2276	21,97	19	8557	22,20	7	5395	12,97			
1992	2	2221	9,00	20	8587	23,29	11	5442	20,21			
1993	6	2239	26,80	10	8203	12,19	12	5359	22,39			
1994	2	2024	9,88	25	7991	31,29	15	5269	28,47			
1995	8	2082	38,42	10	7873	12,70	10	5361	18,65			
1996	2	2257	8,86	19	8188	23,20	11	5615	19,59			
1997	5	2236	22,36	18	8380	21,48	12	5781	20,76			
1998	2	2257	8,86	15	8251	18,18	14	5661	24,73			
1999	7	2332	30,02	24	8647	27,76	11	5880	18,71			
2000	3	2495	12,02	20	8877	22,53	12	6036	19,88			
2001	3	2441	12,29	20	9089	22,00	4	6188	6,46			
2002	4	2504	15,97	22	9420	23,35	20	6286	31,82			
2003	5	2705	18,48	21	9855	21,31	14	6786	20,63			
2004	3	2814	10,66	18	10056	17,90	13	6811	19,09			
2005	5	2800	17,86	21	10170	20,65	26	6822	38,11			
2006	6	2935	20,44	22	10144	21,69	22	7064	31,14			
2007	12	3042	39,45	22	10462	21,03	31	7177	43,19			
2008	11	3224	34,12	30	10916	27,48	23	7261	31,68			
2009	6	3235	18,55	42	10591	39,66	30	7197	41,68			
2010	11	3361	32,73	28	10643	26,31	30	7242	41,43			
2011	8	3443	23,24	22	10731	20,50	24	7083	33,88			
	119	57213	20,80	470	204355	23,00	365	137063	26,63			

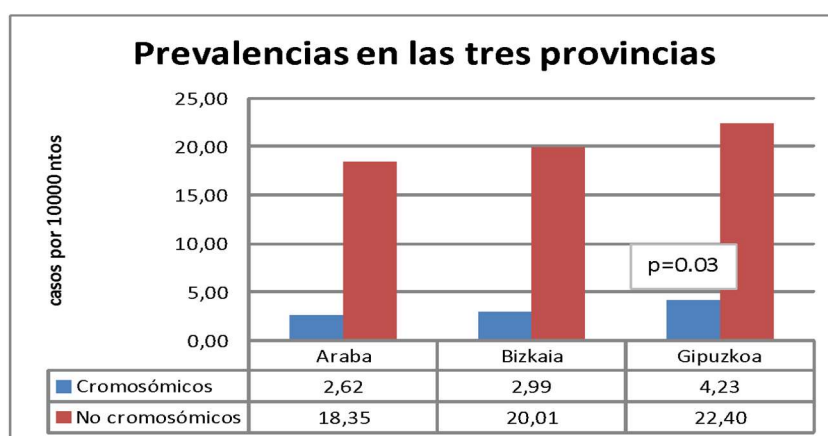


**FIGURA 14. COMPARACIÓN DE PREVALENCIAS EN LAS TRES PROVINCIAS A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO.** LAS PREVALENCIAS APARECEN EN LAS ORDENADAS Y LOS AÑOS EN LAS ABCISAS. EN AZUL LAS PREVALENCIAS DE ARABA, ROJO BIZKAIA Y VERDE GIPUZKOA. VIENEN REPRESENTADAS LAS LÍNEAS DE TENDENCIA DE CADA PROVINCIA. LA TENDENCIA ES HACIA UN AUMENTO DE MANERA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA SOLO EN GIPUZKOA.



**FIGURA 15. COMPARACIÓN DE PREVALENCIAS EN LAS TRES PROVINCIAS ANTES Y DESPUÉS DEL 2005.** LAS PREVALENCIAS APARECEN EN LAS ORDENADAS Y LOS PERIODOS EN LAS ABCISAS. EN AZUL LAS PREVALENCIAS DE ARABA, ROJO BIZKAIA Y VERDE GIPUZKOA. SE OBJETIVA UN AUMENTO SIGNIFICATIVO DE LAS PREVALENCIAS EN ARABA Y PRINCIPALMENTE EN GIPUZKOA DURANTE EL SEGUNDO PERIODO.

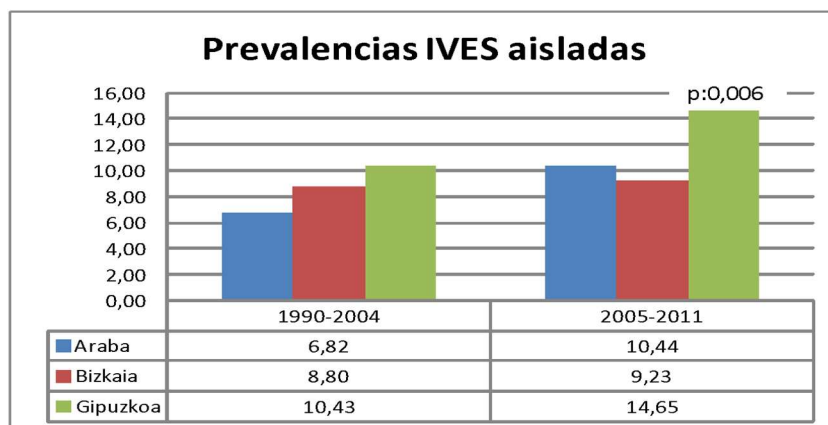
Al separar por casos de origen cromosómico y no cromosómico, vemos que la prevalencia en Gipuzkoa es mayor en ambos casos, aunque solo llega a la diferencia estadísticamente significativa en los casos de etiología cromosómica (figura16). Sin embargo, esto no se puede explicar por la diferencia de edad entre las madres, ya que la edad media materna en las tres provincias para este periodo de tiempo es la misma (30,3 años en Araba, 30,6 años en Bizkaia y 30,7 años en Gipuzkoa).



**FIGURA 16. COMPARACIÓN DE PREVALENCIAS SEGÚN SU ETIOLOGÍA CROMOSÓMICA EN LAS TRES PROVINCIAS. LA DIFERENCIA DE LOS CASOS DE ORIGEN CROMOSÓMICO ES MAYOR EN GIPUZKOA, SIENDO ESTA DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA**

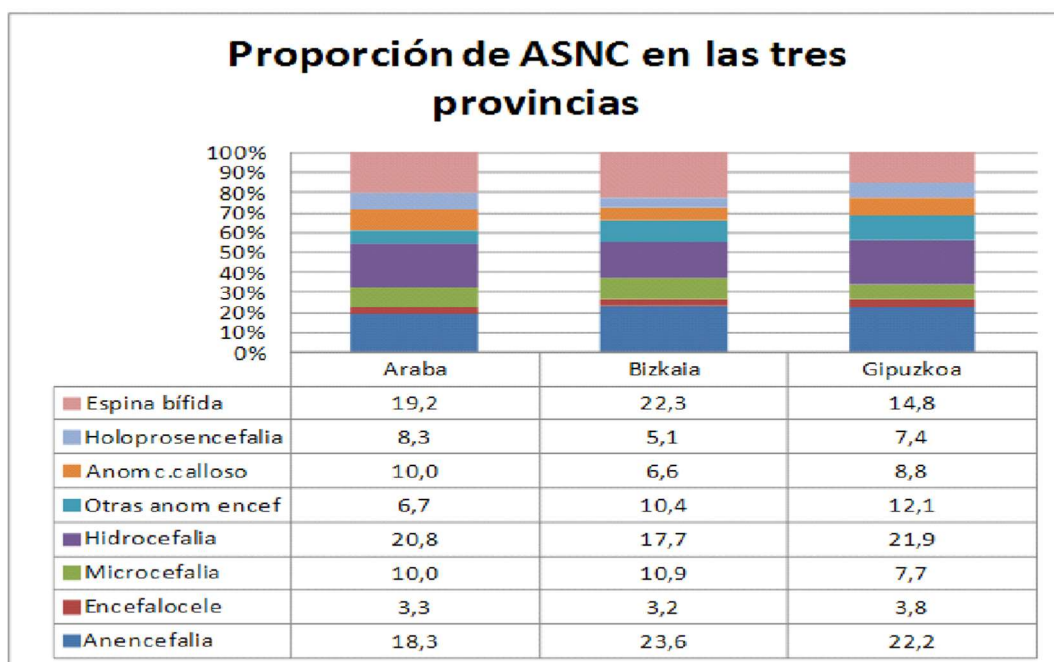
Para evitar que esta diferencia en prevalencias pueda ser secundaria a un sobrerregistro de anomalías menos graves en la provincia de Gipuzkoa, hemos seleccionado solo aquellas que terminaron en IVE y que aparecieron aisladas (no asociadas a anomalías en otros órganos) y que no tienen una etiología de origen cromosómico. Así seleccionamos solo las anomalías que por sí solas habían llevado a la IVE (394 casos de la muestra). También así, la prevalencia en Gipuzkoa es mayor en ambos periodos, aunque sólo durante el segundo periodo de una manera estadísticamente significativa.





**FIGURA 17. COMPARACIÓN DE LAS PREVALENCIAS DE LAS ASNC AISLADAS QUE TERMINAN EN IVE EN LAS TRES PROVINCIAS.** LAS PREVALENCIAS APARECEN EN LAS ORDENADAS Y LOS PERIODOS EN LAS ABCISAS. EN AZUL LAS PREVALENCIAS DE ARABA, ROJO BIZKAIA Y VERDE GIPUZKOA. SE OBJETIVA UN AUMENTO SIGNIFICATIVO DE LAS PREVALENCIAS EN ARABA Y PRINCIPALMENTE EN GIPUZKOA DURANTE EL SEGUNDO PERIODO

Finalmente, hemos evaluado si la distribución del tipo de anomalía difiere entre las tres provincias, y no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre las tres (figura18).



**FIGURA 18. COMPARACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TIPO ACSNC EN LAS TRES PROVINCIAS.** NO EXISTEN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS.

Por lo tanto, podemos decir que en Gipuzkoa hay una prevalencia de ACSNC global durante nuestro periodo de estudio mayor que en las otras dos provincias y que esto es debido principalmente al aumento de la prevalencia que se registra desde el 2005. Hay un aumento

de los casos de etiología cromosómica sin que podamos explicar el por qué. Tampoco creemos que el aumento de prevalencia de los casos en Gipuzkoa sea secundario a un sobrerregistro de casos más leves, ya que seleccionando los casos aislados de etiología desconocida y que llegan a interrumpir el embarazo, también son más prevalentes los casos en Gipuzkoa.

Por último, la distribución de los diferentes tipos de anomalías es similar entre provincias, sin que se puedan detectar diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Para terminar con la distribución geográfica, hemos estudiado de manera más concreta la distribución de las ACSNC en los municipios de Gipuzkoa para saber si existe una tendencia a la agrupación en algunas zonas. Para ello hemos recogido aquellos municipios en donde hay descritos más de 5 casos y se han calculado las prevalencias (figura 19 y tabla 9).



**FIGURA 19. DISTRIBUCIÓN DE LAS PREVALENCIAS DE ACSNC EN LOS MUNICIPIOS DE GIPUZKOA.**

**TABLA 9. DETALLE DE LAS PREVALENCIAS EN CADA MUNICIPIO DE GIPUZKOA.** EN LA PRIMERA COLUMNA EL NÚMERO DE CASOS REGISTRADOS EN NUESTRA MUESTRA. EN LA COLUMNA "NACIDOS" EL NÚMERO DE NIÑOS NACIDOS DURANTE ESTE PERIODO EN CADA MUNICIPIO. LA PREVALENCIA VIENE RECOGIDA POR CADA 10.000 NACIMIENTOS.

Frecuencia	Municipio	Nacidos	Prevalencia
82	Donostia	32460,0	25,3
25	Renteria	7482,0	33,4
8	Pasajes	3150,0	25,4
10	Hernani	4061,0	24,6
5	Urnieta	1492,0	33,5
6	Andoain	2832,0	21,2
5	Villabona	1351,0	37,0
5	Oiartzun	2180,0	22,9
5	Beasain	2829,0	17,7
5	Hondarribia	3221,0	15,5
37	Irun	12125,0	30,5
10	Tolosa	3584,0	27,9
7	Bergara	2755,0	25,4
9	Eibar	4637,0	19,4
12	Urre+Zumar	3354,0	35,8
8	Azkoitia	2390,0	33,5
13	Azpeitia	3179,0	40,9
17	Zarauz	4869,0	34,9
7	Orio	1113,0	<b>62,9*</b>

La mayor prevalencia la encontramos en Orio, siendo el único municipio con una prevalencia más alta con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ). En cuanto a los pueblos o ciudades con más habitantes, se observan una zonas con mayor prevalencia: Zumárraga-Azkoitia -Azpeitia y Orio-Zarauz ( $p=0,018$  y  $p=0,015$  respectivamente). Otras dos zonas que presentan tendencia a mayor prevalencia son la zona de Hernani-Andoain-Urnieta -Villabona, y la de Renteria-Pasajes, sin que las diferencias sean estadísticamente significativas con el resto de Gipuzkoa.

Valoramos la distribución temporal de las ACSNC en Zarauz-Orio en el periodo estudiado y el tipo de ACSNC (figura 20). Llama la atención un aumento de los casos a partir del 2002 y que el aumento de la prevalencia global de las ACSNC es debida principalmente a la anencefalia y en menor medida a la agenesia de cuerpo caloso.

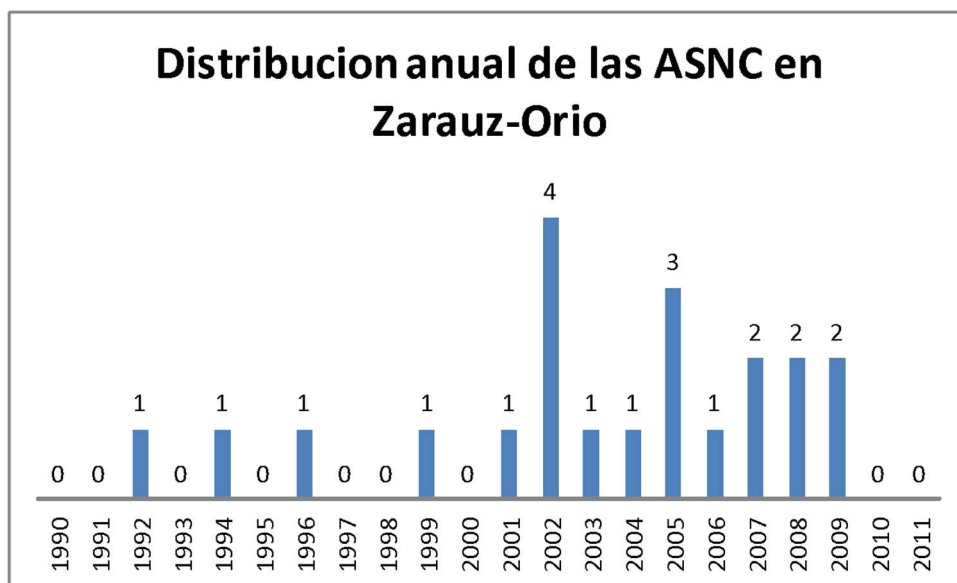


FIGURA 20. DISTRIBUCIÓN DE LAS ACSNC ENCONTRADAS CADA AÑO EN ORIO Y ZARAUZ

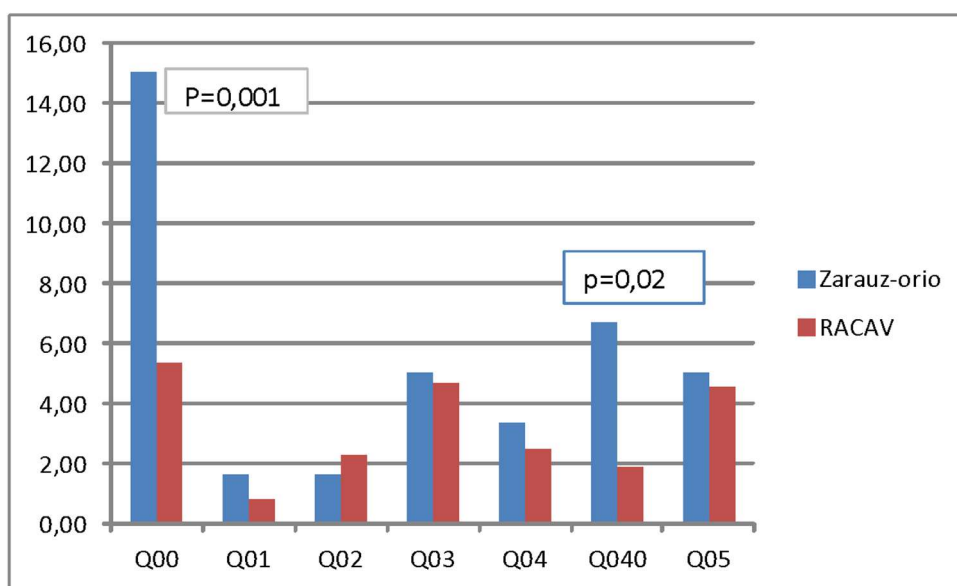


FIGURA 21 COMPARACIÓN DE PREVALENCIAS POR TIPO DE ACSNC EN LA ZONA DE ZARAUZ-ORIO Y DEL RESTO DE LA MUESTRA. SOLO LAS ANENCEFALIAS (Q00) Y LAS ANOMALÍAS DE CUERPO CALLOSO (Q040) TIENEN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS.

Los datos de la zona de Azkoitia-Azpeitia-Zumárraga son menos claros. La prevalencia a lo largo de los años ha permanecido más estable y las diferencias entre las anomalías son más heterogéneas. En general se objetiva un aumento de las hidrocefalias y de la holoprosencefalia (figuras 22 y 23).

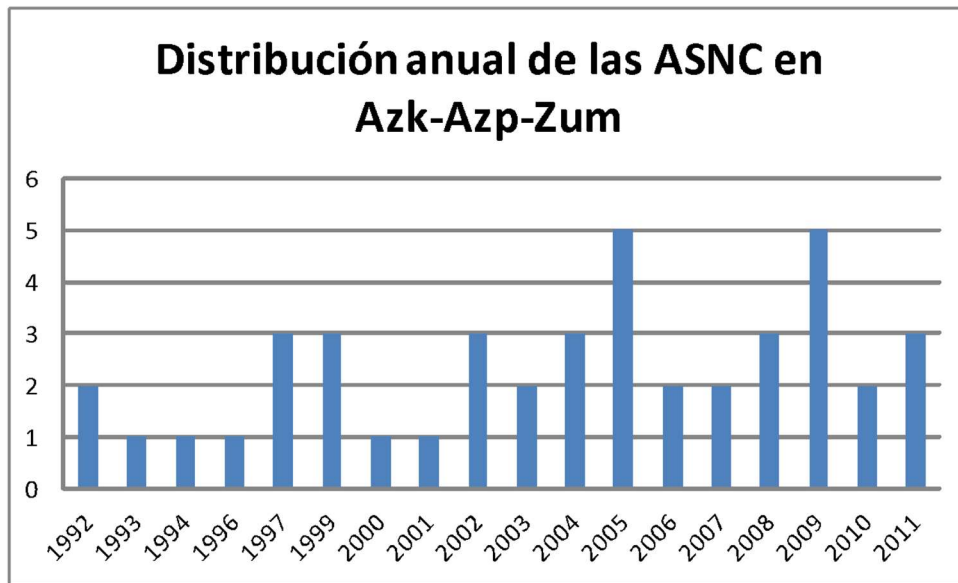


FIGURA 22. DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE ACSNC POR AÑO DE NACIMIENTO EN LOS MUNICIPIOS DE AZKOITIA, AZPEITIA Y ZUMARRAGA

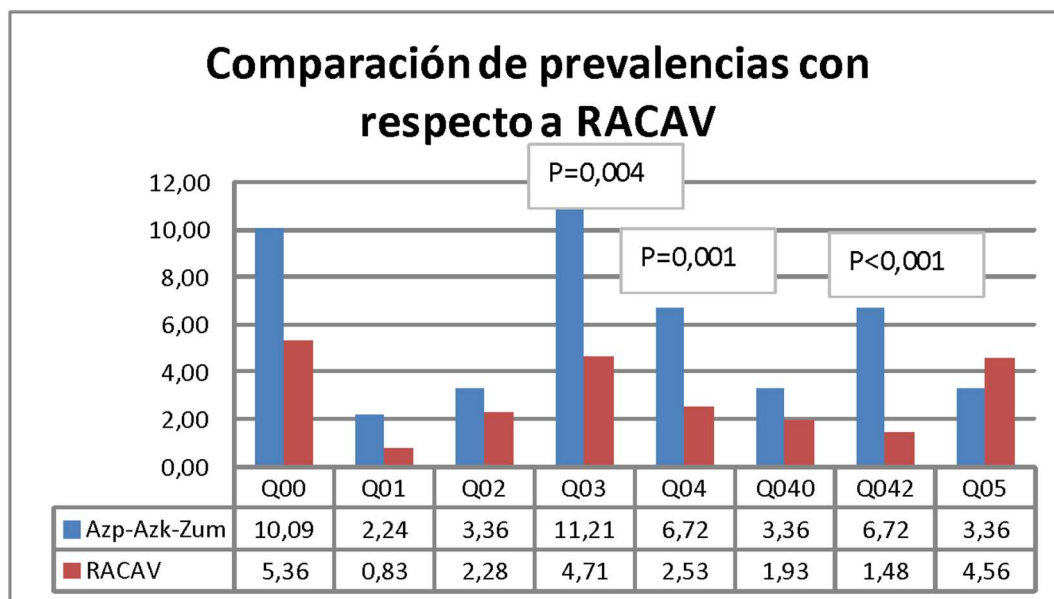


FIGURA 23. COMPARACIÓN DE LAS PREVALENCIAS POR TIPO DE ACSNC ENTRE LA ZONA DE AZKOITIA-AZPEITIA-ZUMÁRRAGA Y EL RESTO DEL REGISTRO. LA PREVALENCIA DE LA HIDROCEFALIA, HOLOPROSENCEFALIA Y DE "OTRAS ANOMALÍAS DEL ENCÉFALO" TIENEN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS

Se ha analizado el número de casos de etiología cromosómica y es mucho mayor en Orio que en otros municipios, pudiendo explicar parte de estos resultados. No se han observado diferencias entre los otros municipios (figura24).

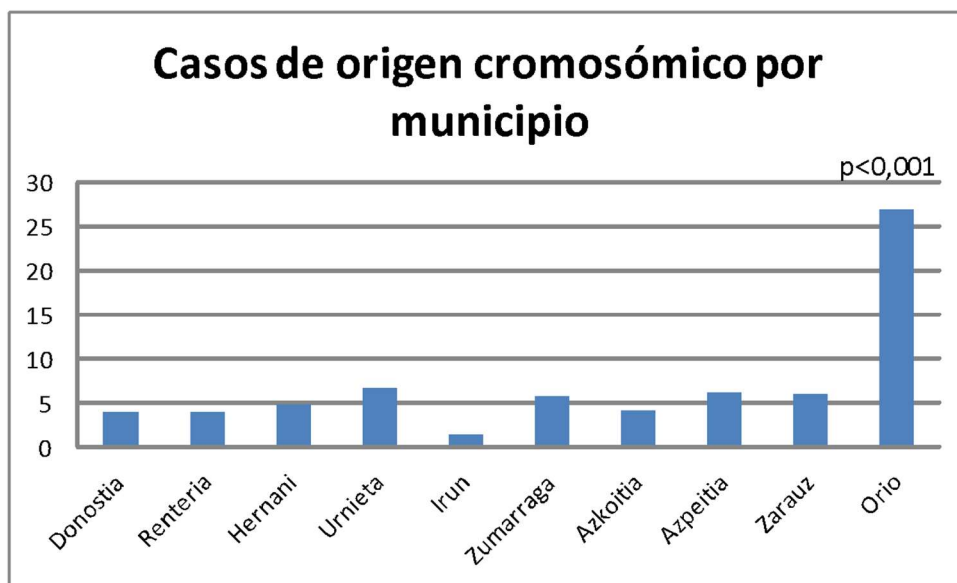
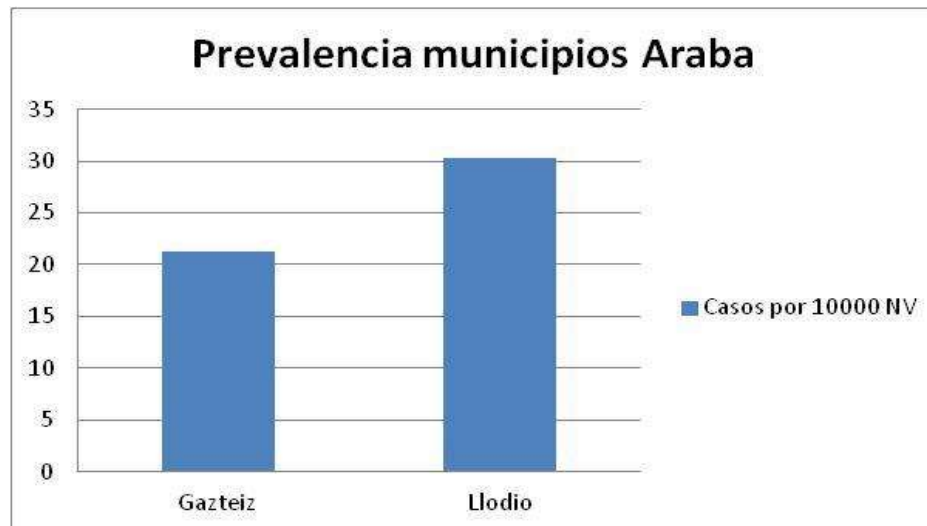


FIGURA 24. DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE ETIOLOGÍA CROMOSÓMICA POR MUNICIPIOS DE GIPUZKOA

Se ha analizado también la distribución por municipios en Bizkaia y en Araba, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los municipios (Figuras 25 y 26).



FIGURA 25. DISTRIBUCIÓN DE PREVALENCIAS DE ACSNC EN LOS MUNICIPIOS DE BIZKAIA. RESULTADOS EN CASOS POR 10000 NACIMIENTOS. SE EXPONEN AQUELLOS MUNICIPIOS QUE TIENEN MÁS DE 5 CASOS.



**FIGURA 26.** DISTRIBUCIÓN DE PREVALENCIAS DE ACSNC EN LOS MUNICIPIOS DE ARABA. RESULTADOS EN CASOS POR 10000 NACIMIENTOS. SE EXPONEN AQUELLOS MUNICIPIOS QUE TIENEN MÁS DE 5 CASOS.

## 4. Descripción clínica de las ACSNC

### a. Características del embarazo

#### a.1. Sexo

La distribución entre ambos sexos es similar, siendo ligeramente más frecuente el sexo femenino (figura 27). La distribución por sexos es homogénea en todos los grupos de malformaciones, excepto en las anencefalias (Q00): En este grupo, son más prevalentes las mujeres, con un Odds ratio de 1,21(1,046-1,406);  $p=0,017$  (figura 28).

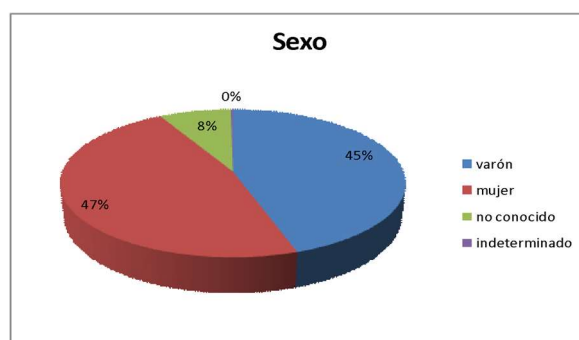


FIGURA 27. DISTRIBUCIÓN DEL SEXO DE LOS CASOS REGISTRADOS EN LA MUESTRA.

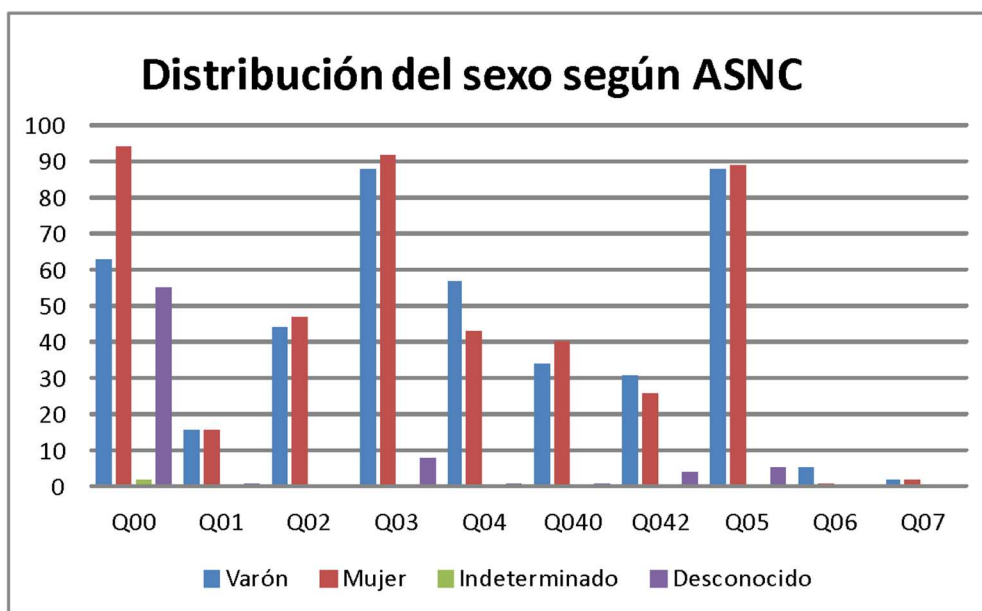


FIGURA 28. DETALLE DE LA DISTRIBUCIÓN DE SEXOS SEGÚN CADA ACSNC. EXISTE UN PREDOMINIO DEL SEXO FEMENINO EN EL GRUPO Q00 (ANENCEFALIAS).



### a.2. Número de fetos por embarazo

En nuestra serie 3,4% de los embarazos son múltiples.

Comparando la proporción de embarazos múltiples en la población de la CAV (datos desde 1996 recogidos de Eustat): 2,12% son embarazos múltiples. En ese mismo periodo, los embarazos múltiples son 3,03% en nuestra serie. Estas diferencias sin embargo, no llegan a tener significación estadística (figura 29).



FIGURA 29. DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE FETOS EN CADA EMBARAZO.

Si separamos por tipo de malformación, los embarazos múltiples son algo más frecuentes en las hidrocefalias (4,6%) sin que esta diferencia llegue a tener significación estadística (figura 30).

Sólo en dos de los embarazos múltiples estaba afecto el otro hermano. En uno de ellos ambas gemelas presentaban un cuadro de atrofia pontocerebelosa, y en el otro caso, el caso índice tenía una espina bífida y el hermano gemelo una megavejiga.

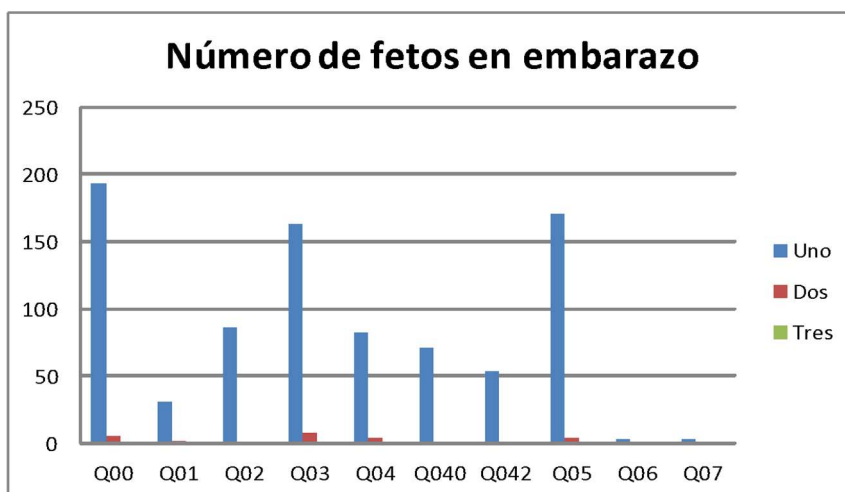


FIGURA 30. DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE FETOS SEGÚN CADA ACSNC.

## **b. Riesgo de recurrencia de cada anomalía congénita estudiada**

De la muestra, tenemos el dato de si ha habido recurrencia en 852 casos. Se registraron 51 casos (5,9%) que tenían un hermano afecto de alguna anomalía congénita. De estos, 23 presentaban la misma anomalía, 22 una anomalía diferente y 6 la misma anomalía más otra diferente.

Si separamos por cada tipo de anomalía:

### **Anencefalias**

10 casos tienen hermanos afectados de otra anomalía congénita, 9 de ellos con anencefalia. 6 de estos casos eran recurrencias en 3 mujeres. A resaltar que en las tres mujeres, el segundo caso se dio con un periodo entre concepciones de menos de un año. Uno de los casos estaba asociado a una anomalía cromosómica (triploidia)

Hubo una mujer con antecedentes de feto afecto de displasia renal que tuvo posteriormente uno afecto de anencefalia.

Por tanto, del total de mujeres que tuvieron embarazos con fetos afectados con anencefalia (211 mujeres diferentes), hubo recurrencia en 6 casos (2,7% de recurrencia).

Hay poca recurrencia en otro tipo de AC. Sólo un caso tenía otro hermano afecto de anomalía renal.

La edad media de edad de estas madres es de 29 años, con una DS 5,7. No tenemos datos de enfermedades previas ni durante el embarazo ni de toma de medicación. No provienen de las mismas zonas geográficas.

### **Encefaloceles**

De los 33 encefaloceles, hay 5 que tienen otros hermanos con alguna AC. Tres de ellos con encefalocele, siendo 2 una pareja de hermanos con el síndrome Meckel-Gruber, uno en el 2005 y el siguiente en el 2006. El tercero tiene una recurrencia de encefalocele pero no hay más datos. Está afecto de anomalías renal y biliar, por lo que podría tratarse también de otro Meckel-Gruber.

Los otros 2 casos de encefalocele aislado tienen recurrencias con anomalías en otros órganos (cardíaca, pulmonar e intestinal).

Por tanto, la recurrencia de encefalocele en nuestra serie es de 2 mujeres de las 32 recogidas con esta anomalía (6,25%) ambas con síndrome de Meckel-Gruber.

Cuatro de las 32 (12,5%) tienen recurrencias de AC de manera global.

#### Microcefalias

Sólo dos casos de los 91 con microcefalia tenían antecedentes de hermanos con microcefalia (no recogidos en el registro). Nacidos en el 2008 y 2005 sin saber el segundo caso en qué momento se dio, ambos sin otras anomalías asociadas. No hay datos maternos de interés.

La recurrencia de microcefalia en nuestra muestra, por tanto, es de 2 de 91(2,2%). No hay registrados casos con otras anomalías.

#### Hidrocefalias

Trece de los 188 casos tienen hermanos afectados, 6 con hidrocefalia, aunque ninguno recogido en el registro, por lo que tampoco podemos saber cuándo se produjeron. Cuatro de ellos tienen malformaciones múltiples sin poder determinar el síndrome concreto. Solo en el caso de una de estas recurrencias asociaba la misma anomalía (ambos hidrocefalia y estenosis pulmonar).

Siete casos, 4 con anomalías múltiples, tuvieron hermanos con recurrencias en otros órganos (agenesia renal, atresia esofágica, cardiopatía, hiperplasia suprarrenal congénita). Las AC no eran similares a los casos índices.

De manera global, no se veía una distribución temporal ni espacial de los casos de hidrocefalia. La edad media de las madres era 31 años (DS de 5,88). Un caso estaba asociado a cromosomopatía (cromosoma 9 en anillo).

Por tanto, la recurrencia de hidrocefalia en nuestra serie fue de 3,2% (6 de 188) y de 6,7% (13 de 188) de cualquier anomalía congénita. En ocho de los trece casos (62%) el caso índice tenía hidrocefalia asociada a otras malformaciones.

#### Otras anomalías del encéfalo

Este grupo es difícil de evaluar por la heterogeneidad del mismo.

Seis casos son anomalías ventriculares, con 5 casos de ventriculomegalia bilateral y otro de ventriculomegalia unilateral. Dos de estos casos son hermanos, y otro con ventriculomegalia unilateral es hermano de un caso de hidrocefalia aislada. No se observaron anomalías cromosómicas ni otras malformaciones asociadas.

En el caso de los hermanos, la madre no tenía antecedentes de interés en dos gestaciones consecutivas con menos de un año de diferencia.

En el caso de la ventriculomegalia unilateral, este fue el primer embarazo en el 2004 siendo el siguiente en el 2009. No había antecedentes médicos recogidos ni anomalías asociadas.

Además se recoge en este grupo dos hermanas gemelas con atrofia pontocerebelosa de etiología no conocida; no se llegó a realizar estudio genético.

Por lo tanto, como dato a recoger, podemos decir que en el grupo de las ventriculomegalias (Q048) de 48 casos, recurren 4 (8,3%) con la misma anomalía o con hidrocefalia.

#### Anomalías de cuerpo calloso

De los 75 casos de anomalías de cuerpo calloso, hay dos casos de agenesia de cuerpo calloso aislada de etiología no conocida que tienen antecedentes en hermanos de otras anomalías asociadas. Uno tiene antecedentes de hermano con trisomía 21 y otro con estenosis pulmonar.

No hay ningún caso de recurrencia de agenesia de cuerpo calloso. Dos casos (2,6%) tienen antecedentes en la fratria de anomalías congénitas

#### Holoprosencefalías

De los 61 casos de holoprosencefalia, no hay ninguno con recurrencia de anomalías recogida en el registro.

#### Espinas bífidas

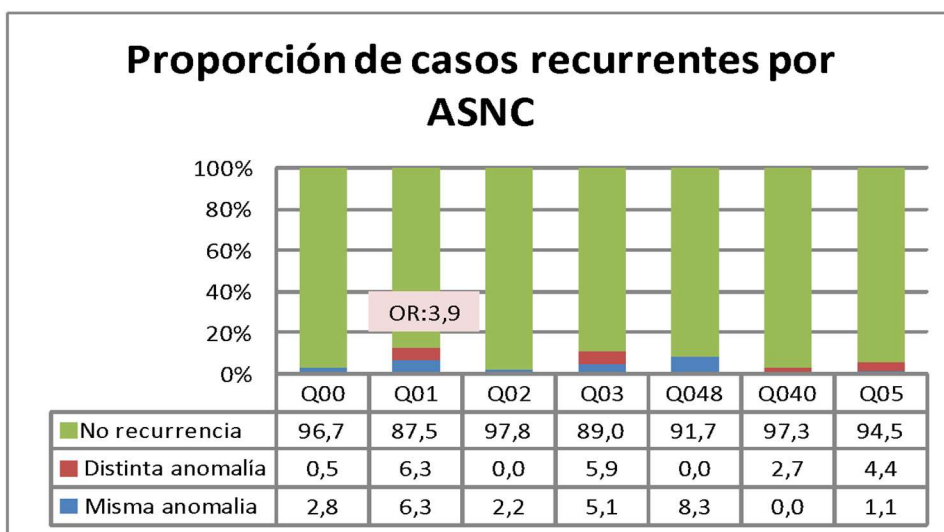
11 casos de los 182 con espina bífida tenían otros hermanos afectados de anomalías congénitas. Sólo 3 con la misma anomalía, siendo dos de ellos hermanos. Estos dos embarazos se dieron en años consecutivos, la madre era de fuera de la Unión Europea sin antecedentes de interés. Tomó ácido fólico preconcepcional en ambos embarazos. Los dos casos eran mielomeningoceles lumbares con hipoplasia cerebelosa asociada sin otras anomalías.

El resto de los casos tenían antecedentes de otro tipo de anomalías: antecedentes de trisomía 21, antecedente de megavejiga y de quiste aracnoideo.

A reseñar un caso en el que la madre tomaba valproato, lamotrigina y fenitoína. En una de las gestaciones tuvo una niña con riñones displásicos y discapacidad cognitiva y en el otro el mielomeningocele lumbosacro.

Por tanto, 2 casos de las 181 mujeres con gestaciones con espina bífida, recurren con la misma anomalía (1%) y 8 de 182(4,3% con otra anomalía).

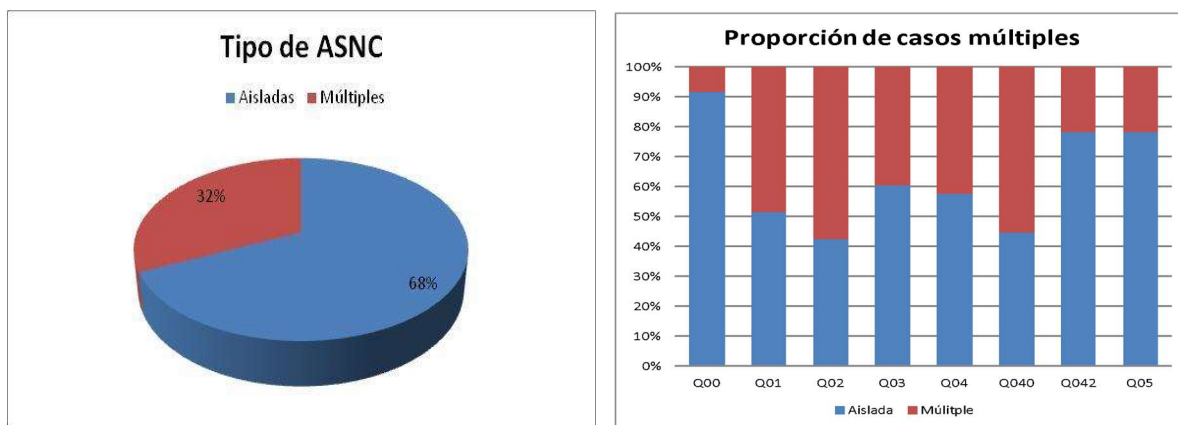
En resumen, la recurrencia de anomalías es baja, siendo algo más alta en las hidrocefalias y encefalocelos. Solo en este último grupo, el riesgo de recurrencia de cualquier AC es estadísticamente mayor que en el resto, con una OR: 3,9 (1,42-10,93), P=0,015 (figura31). En todos los casos, la recurrencia es con la misma anomalía del SNC o con otra en otro órgano. En los casos de recurrencia de la misma anomalía, todos los casos de nuestra serie en los que el dato está recogido, se han dado con un tiempo entre gestaciones de menos de un año.



**FIGURA 31. PORCENTAJES DE RECURRENCIA EN CADA ACSNC.** SE OBSERVA UNA MAYOR PROPORCIÓN DE RECURRENCIA EN EL ENCEFALOCELE CON UNA OR: 3,9 (1,42-10,93), P=0,015.

**c. Asociación de las anomalías**

De las 955 ACSNC, 651(68%) aparecen aisladas o asociadas a anomalías dentro del SNC. Un 32% tienen anomalías mayores en otros órganos, y las hemos considerado múltiples



**FIGURA 32. PROPORCIÓN DE ANOMALÍAS AISLADAS Y MÚLTIPLES.**

La proporción de anomalías múltiples o aisladas es diferente en cada tipo de ACSNC, siendo casi siempre aislada en las anencefalias y muy frecuentemente aisladas en las espinas bífidas (figura 32). La microcefalia y la agenesia de cuerpo calloso son las únicas anomalías que aparecen más frecuentemente asociadas a otras malformaciones que de manera aislada. En la tabla 10 se describe por anomalías cuál es la proporción de casos con anomalías múltiples y la OR con respecto al resto de la muestra.

**TABLA 10. PROPORCIÓN DE ANOMALÍAS MÚLTIPLES EN CADA TIPO DE ACSNC.** SE RECOGE POR CADA ANOMALÍA, EL NÚMERO TOTAL Y EL PORCENTAJE ENTRE PARÉNTESIS DE LOS CASOS QUE APARECEN ASOCIADAS A OTRAS ANOMALÍAS (MÚLTIPLES) Y SE COMPARAN CON EL RESTO DE LA MUESTRA. LA OR ES LA QUE SE OBTIENE DE LA PROBABILIDAD DE ENCONTRAR UNA ANOMALÍA DETERMINADA COMO MÚLTIPLE CON RESPECTO AL RESTO. ENTRE PARÉNTESIS EL INTERVALO DE CONFIANZA PARA EL 95%. Y EN LA ÚLTIMA COLUMNA EL GRADO DE SIGNIFICACIÓN. LAS FILAS CON FONDO AZUL SON AQUELLAS EN LAS QUE EXISTE UNA OR MENOR DE UNO, ES DECIR, QUE LAS ANOMALÍAS APARECEN CON MAYOR FRECUENCIA AISLADAS. EN LOS CASOS CON FONDO ROJO, SIGNIFICA QUE LA OR ES MAYOR DE UNO, Y QUE DICHA ANOMALÍA APARECE CON MAYOR FRECUENCIA QUE EN EL RESTO COMO MALFORMACIÓN MÚLTIPLE.

Tipo de ASNC	C múltiples	M resto	OR	Grado signif
Anencefalia	18(8,4%)	286(38,5)	0,15(0,09-0,24)	p<0,001
Encefalocele	15(48,4%)	289(33%)	2,06(1,00-4,22)	P=0,04
Microcefalia	58(55,2%)	246(28,9%)	3,03(2,00-4,57)	p<0,001
Hidrocefalia	82(38,1%)	222(30%)	1,44 (1,05- 1,98)	P=0,024
Otras anomalías	43(42%)	261(30%)	1,06(1.00-1,19)	P=0,02
A de c calloso	46(53%)	258(29,7%)	2,65 (1,70 -4,14)	p<0,001
Holoprosencef.	17(27%)	287(32%)	0,78(0,44- 1,38)	n.s
Espina bífida	44(23%)	260(34%)	0,58 (0,40-0,84)	P=0,004

#### d. Factores de riesgo maternos

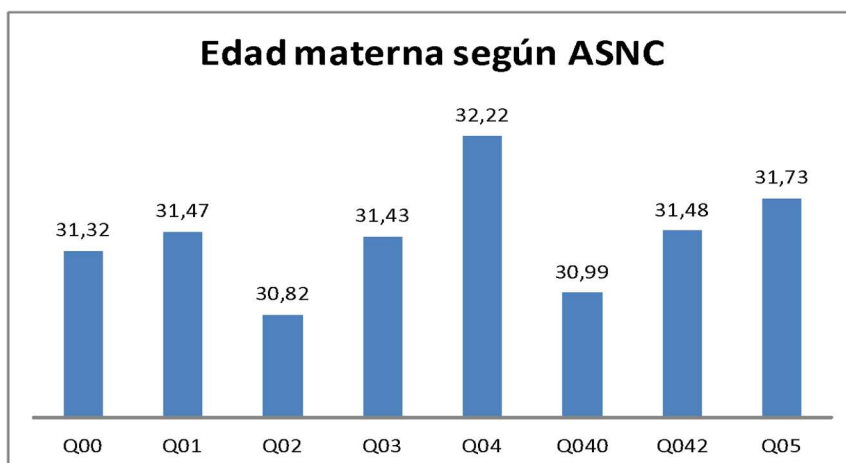
##### d.1.Edad materna

La edad está recogida en 912 casos. La edad media de las madres en esta muestra es de 31,48 años, con una DS de 4,92.

La edad materna en las tres provincias tampoco difiere: 31,18 años para Araba, 31,65 años para Gipuzkoa y 31,48 años para Bizkaia.

Si evaluamos la edad, según el tipo de ACSNC:

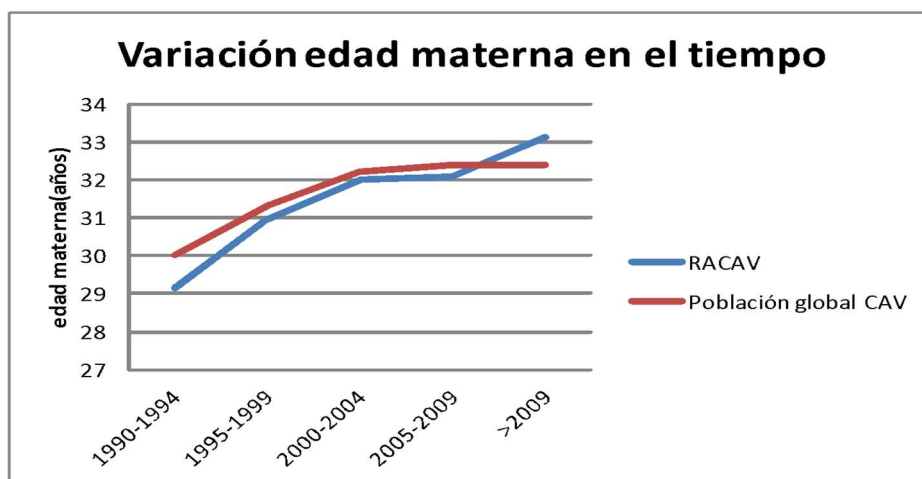
No existen diferencias significativas entre la edad materna en las diferentes ACSNC (figura 33).



**FIGURA 33. EDAD MATERNA PARA CADA TIPO DE ACSNC.** EL VALOR EXPRESADO ES LA MEDIA ARITMÉTICA EN AÑOS.

#### Variación de la edad materna en el tiempo:

Hay un aumento significativo y progresivo de la edad materna a medida que avanzan los años, aunque este aumento es paralelo al aumento de la edad materna que se da en la CAV de manera global (figura 34).

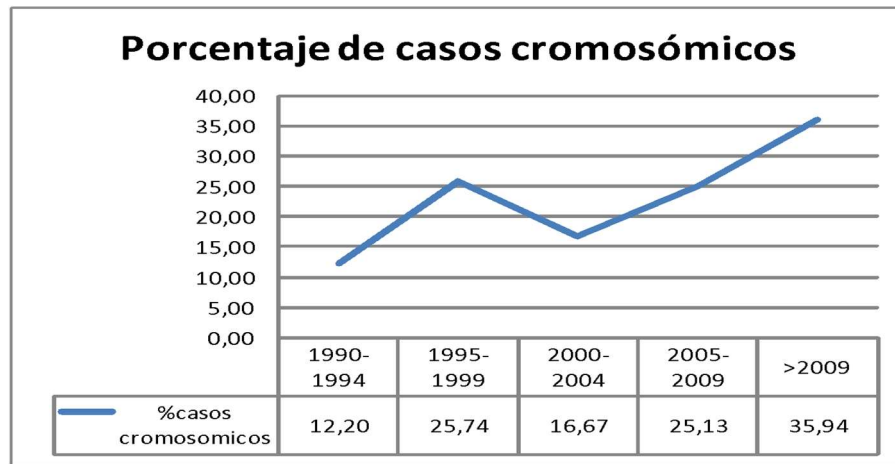


**FIGURA 34. VARIACIÓN DE LA EDAD MATERNA A LO LARGO DEL PERIODO ESTUDIADO.** SE COMPARA NUESTRO REGISTRO CON LOS DATOS DEL RESTO DE LA CAV (DATOS RECOGIDOS DEL EUSTAT).

Si comparamos las edades de las madres que han tenido gestaciones con anomalías cromosómicas con las que no, la media de ambos grupos es de 33,19 y 31,15 años respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

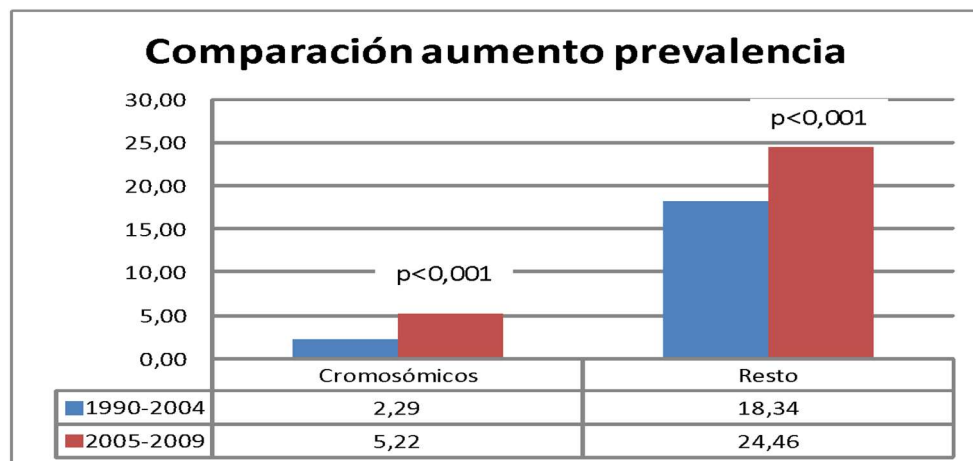
Teniendo en cuenta que el aumento de la edad materna se asocia con un aumento de anomalías cromosómicas, posteriormente hemos evaluado si hay un aumento de casos de

etiología cromosómica en la muestra. Si seleccionamos los casos que tienen cariotipo realizado con resultado conocido (560), observamos que aumenta la proporción de casos que son debidos a causa cromosómica pasando del 12,2% de los casos en el periodo 1990-1994 a 35,9 % en el periodo de 2009-2011 (figura 35).



**FIGURA 35. PORCENTAJE DE CASOS DE ETIOLOGÍA CROMOSÓMICA EN NUESTRA MUESTRA A LO LARGO DE LOS AÑOS.**

Además, no solo ha aumentado la proporción de casos cromosómicos, sino que ha aumentado la prevalencia global. Esto puede explicar parte del aumento de la prevalencia global de las ACSNC, aunque separando por etiología cromosómica y no cromosómica, también esta última ha aumentado significativamente de prevalencia.

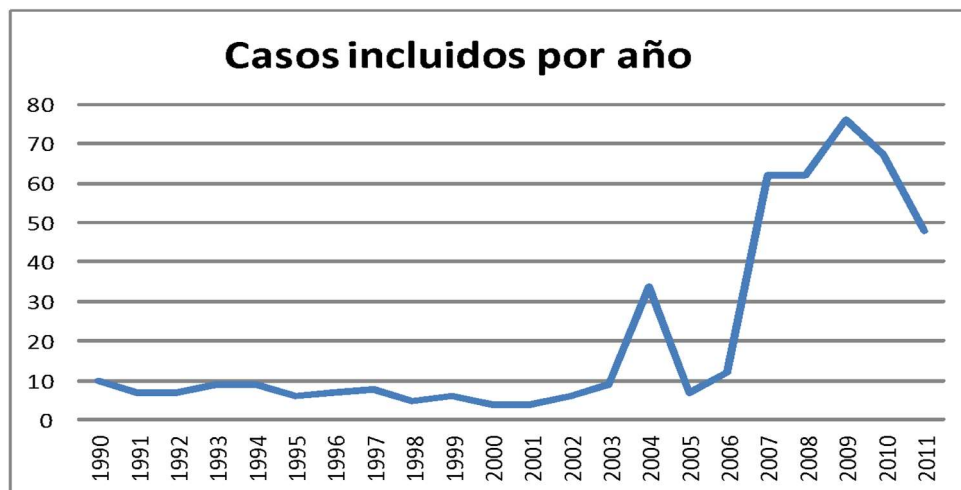


**FIGURA 36. COMPARACIÓN DE LAS PREVALENCIAS DE LOS CASOS CROMOSÓMICOS Y NO CROMOSÓMICOS. DIVIDIDOS EN LOS PERIODOS DE 1990-2004 (COLUMNA AZUL) Y 2005-2011 (COLUMNA ROJA). EN LOS DOS GRUPOS EXISTE UN AUMENTO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO ( $p < 0,001$ ) DE LA PREVALENCIA DEL SEGUNDO PERIODO CON RESPECTO AL PRIMERO.**



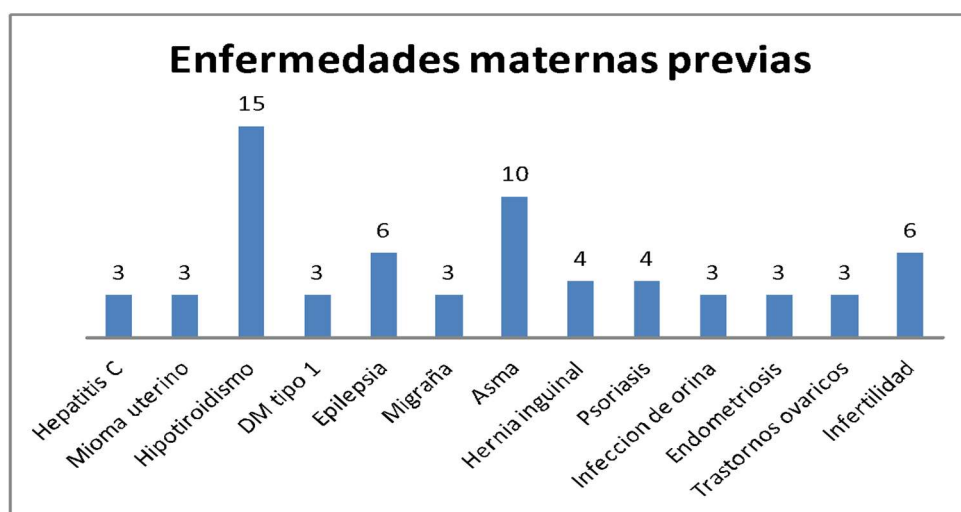
## d.2. Enfermedades maternas

Este dato está recogido en 465 de los 955 casos y la mayoría de ellos a partir del 2007 (figura 37).



**FIGURA 37. NÚMERO DE CASOS DE ENFERMEDADES MATERNAS RECOGIDOS POR AÑO.** SE OBSERVA QUE ES UN DATO SOLO PRESENTE DESDE EL 2003.

Tenían enfermedades previas al embarazo 192 de estas mujeres. La mayoría eran enfermedades no repetidas. Se recogen en el siguiente gráfico las enfermedades que se repiten al menos en tres madres. Las más frecuentes son el hipotiroidismo, seguida del asma, la epilepsia y la infertilidad (figura 38).



**FIGURA 38. DISTRIBUCIÓN DE ENFERMEDADES MATERNAS PREVIAS AL EMBARAZO.**

Cuarenta y tres mujeres estaban tomando algún fármaco durante el embarazo para el tratamiento de su patología. El más frecuente fue la levotiroxina y a más distancia los antiepilépticos, la insulina y los broncodilatadores (figura 39).

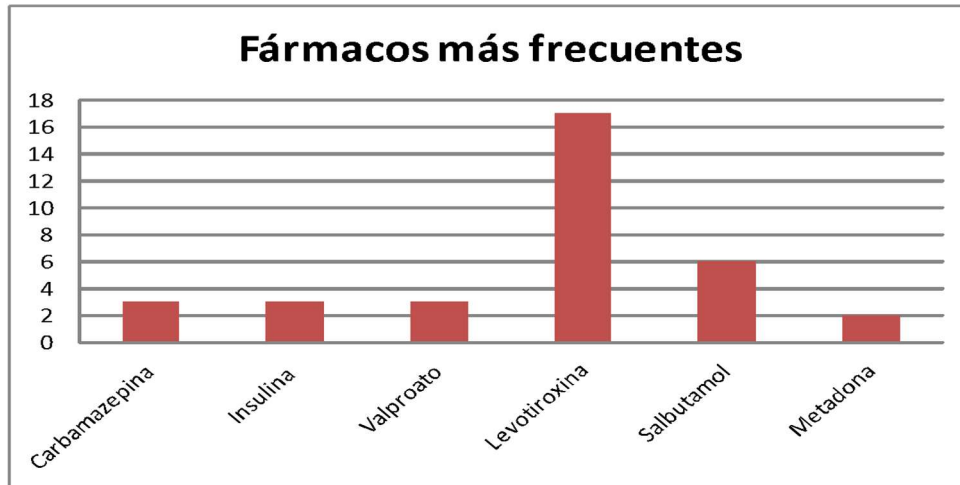


FIGURA 39. FÁRMACOS QUE TOMABAN ANTES DEL EMBARAZO. SOLO ESTÁN REPRESENTADOS LOS MÁS FRECUENTES.

Todas las madres que presentaban hipotiroidismo previo al embarazo estuvieron tratadas con levotiroxina durante el mismo. El tipo de ACSNC que se vio en este grupo fue variado. Había una proporción superior de casos con microcefalia y agenesia de cuerpo caloso (figura 40).

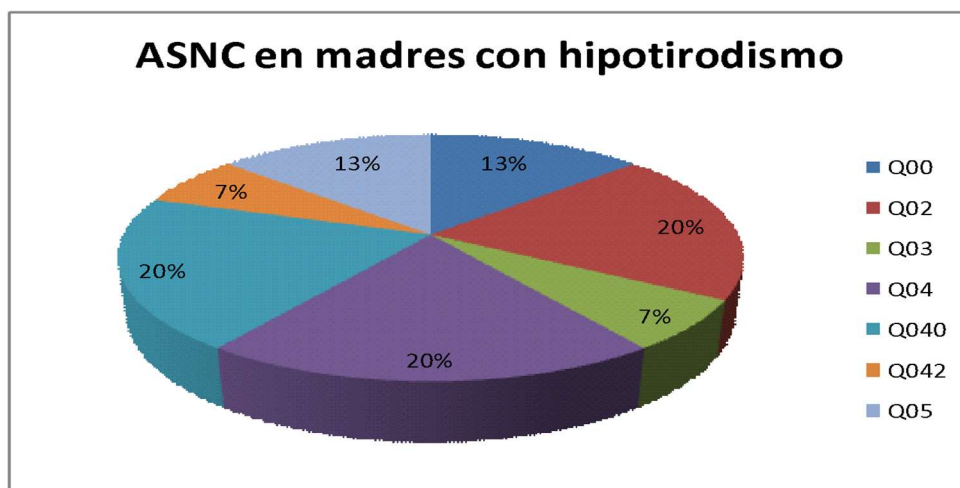


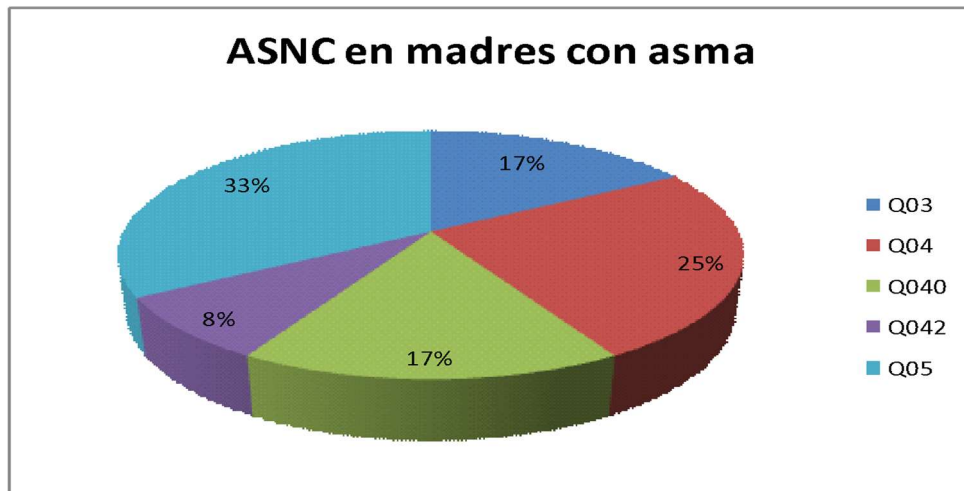
FIGURA 40. DISTRIBUCIÓN DE LAS ACSNC EN LAS MADRES CON HIPOTIROIDISMO. LAS MÁS FRECUENTES SON EL GRUPO DE LAS ANENCEFALIAS Y "OTRAS ANOMALÍAS DEL ENCÉFALO".

En el caso de las 8 madres con epilepsia, una de ellas no tomaba ningún tratamiento antiepiléptico durante el embarazo, 5 estaban en monoterapia (2 carbamazepina, 2 valproato y 1 fenobarbital) y 2 en politerapia (valproato+lamotrigina+ fenitoina y carbamazepina+lamotrigina+fenitoina). En este grupo de madres epilépticas, las ACSNC son prácticamente todas de DTN (figura 41). Señalar que uno de los casos con anencefalia era de la madre que no tomaba ningún fármaco. Dos de los casos asociados al valproato fueron espinas bífidas y uno hidrocefalia (en el que la madre era además hipotiroidea y diabética insulino dependiente). Tres de ellas tomaron ácido fólico preconcepcional, aunque no conocemos las dosis (años 2000-2009).



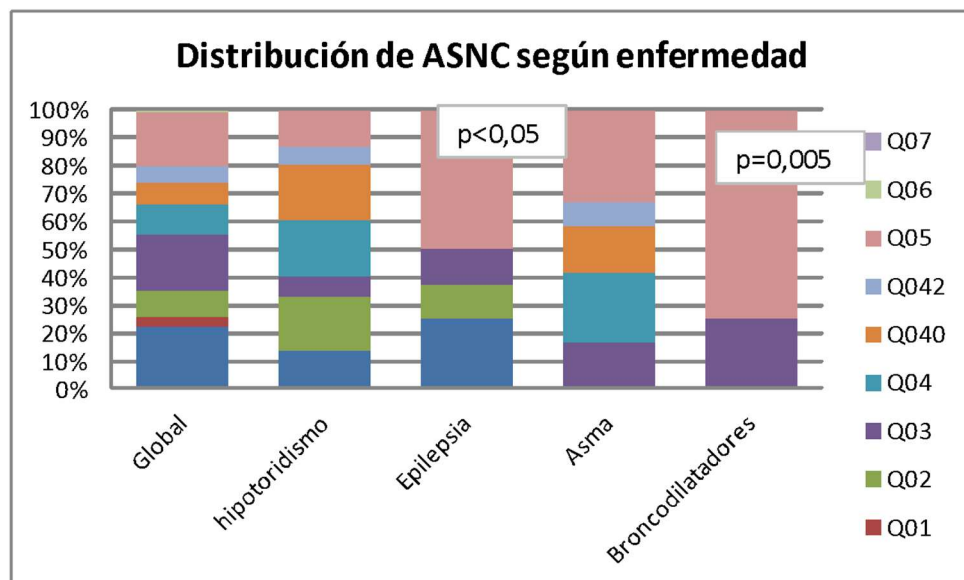
**FIGURA 41. DISTRIBUCIÓN DE LAS ACSNC EN LAS MADRES CON EPILEPSIA. LAS MÁS FRECUENTES SON LA ESPINA BÍFIDA (50%) Y LA ANENCEFALIA (25%).**

De las 12 madres con asma, 4 utilizaron agonistas beta2 adrenérgicos durante las primeras 12 semanas de embarazo. Las ACSNC en el asma fueron las que aparecen en la figura 42. Hay un porcentaje importante de agenesias de cuerpo caloso y de espina bífida. En los casos tratados con broncodilatadores hubo tres casos de espina bífida y uno de hidrocefalia.



**FIGURA 42. DISTRIBUCIÓN DE LAS ACSNC EN LAS MADRES CON ASMA. LAS MÁS FRECUENTES SON LA ESPINA BÍFIDA (33%) Y OTRAS ANOMALÍAS DEL ENCÉFALO (25%)**

Comparándolas con la muestra global, alcanzan la significación estadística la proporción de espina bífida en la epilepsia y en las asmáticas que tomaron broncodilatadores. La OR para espina bífida en las mujeres que toman broncodilatadores con respecto al resto de la muestra es de 12,18(1,26-117,71),  $p=0,005$ . La OR para la espina bífida en las mujeres con epilepsia con respecto al resto es de la muestra es de 4,06(1,01-16,40),  $p=0,03$  (figura 43).



**FIGURA 43. DISTRIBUCIÓN DE LAS ACSNC EN LAS MADRES QUE TOMAN FÁRMACOS POR ENFERMEDADES PREVIAS AL EMBARAZO.**

### d.3. Técnicas de reproducción asistida

De los 955 casos, se conoce si se realizaron TRA en 900 de los casos. De estos, en 33(3,6%) se realizaron TRA. En 18% se indujo ovulación, 42% inseminación artificial, 24% fertilización “in vitro”, 0,9% inyección intracitoplasmática de esperma.

Al comparar la distribución de las ACSNC en el grupo en el que se había realizado TRA con respecto a los embarazos espontáneos, no se observaron diferencias significativas. La distribución de las ACSNC era similar.

## e. Momento del diagnóstico y técnica de detección

La mayoría de los casos se diagnosticaron prenatalmente (76%) y el 23% que se hizo postnatalmente, generalmente fue en el momento del nacimiento (figura 44).

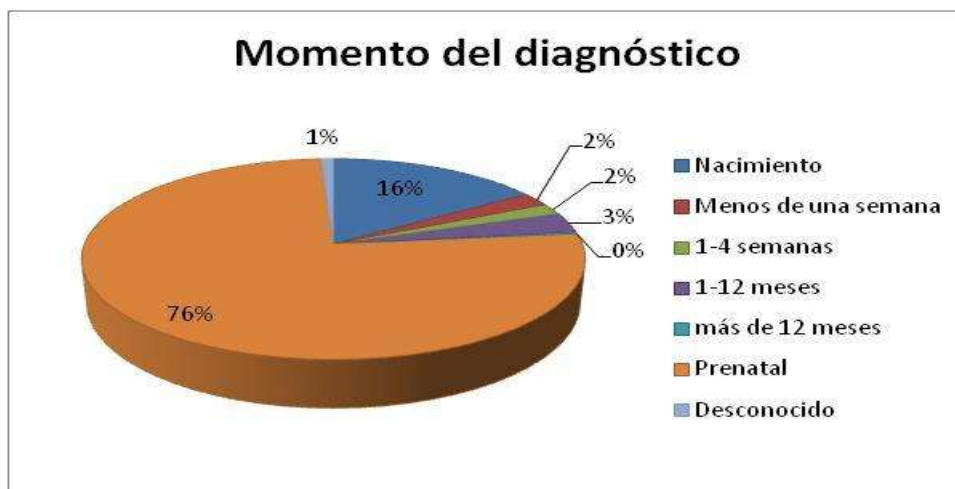


FIGURA 44. DISTRIBUCIÓN DEL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA ACSNC.

A lo largo de los años, han aumentado los diagnósticos prenatales, siendo el 64% en 1990 y del 79,6% en el 2011. La prevalencia de los casos diagnosticados prenatalmente ha aumentado mientras que la prevalencia de los casos diagnosticados postnatalmente ha permanecido estable (figura 45).

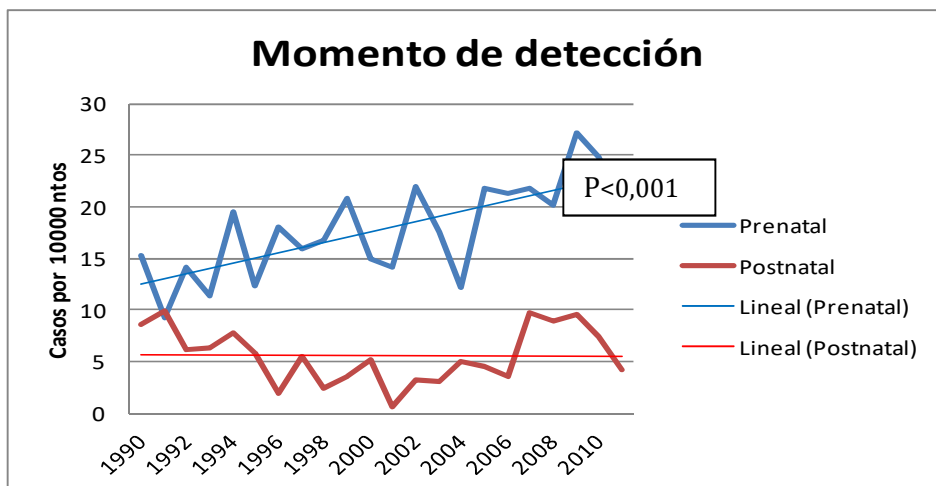
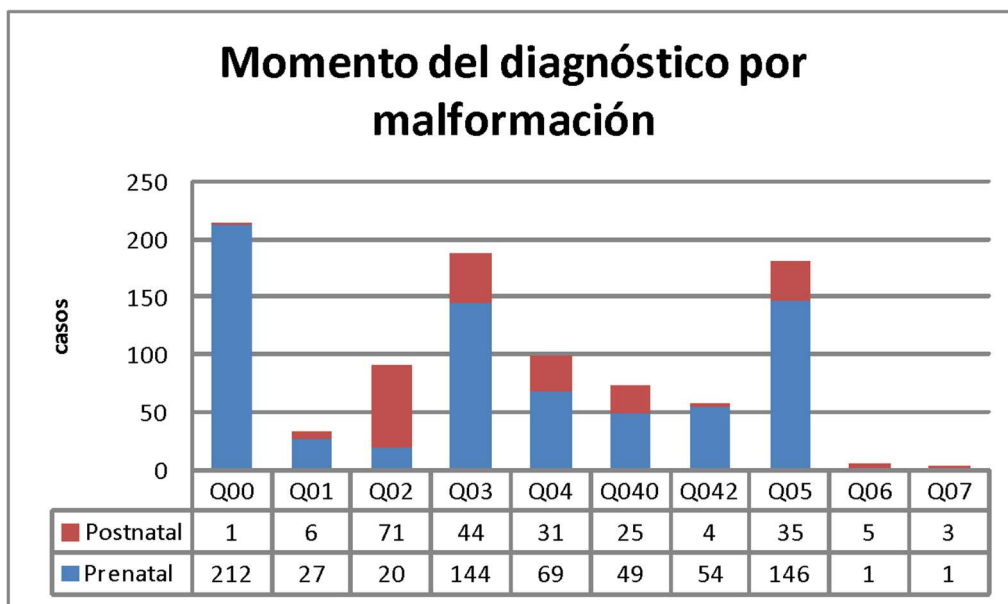


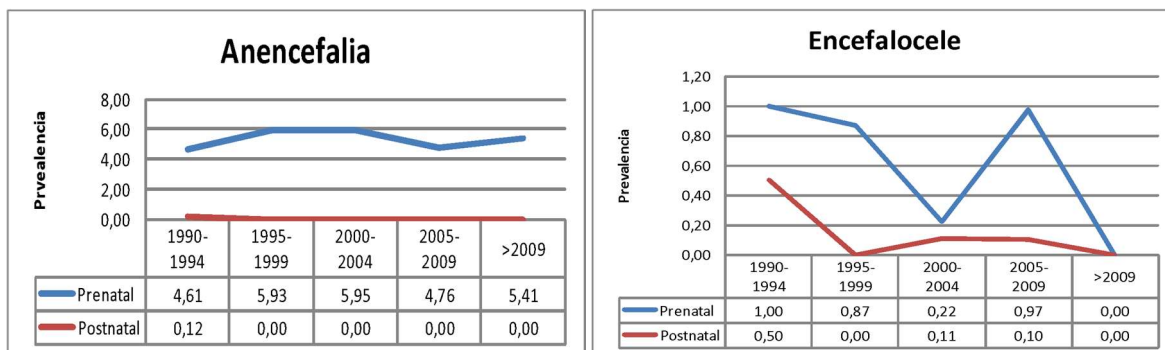
FIGURA 45. EVOLUCIÓN EN EL MOMENTO DE DETECCIÓN. LOS CASOS DETECTADOS PRENATALMENTE HAN AUMENTADO EN NÚMERO, PERMANECIENDO ESTABLES LOS DIAGNÓSTICOS POSTNATALES. LA LÍNEA GRUESA EXPRESA LOS CASOS POR AÑO POR CADA 10.000 NACIMIENTOS, MIENTRAS QUE LA FINA ES LA LÍNEA DE TENDENCIA DE CADA UNA DE LAS PREVALENCIAS. LA TENDENCIA AL AUMENTO ES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA EN EL CASO DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS PRENATALMENTE.

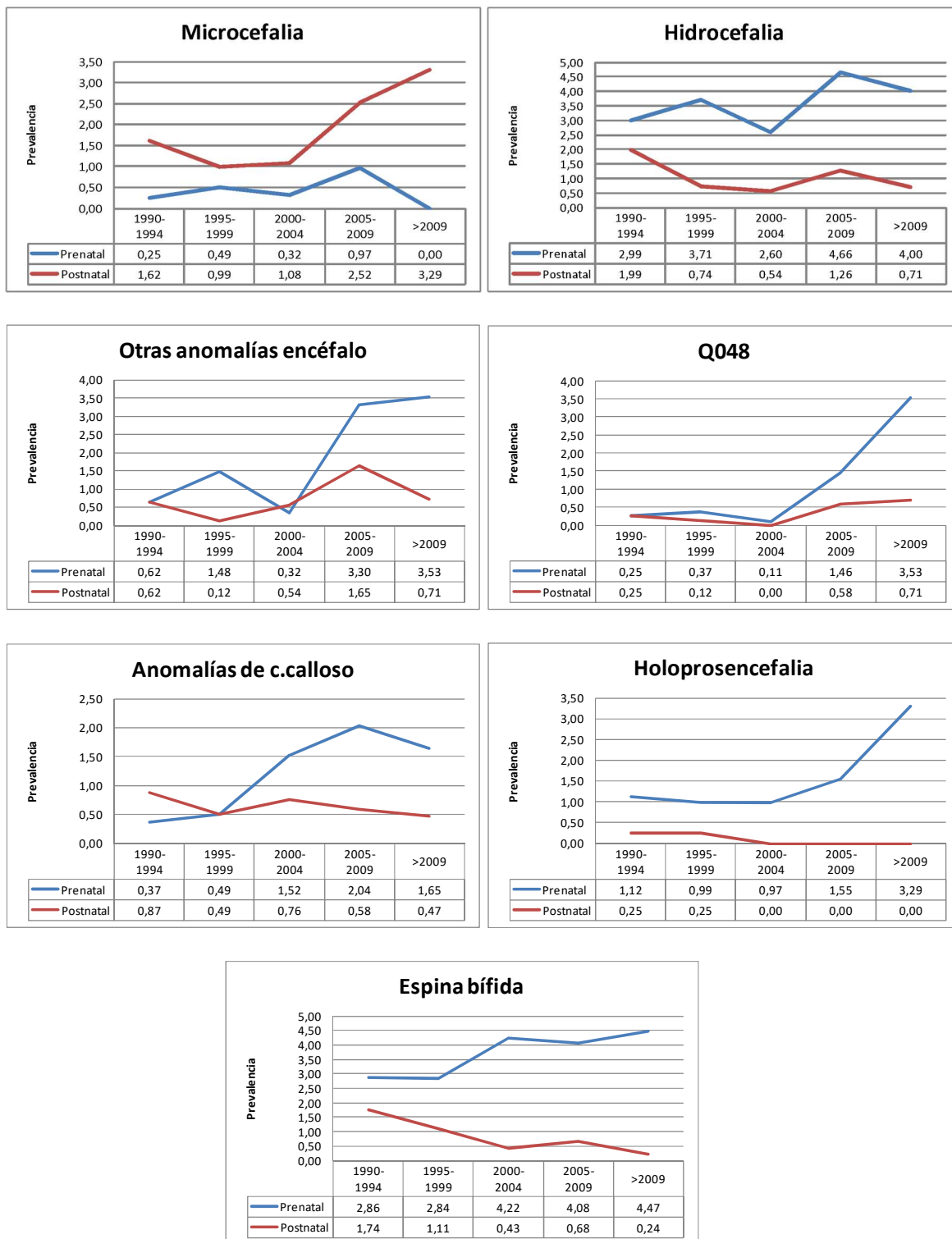
El momento de diagnóstico también varía según el tipo de ACSNC. Prácticamente todas las anencefalias son diagnosticadas prenatalmente y el 78% de las microcefalias se diagnostican a nivel postnatal.



**FIGURA 46. MOMENTO DE DETECCIÓN DE CADA ACSNC.** EN EL RECUADRO DE ABAJO VIENEN ESPECIFICADOS EL NÚMERO SE CASOS. EN ROJO SE EXPRESAN LOS CASOS DIAGNOSTICADOS POSTNATALMENTE Y EN AZUL LOS PRENATALES.

Hemos analizado también si el momento de detección a lo largo de los años ha variado según la anomalía (figura 47):





**FIGURA 47. PREVALENCIAS DE CASOS DIAGNOSTICADOS EN PERIODOS PRENATAL Y POSTNATAL PARA CADA ACSNC. SE EXPONEN LAS PREVALENCIAS POR PERIODOS DE 5 AÑOS. EN LÍNEA AZUL, LOS CASOS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL. EN ROJA LOS DE DIAGNÓSTICO POSTNATAL. LOS AUMENTOS DE PREVALENCIA SE DAN PRINCIPALMENTE A PARTIR DEL 2000-2005.**



Cuando hemos analizado las tendencias, las tendencias de la prevalencia en los diagnósticos prenatales de las anencefalias, encefaloceles, hidrocefalias y espinas bífidas no han variado con los años. Sin embargo, la tendencia es al aumento de la prevalencia, tanto en las anomalías de cuerpo calloso (Q040), las holoprosencefalias (Q042), otras anomalías del encéfalo (Q04) y en concreto las ventriculomegalias (Q048). Se especifican los datos en la tabla. En cuanto a los diagnósticos postnatales, las frecuencias han permanecido estables, excepto el encefalocele, donde hay una disminución estadísticamente significativa.

**TABLA 11. TENDENCIAS DE LA PREVALENCIA DE CADA ASNC SEGÚN MOMENTO DE DIAGNÓSTICO.** SE DETALLAN LAS ANOMALÍAS QUE HAN PRESENTADO UN CAMBIO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO EN LA PREVALENCIA A LO LARGO DE LOS AÑOS. VALORACIÓN DE LA TENDENCIA ASUMIENDO UNA EVOLUCIÓN LINEAL DE LA FRECUENCIA, POR MEDIO DE REGRESIÓN LINEAL. EL VALOR B INDICA EL CAMBIO, EN CASOS POR 10000 NACIMIENTOS, QUE SE PRODUCE POR CADA AÑO. EL ÍNDICE DE CONFIANZA ES PARA EL VALOR B, Y LA P, EL VALOR DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA. LAS ANOMALÍAS NO SEÑALADAS NO LLEGARON A TENER SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA. LAS ASNC MARCADA PRE, SON LAS PREVALENCIAS DE DIAGNÓSTICOS PRENATALES. Y LAS POST, LAS POSTNATALES.

Anomalía	Valor B	IC 95%	Significación(P)
Q04pre	0,158	(0,065-0,254)	P=0,003
Q040pre	0,099	(0,032-0,166)	P=0,006
Q042pre	0,065	(0,002-0,129)	P=0,043
Q048pre	0,117	(0,043-0,190)	P=0,003
Q01post	-0,022	(-0,043—0,001)	P=0,043

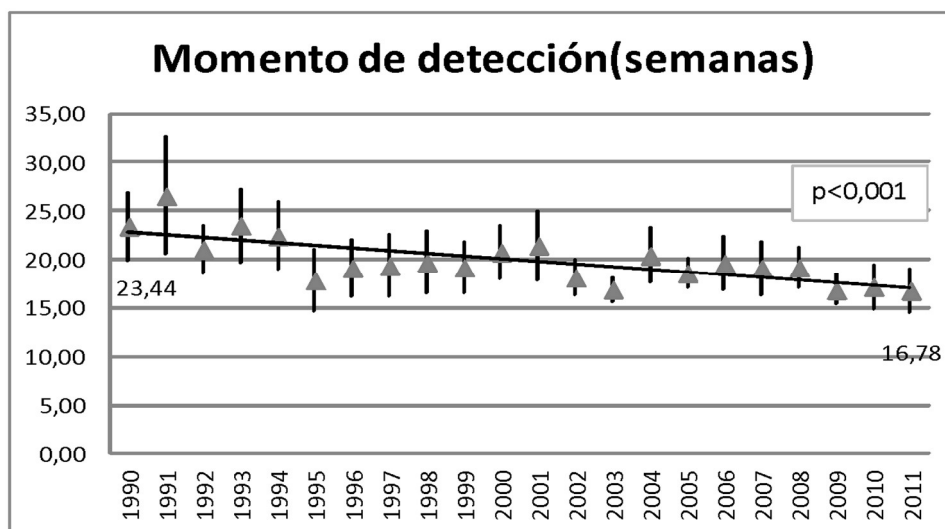
De los 955 casos, 723 fueron detectados prenatalmente y en 681 se conoce el momento de diagnóstico: la media fue 19,8 semanas con DS 6,647.

No podemos saber por la variable “momento de detección”, cuál es el momento de la detección de la anomalía del SNC si ésta viene asociada a otras anomalías. Por lo tanto, para poder estudiar la evolución del momento de diagnóstico de las ACSNC, hemos recogido únicamente las que aparecen aisladas.

De esta manera, recogemos el dato en 496 casos con una media de detección de 19,35 semanas de gestación con DS 5,79.

El momento de diagnóstico ha ido descendiendo progresivamente: cada año tiende a descender el momento de detección en 0,26 semanas (0,34-0,171),  $P < 0,001$ .

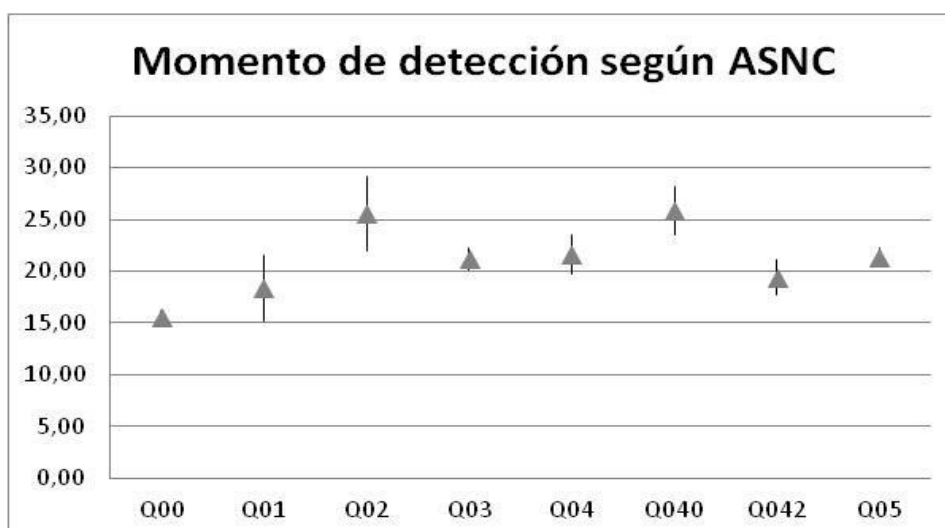
El momento medio del diagnóstico fue a las 25,4 SG en 1990 y de 16 SG en 2011(figura 48).



**FIGURA 48. MEDIA DE DETECCIÓN EN SEMANAS DE GESTACIÓN DE LAS ASNC AISLADAS DETECTADAS PRENATALMENTE.** EL TRIÁNGULO EXPRESA LA MEDIA ARITMÉTICA PARA EL AÑO, Y LA LÍNEA EL INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA DE 95%. LA LÍNEA RECTA ES LA LÍNEA DE TENDENCIA.

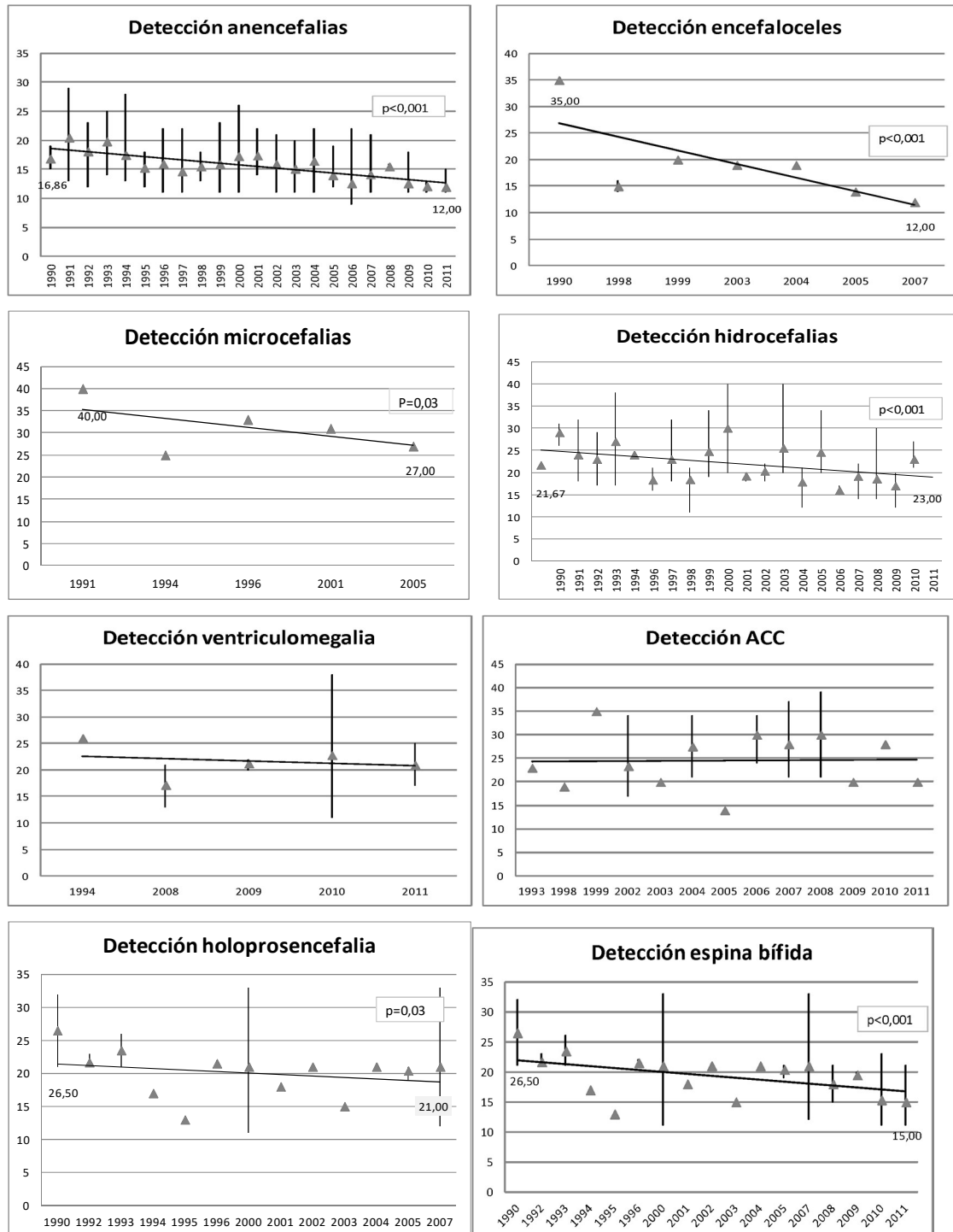
El momento de detección en los casos prenatales, también varía según la ACSNC, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

La anencefalia se diagnostica de media a las 15 semanas de gestación, mientras que la agenesia de cuerpo caloso (Q040) y la microcefalia (Q040) se diagnostican a las 25 SG (figura 49).



**FIGURA 49. MOMENTO DE DETECCIÓN EN SEMANAS DE GESTACIÓN PARA CADA ACSNC.** EL TRIÁNGULO SEÑALA LA MEDIA Y LA LÍNEA EL INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA DEL 95%.

Teniendo en cuenta las diferencias entre anomalías, hemos estudiado cuál ha sido la evolución en el tiempo de detección de cada anomalía de manera aislada. Para ello, para asegurar que es el momento diagnóstico de las ACSNC, hemos vuelto a seleccionar únicamente las que aparecen aisladas (figura 50).



**FIGURA 50. MOMENTO DE DETECCIÓN EN SEMANAS DE GESTACIÓN PARA CADA ACSNC A LO LARGO DE LOS AÑOS. EL TRIÁNGULO MARCA LA MEDIA, Y LAS LÍNEAS LOS VALORES MÁXIMOS Y MÍNIMOS ENCONTRADOS. CUANDO NO HAY LÍNEA VERTICAL, SIGNIFICA QUE SOLO HAY UN VALOR PARA ESE AÑO. LA LÍNEA ES LA LÍNEA DE TENDENCIAS PARA CADA MEDIA. EN LOS CASOS EN LOS QUE LA TENDENCIA HA VARIADO DE MANERA SIGNIFICATIVA, VIENE SEÑALADO EL GRADO DE SIGNIFICACIÓN. LOS VALORES INICIALES Y FINALES SON LOS DE LAS MEDIAS DE DETECCIÓN PARA EL PRIMER AÑO Y ÚLTIMO DE LA MUESTRA.**

La media de detección en semanas de gestación ha disminuido en todas las ACSNC a lo largo de los años. Esta tendencia es estadísticamente significativa en la anencefalia, encefalocele, hidrocefalia, microcefalia, holoprosencefalia y espina bífida.

Solo las anomalías de cuerpo calloso y ventriculomegalias no han sufrido cambios estadísticamente significativos. Sin embargo, hay pocos casos detectados prenatalmente y se registran en los últimos años (tabla 12).

**TABLA 12- ASNC QUE HAN PRESENTADO UN CAMBIO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO EN EL MOMENTO DE DETECCIÓN A LO LARGO DEL ESTUDIO.** . EL VALOR B INDICA LA VARIACIÓN DE LA MEDIA DE DETECCIÓN EN SEMANAS PARA CADA AÑO. EL ÍNDICE DE CONFIANZA ES PARA EL VALOR B, Y LA P, EL VALOR DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA.

Anomalía	Valor B	IC 95%	Significación(P)
Q00	-0,26	(-0,34/-0,18)	P<0,001
Q01	-0,902	(-1,20/-0,61)	P<0,001
Q02	-0,65	(-1,23/ -0,06)	P=0,03
Q03	-0,39	(-1,23/-0,24)	P<0,001
Q040	-0,42	(-0,63/ 0,37)	n.s
Q042	-0,26	(-0,5/ - 0,02)	P=0,03
Q048	-0,19	(-1,2/0,82)	n.s
Q05	-0,46	(-0,61/ -0,32)	0<0,001

En resumen, la anencefalia, el encefalocele, la hidrocefalia y la espina bífida durante el tiempo del registro se han diagnosticado siempre a nivel prenatal pero ha descendido de manera significativa el momento del diagnóstico. La holoprosencefalia, la agenesia de cuerpo calloso, la ventriculomegalia y otras anomalías del encéfalo han pasado a diagnosticarse más a nivel prenatal, y con tendencia a diagnosticarse antes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa para las holoprosencefalías.

### f. Prueba diagnóstica en la que se detecta la ACSNC

A partir del 2004, se recoge la técnica de detección de la ACSNC. De los 723 casos prenatales, existe el dato en 325: La prueba principal de detección de las ACSNC es la ecografía (90% de los casos), principalmente la del segundo trimestre.



FIGURA 51. DISTRIBUCIÓN DE LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN.

La prueba de detección varía según la ACSNC, de forma que las anencefalías y encefalocelos se detectan principalmente en la primera ecografía, mientras que las espinas bífidas, hidrocefalias y holoprosencefalías se diagnostican en la segunda. Las agenesias de cuerpo caloso y microcefalias principalmente en la tercera ecografía.

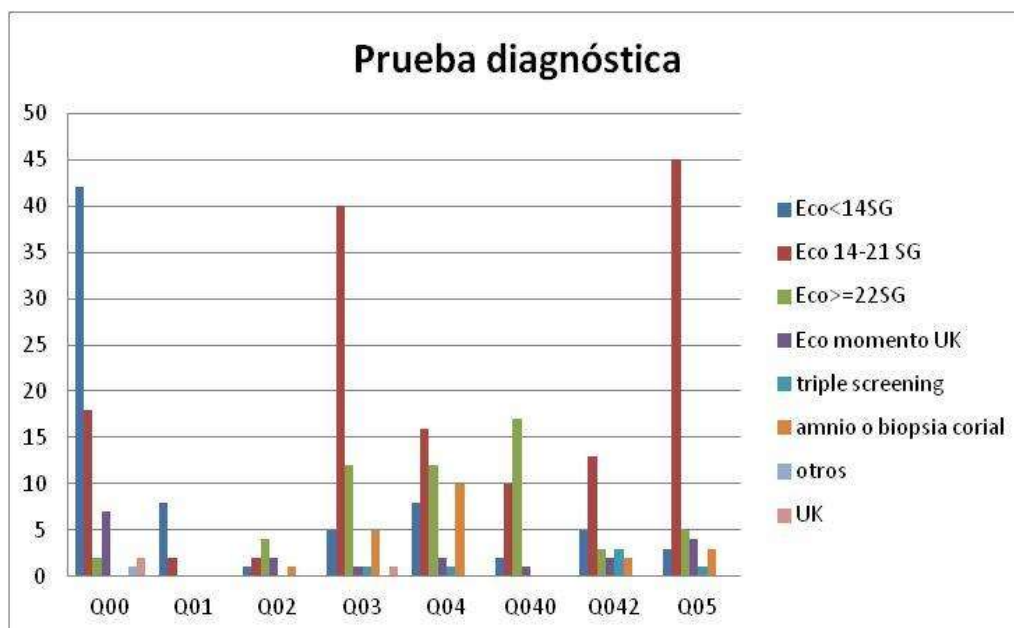


FIGURA 52. DISTRIBUCIÓN DE LA PRUEBA DE DETECCIÓN PARA CADA ACSNC.

### g. Etiología

De manera global, se conoce la etiología en 22% de las ACSNC, 14% son secundarias a cromosopatías, 5% se engloban dentro de síndromes concretos y 3% secundarias a agentes externos.

Sin embargo, no todos los casos tienen realizado cariotipo. Si seleccionamos sólo aquellos casos en los que conocemos el resultado del cariotipo, la muestra es de 560 casos.

Entre estos, el porcentaje de cromosopatías aumenta a 24%, mientras que las otras etiologías no varían sustancialmente. Por tanto, seleccionando aquellos en los que conocemos resultado del cariotipo, conocemos la etiología en un 32% (figura 53).

Si calculamos la proporción de casos en los que conocemos la etiología, ésta no varía según el momento de diagnóstico. Aquellos diagnosticados prenatal o postnatalmente, tienen proporciones similares (30 y 32% respectivamente). Sin embargo, este dato hay que tomarlo con precaución, ya que no está recogido en qué momento se realiza el diagnóstico. A pesar de que la detección de la anomalía sea prenatal, el diagnóstico etiológico pudo ser postnatal. Por eso, seleccionando sólo los casos que acaban en IVE (son los únicos en lo que aseguramos que el diagnóstico etiológico fue prenatal), en este caso la proporción de casos con diagnóstico etiológico baja al 21,8%.

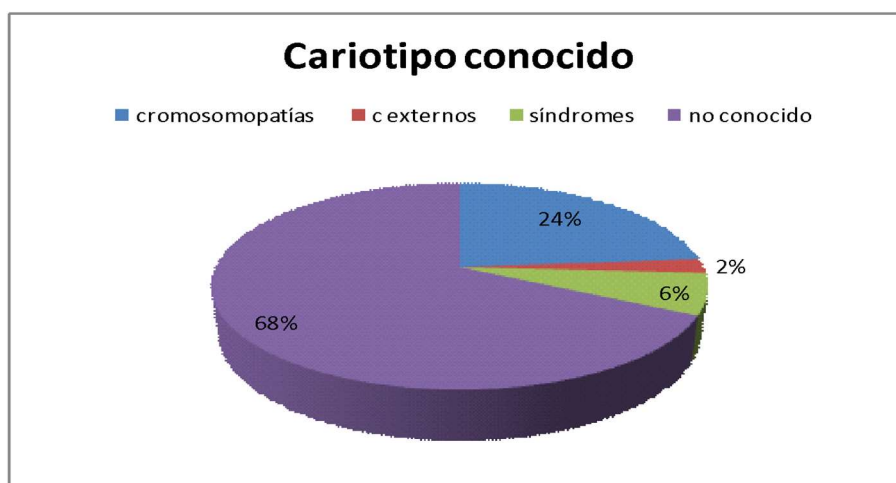
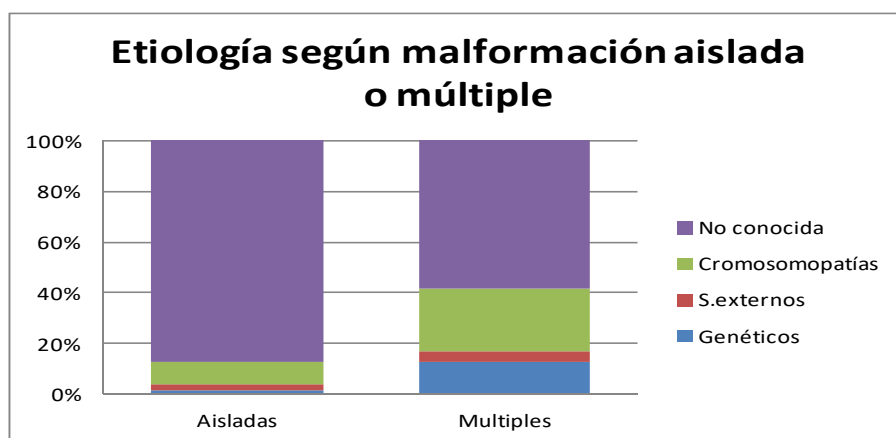


FIGURA 53. DISTRIBUCIÓN DE LAS ETIOLOGÍAS EN LOS CASOS CON CARIOTIPO CONOCIDO.

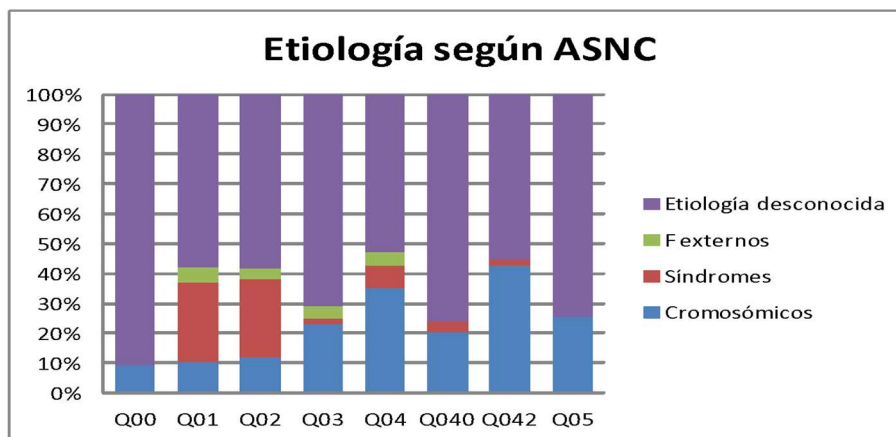
En los casos con anomalías múltiples, la proporción de etiología conocida aumenta hasta el 50% y encontrarse ante un cuadro con anomalías múltiples aumenta la posibilidad de conocer el diagnóstico etiológico en una OR de 4,19(2,87-6,12), P<0,001 (figura 54).



**FIGURA 54. DISTRIBUCIÓN DE LAS ETIOLOGÍAS SEGÚN LA ANOMALÍA APAREZCA AISLADA O ASOCIADA A OTRAS AC. LA PROPORCIÓN DE CASOS DE ETIOLOGÍA CONOCIDA ES MAYOR EN LAS MÚLTIPLES EN LOS CASOS CROMOSÓMICOS, SÍNDROMES EXTERNOS Y GENÉTICOS.**

La proporción de casos en los que se llega a un diagnóstico etiológico es diferente según cada ACSNC.

De los casos con cariotipo conocido, las cromosomopatías son más frecuentes en el grupo de la holoprosencefalia y en otras anomalías del encéfalo, y menos frecuentes en el grupo de las anencefalias, ambas de manera estadísticamente significativa. Los síndromes definidos son más frecuentes en el grupo de los encefalocelos y de las microcefalias (figura 55 y tablas 13 y 14).



**FIGURA 55. DISTRIBUCIÓN DE LAS ETIOLOGÍAS EN CADA ACSNC EN LOS CASOS DE CARIOTIPO CONOCIDO**

**TABLA 13. PROPORCIÓN DE CADA ETIOLOGÍA SEGÚN ACSNC EN LOS CASOS CON CARIOTIPO CONOCIDO.** LOS VALORES SON PORCENTAJES. EN SOMBREADO AZUL SALEN LAS PROPORCIONES QUE SON MÁS BAJAS CON RESPECTO A LAS OTRAS ANOMALÍAS DE MANERA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA, Y EN PARÉNTESIS EL VALOR DEL ODDS RATIO (OR) CON RESPECTO AL GRUPO DEL RESTO DE ANOMALÍAS. EN ROJO, AQUELLAS CON PROPORCIONES MAYORES A LA DEL RESTO DE ANOMALÍAS, Y CON EL VALOR DEL OR ENTRE PARÉNTESIS. LOS DATOS QUE APARECEN EN FONDO BLANCO NO TIENEN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS CON EL RESTO DE LA MUESTRA. SE EXPRESAN LOS INTERVALOS DE CONFIANZA PARA LA ODDS RATIO Y SU SIGNIFICACIÓN EN LA TABLA.

	Q00	Q01	Q02	Q03	Q04	Q040	Q042	Q05
Cromosómicos	9,46 (0,32)	10,5	11,6 (0,46)	22,8	35,29 (2,06)	20,4	42,5(2,7)	25,7
Síndromes	0,0	26,32(7,38)	26,67(7,61)	2,4	7,4	3,7	2,1	0,0
F externos	0,0	5,3	3,3	3,9	4,4	0,0	0,0	0,0
ogía descon	90,5	57,9	58,3	70,9	52,9	75,9	55,3	74,3

**TABLA 14. DETALLE DE LAS ACSNC CON ETIOLOGÍAS CONOCIDAS EN DIFERENTE PROPORCIÓN AL RESTO.** OR: ODDS RATIO CON RESPECTO AL RESTO DE LA MUESTRA. IC: INTERVALO DE CONFIANZA DE LA OR PARA EL 95%. P: LA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA.

Anomalia y etiología	OR	IC 95%	Significación(P)
Q00(cromosómicos)	0,32	(0,14-0,71)	P=0,004
Q01(síndromes)	7,39	(2,44-22,37)	P<0,001
Q02(cromosómicos)	0,46	(0,22-0,95)	P=0,03
Q02(síndromes)	7,61	(3,67-15,78)	P<0,001
Q04( cromosómicos)	2,06	(1,20-3,55)	P=0,08
Q042(cromosómicos)	2,7	(1,47-4,99)	P=0,001



Detalle de las etiologías detectadas en cada tipo de ACSNC:

En este caso se ha tenido en cuenta el global de las anomalías, no sólo aquellas con cariotipo conocido. De esta manera podemos estudiar aquellas causas con etiología conocida en las que no se ha determinado el cariotipo. En paréntesis aparece el número de casos.

**Anencefalias (214):**

- *Aisladas* (196):
  - o Cromosómico (6):
    - Trisomía 18 (2)
    - Triploidia (2)
    - Cromosoma 13 en anillo
  - o Origen externo:
    - Bandas amnióticas
- *A. Múltiples* (18):
  - o Cromosómico (2):
    - Trisomía 21
    - Dup14q22

**Encefaloceles (31):**

- *Aislados* (16)
  - o Síndrome definido:
    - Artrogriposis
  - o Origen externo:
    - Bandas amnióticas
- *A. Múltiples* (15)
  - o Cromosomopatía:
    - Trisomia18
  - o Síndrome definido:
    - S.Meckel-Gruber (8)

**Microcefalias (105):**

- *Aisladas* (58):
  - o Cromosómicos (3):
    - Trisomía 9
    - Del 18p
    - Cromosoma 15 en anillo
  - o Síndrome definido (1):

- Rubinstein-Taybi
- o Origen externo (4)
  - Infección CMV(3)
  - Fenilcetonuria materna (1)
- *A. Múltiples* (47):
  - o Cromosómicos ( 7)
    - Trisomía 13 (5)
    - Trisomía 18
    - Del13q
    -
  - o Síndromes definidos (14):
    - Cornelia de Lange (5)
    - Cockayne (2)
    - Treacher-Collins
    - Rubinstein-Taybi
    - Williams
    - Linfedema-microcefalia
    - Seckel
    - Smith-Lemli-Opitz
    - Vacterl
  - o Origen externo (2):
    - Fenilcetonuria materna
    - Síndrome alcohólico-fetal

#### **Hidrocefalias (215):**

- *Aisladas* (133):
  - o Cromosómicas (16):
    - Trisomía 21 (6)
    - Triploidias (5)
    - Trisomía 18 (2)
    - Trisomía 13 (1)
    - Duplic 9p
    - Translocación (7;15)
  - o Síndrome definido (1):
    - Lisencefalia
  - o Factores externos (5):
    - Infección por CMV(3)
    - Infección por toxoplasma (2)
- *A. Múltiples* (82):
  - o Cromosómicas (17):
    - Trisomía 13 (7)
    - Trisomía 18 (6)
    - Triploidia (4)
  - o Síndromes definidos (5):
    - Displasia ósea (4)
    - Acondroplasia (1)
  - o Factores externos (5):
    - Toxoplasmosis (4)

- Infección por CMV

#### **Ventriculomegalias (34):**

- *Aisladas (21):*
  - o Cromosómicas (5):
    - Trisomía 21 (3)
    - Triploidia (2)
  - o Factores externos.
    - Infección por CMV (3)
- *Múltiples (13):*
  - o Cromosómicas (2):
    - Trisomía 18 (2)
    - Trisomía 21 (1)
  - o Síndromes definidos:
    - Síndrome de Steinert congénito
    - Displasia ósea
    - Síndrome de Marfan

#### **Anomalías de cuerpo caloso (87):**

- *Aisladas (41):*
  - o Cromosómicos (4):
    - Trisomía 8 en mosaico
    - Triploidia en mosaico
    - Deleción1p36
    - 46 XY(add16p13)
- 
- *A. Múltiples (43):*
  - o Cromosómicas (7):
    - Trisomía 18 (3)
    - Trisomía 13
    - Inv-dupl15
    - 47XX der(16)t(15-16)
    - Trisomía 22
  - o Síndromes definidos (2):
    - Síndrome de Aicardi
    - Síndrome orofaciodigital

#### **Holoprosencefalia (63):**

- *Aisladas (46):*
  - o Cromosómicas (13):
    - Trisomía 13 (7)
    - Trisomía 18 (1)
    - Inv9 (2)
    - Poliploidia (2)
    - 45xyder(7)t(7;15)

- A. Múltiples (17):
  - o Cromosómicas (8):
    - Trisomía 13 (5)
    - Trisomía 18
    - Poliploidia
    - Del4q12.22
  - o Síndromes definidos (1):
    - Meckel-Gruber

#### **Espina bífida (191):**

- Aislada (147):
  - o Cromosómicas (7)
    - Trisomía 18 (5)
    - Triploidias (2)
- Múltiple (44):
  - o Cromosómicas (22):
    - Trisomía 18 (13)
    - Poliploidias (3)
    - Trisomía 13 (4)
    - 45X0
    - Del 22

#### Anomalías cromosómicas y ACSNC

De las 134 ACSNC asociadas a cromosomopatías, 58 son aisladas y 76 asociadas a anomalías en otros órganos.

La cromosomopatía más frecuente es la trisomía 18, con 36 casos, seguida de la trisomía 13, con 24 casos y 15 casos con trisomía 21. Diecinueve son triploidias y 40 distribuidas en otro tipo de anomalías.

Cuando valoramos cada cromosomopatía, objetivamos la tendencia de cada una de ellas a asociarse con una anomalía concreta, de manera que la trisomía 18 va frecuentemente asociada a espina bífida, la trisomía 13 se asocia frecuentemente a holoprosencefalia y la 21 a hidrocefalia y dilatación ventricular (marcada como Q048). En las triploidias, sin embargo, la distribución es más heterogénea, aunque podemos decir que se asocia en general a anomalías graves (anencefalia, holoprosencefalia, encefalocele...)

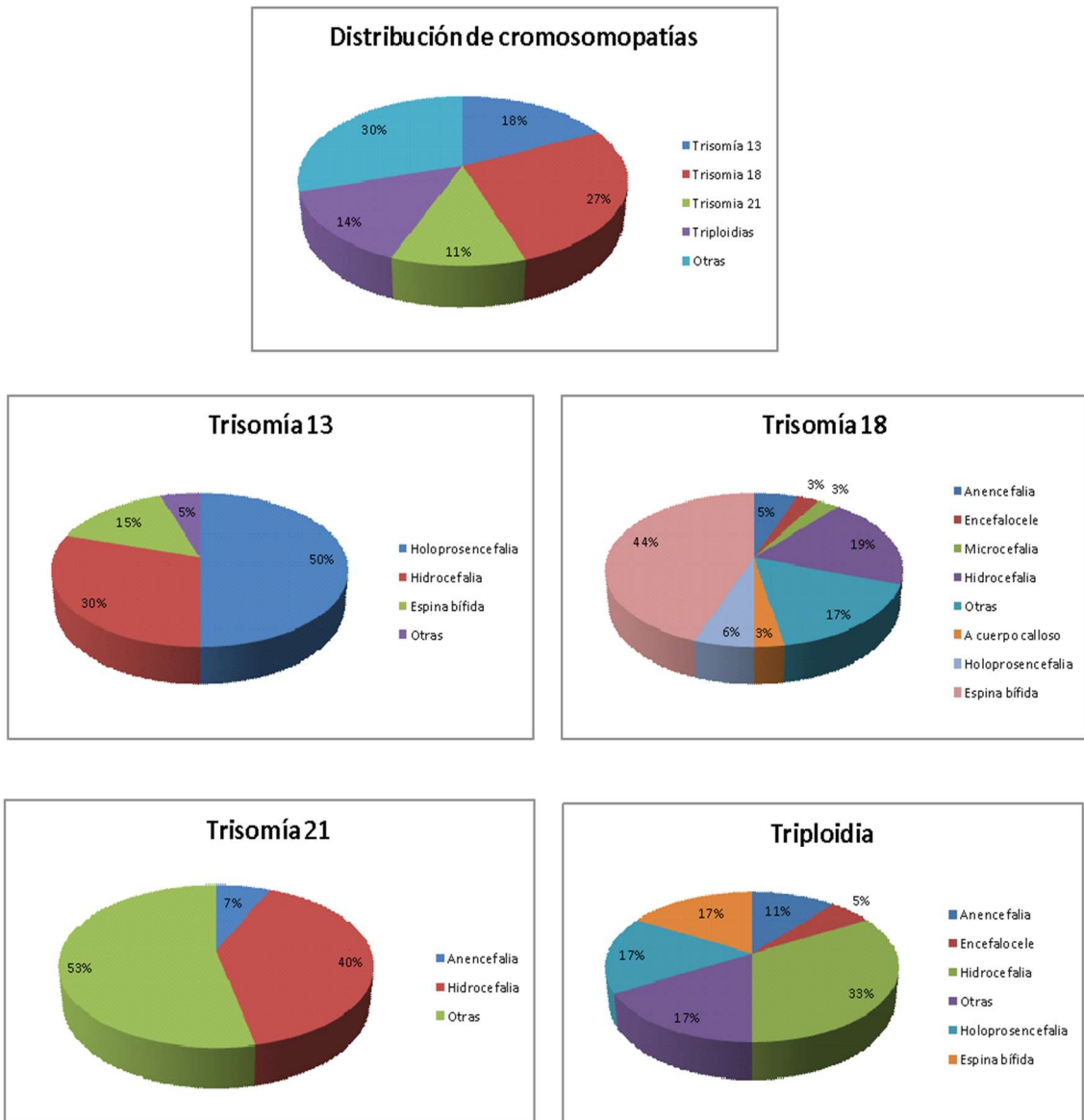
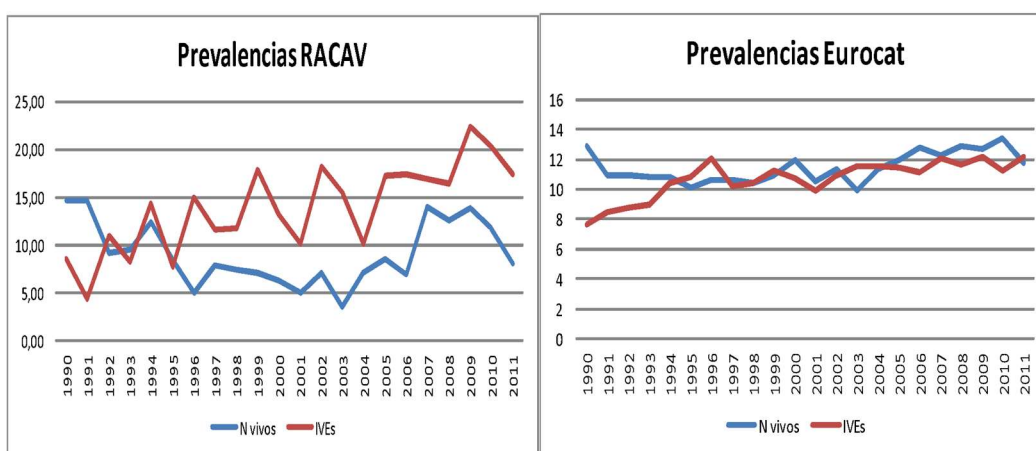


FIGURA 56. DISTRIBUCIÓN DE LAS ACSNC EN CADA TIPO DE CROMOSOMOPATÍA.

## 5. Actitud ante la detección prenatal

De manera global en nuestra muestra, el 60% de las malformaciones acaban en interrupción voluntaria del embarazo (IVE), 38% nacen vivos y 2% nacen muertos.

Si comparamos la gráfica a lo largo de los años, vemos que el número de interrupciones ha aumentado con el tiempo, permaneciendo en valores más bajos los casos nacidos vivos. Sobre todo esto es muy evidente cuando se compara con las gráficas del registro EUROCAT.



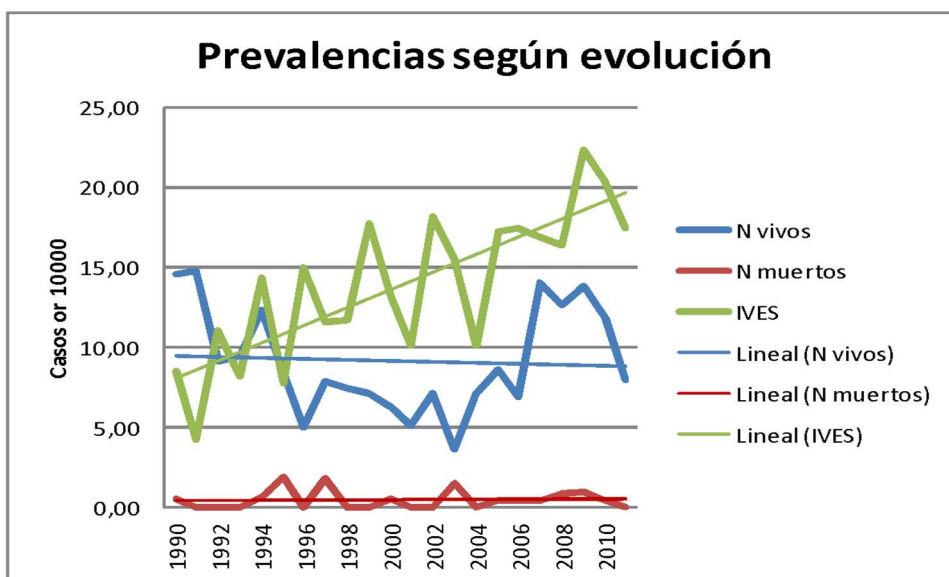
**FIGURA 57. PREVALENCIAS DE LOS CASOS NACIDOS VIVOS E IVEs.** EN NUESTRA MUESTRA, LOS CASOS QUE HAN TERMINADO EN IVE HAN AUMENTADO PROGRESIVAMENTE, Y SON ENTRE DOS Y TRES VECES MÁS FRECUENTES QUE LOS QUE NACEN VIVOS. EN EL EUROCAT SIN EMBARGO NO EXISTE PRÁCTICAMENTE DIFERENCIA ENTRE LOS CASOS NACIDOS VIVOS Y LOS QUE TERMINAN EN IVE.

Para evaluar los factores que influyen en la decisión de seguir adelante con el embarazo o interrumpirlo, hemos seleccionado aquéllos que se detectaron de manera prenatal. Son 723 del total.

La proporción de IVEs en este grupo (79%) aumenta significativamente con respecto al global de IVEs (60%) (figura 58). Además, este porcentaje ha ido aumentando a lo largo de los años, desde el 56% en 1990 hasta el 78% en 2011 ( $P: 0,006$ ). En la gráfica de prevalencias se observa cómo ha habido un aumento de IVEs en los casos detectados prenatalmente de manera muy significativa. Cada año que pasa en nuestro periodo de estudio, hay una tendencia a aumentar la prevalencia en 0,55 (0,34-0,75) casos por cada 10.000 nacimientos ( $P < 0,001$ ). Los nacidos vivos tienen levemente a disminuir su prevalencia, sin que llegue a ser estadísticamente significativo (figura 59).



**FIGURA 58. EVOLUCIÓN TRAS DETECCIÓN DE LOS CASOS PRENATALES.** LOS VERDES SON LOS QUE INTERRUMPEN EL EMBARAZO, AZULES, LOS QUE NACEN VIVOS Y ROJOS LOS NACIDOS MUERTOS.



**FIGURA 59. PREVALENCIAS DE LOS CASOS DETECTADOS PRENATALMENTE SEGÚN EVOLUCIÓN.** EN AZUL, LOS CASOS NACIDOS VIVOS POR CADA 10.000 NACIMIENTOS, EN VERDE, LOS QUE TERMINAN EN IVE Y LOS ROJOS, LOS QUE NACEN MUERTOS. LA LÍNEA GRUESA MARCA LA FRECUENCIA ANUAL Y LA LÍNEA FINA LA TENDENCIA. ESTA TENDENCIA AUMENTA DE MANERA SIGNIFICATIVA EN LOS CASOS QUE TERMINAN EN IVE (LÍNEA VERDE FINA).

Hemos analizado algunos factores maternos y del embarazo que pueden haber influido en la decisión de seguir o no con el embarazo (figura 60).

- **Edad materna:**

La edad media materna de los casos que han terminado en IVE es levemente superior a la de los nacidos vivos (31,81 años frente a 31,07 años), pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

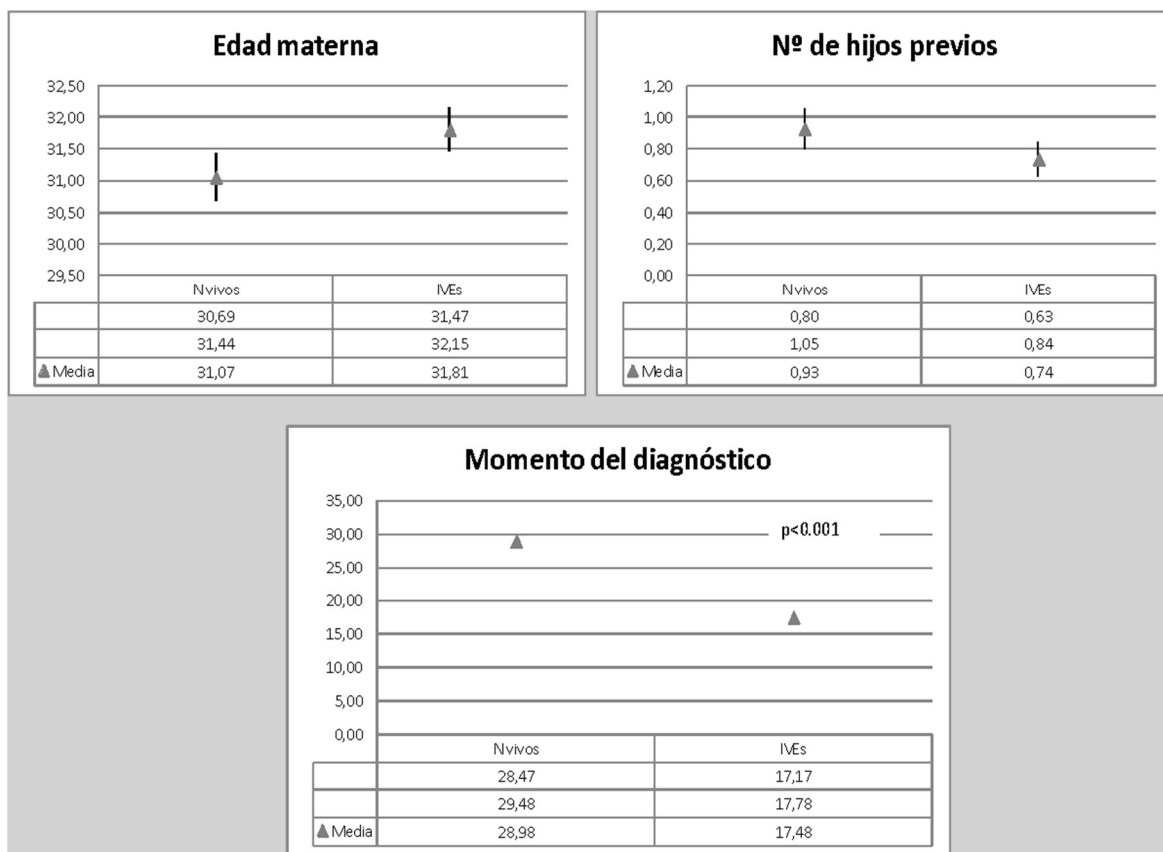
- **Número previo de hijos:**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre el número medio de hijos previo a este embarazo. Es menor de uno en los dos casos.

- **Semanas de gestación en el momento del diagnóstico:**

Los casos que han acabado en IVE fueron diagnosticados de media a la semana 17, mientras que los casos que siguieron con en el embarazo al final de la 28. Esta diferencia es estadísticamente significativa.





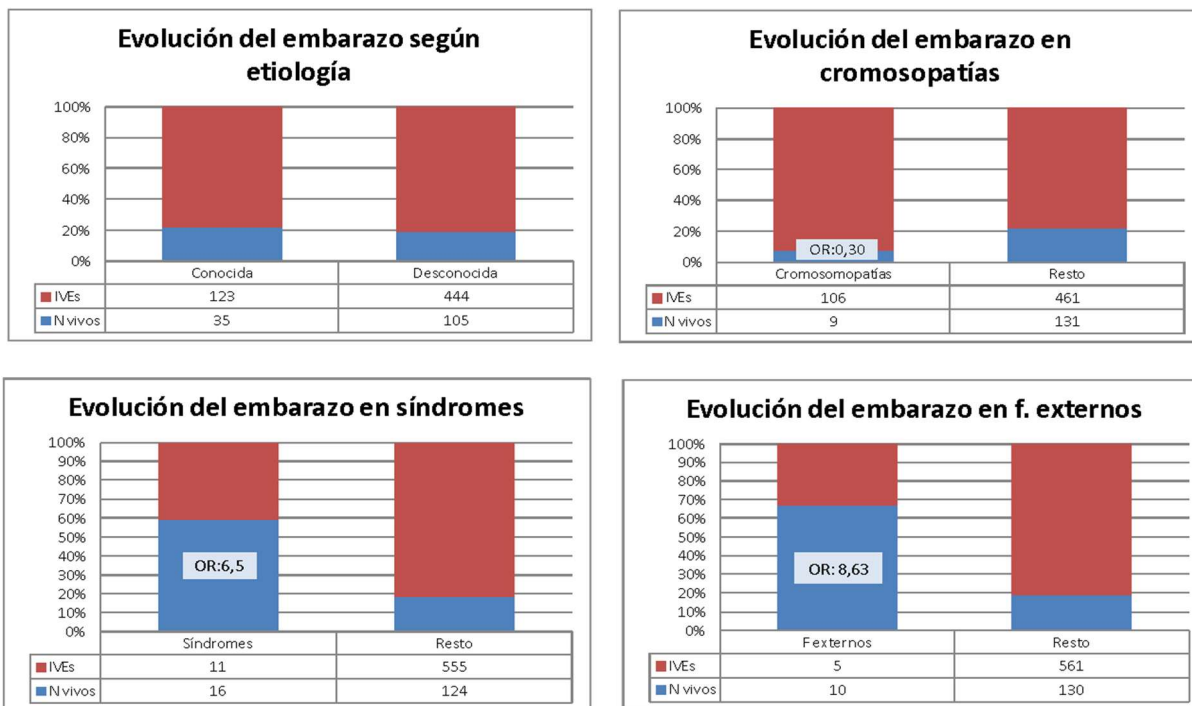
**FIGURA 60. GRÁFICAS DE LOS POSIBLES FACTORES QUE INFLUYEN CON LA DECISIÓN DE SEGUIR CON EL EMBARAZO.** GRÁFICAS DE LA MEDIA DE EDAD MATERNA, Nº DE HIJOS Y MEDIA EN SEMANAS DE GESTACIÓN PARA LOS CASOS QUE NACIERON VIVOS Y LOS QUE TERMINARON EN IVE. EL TRIÁNGULO ES LA MEDIA ARITMÉTICA. LAS LÍNEAS MARCAN EL INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA DEL 95%. SOLO ES DIFERENTE CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA LA MEDIA EN SEMANAS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN LOS CASOS QUE TERMINAN EN IVE COMPARANDO CON LO QUE NACEN VIVOS.

#### - Etiología de la ACSNC:

Hemos comparado la proporción de nacidos vivos en el grupo de casos con etiología conocida (22%) y en el grupo de etiología desconocida (19%). Estas dos proporciones no son estadísticamente diferentes (figura 61). Sin embargo, si desglosamos por las distintas etiologías, vemos que la proporción de nacidos vivos en los casos cromosómicos (7,7%) es mucho menor que en el no cromosómico (22%), con una OR de 0,30 (0,15-0,61),  $P < 0,001$  para los nacidos vivos.

Sin embargo, la proporción de nacidos vivos en el grupo con diagnóstico de síndrome conocido (59%) es mayor que en el no sindrómico (18%), con una OR de 6,51(2,95-14,37),  $P < 0,001$ . Esta misma tendencia se ve con el caso del grupo de ACSNC secundarias a factores ambientales, donde la proporción de nacidos vivos (66%) es mayor que en el resto (18,8%), con una OR de 8,63(2,9-25,67),  $p < 0,001$ .

Estos datos como hemos comentado anteriormente son debidos a que los síndromes se diagnostican normalmente una vez nacidos. Este dato sin embargo no puede desglosarse de otra manera y no podemos saber cuáles fueron diagnosticados antes o después de nacer.

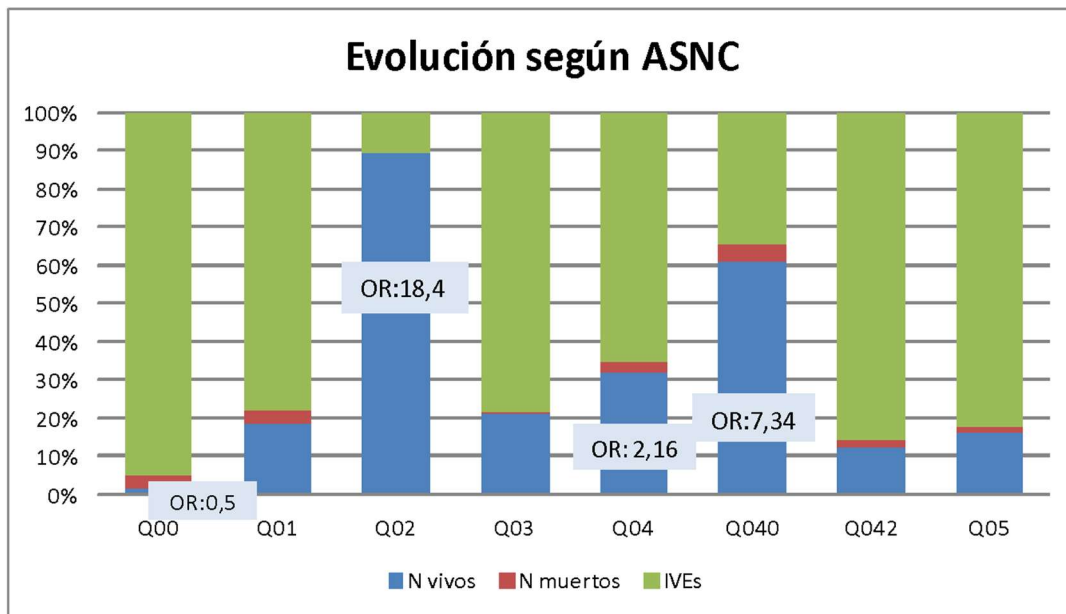


**FIGURA 61. PROPORCIÓN DE CASOS QUE TERMINAN EN IVE SEGÚN SE CONOZCA O NO LA ETIOLOGÍA.** EN EL RECUADRO DE ABAJO APARECE EL NÚMERO DE CASOS TOTAL. EL COLOR AZUL ES PARA EL PORCENTAJE DE NACIDOS VIVOS Y EL ROJO PARA LAS IVES. EN LOS CASOS CON OR SIGNIFICATIVA APARECE DESCRITA PARA LOS NACIDOS VIVOS.

#### - Tipo de ACSNC:

La decisión de seguir o no con el embarazo, también cambia según el tipo de malformación (figura62). De manera global, la mayor parte de las ACSNC que son detectadas en el embarazo, se decide no seguir con el mismo, a excepción de las microcefalias (Q02), donde la mayoría de los casos (80%) deciden seguir con el embarazo y la agenesia de cuerpo caloso (Q04) con un 59% de nacimientos. Esto supone una OR de 18,38(7,32-46,15) y 7,34(4,11-13,12) con  $p < 0,001$  respectivamente. También en los casos de otras anomalías del encéfalo, la proporción de nacidos vivos es significativamente mayor con una OR: 2,16 (1,25-3,74),  $p = 0,008$ .

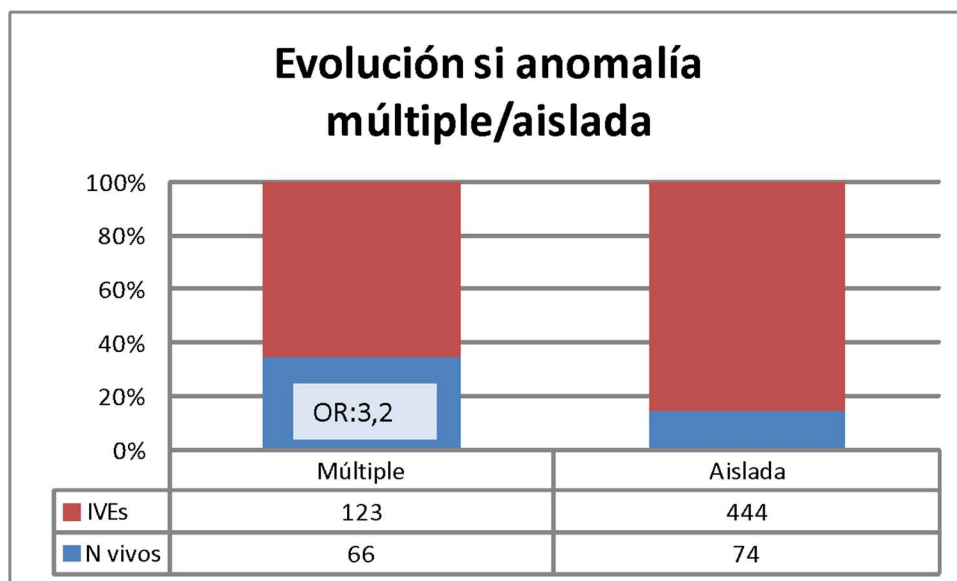
Por otro lado, las anencefalias terminan con mayor frecuencia en IVES que el resto de anomalías con una OR para los casos nacidos vivos de 0,05 (0,02-0,15),  $p < 0,001$ .



**FIGURA 62. DISTRIBUCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE CADA ACSNC DETECTADA PRENATALMENTE.** VEMOS QUE DE MANERA GLOBAL, TODAS LAS ANOMALÍAS TIENEN UN MAYOR NÚMERO DE CASOS QUE TERMINA EN IVE, A EXCEPCIÓN DE LA MICROCEFALIA Y LAS ANOMALÍAS DE CUERPO CALLOSO. EN LOS CASOS EN QUE LA DISTRIBUCIÓN ES DIFERENTE AL RESTO, SE SEÑALA LA OR DE QUE NAZCAN VIVOS.

**- Anomalías aislada o múltiple:**

La proporción de casos que nacen vivos en el grupo de las anomalías múltiples (34,9%), es estadísticamente más alta que la de las anomalías aisladas (14,3%), con una OR de 3,22(2,19-4,74),  $P < 0,001$ . Es posible que este dato sea así porque en los casos nacidos vivos podemos encontrar otras anomalías más frecuentemente.



**FIGURA 63. EVOLUCIÓN DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS PRENATALMENTE SEGÚN SEA ANOMALÍA AISLADA O MÚLTIPLE.**

En resumen, se objetiva una tendencia al aumento de IVEs a los largo de los años. En el análisis univariante se observa que el tipo de anomalía y si es o no cromosómico afectan en la decisión de seguir o no con el embarazo. Además, el momento de diagnóstico en semanas de gestación es menor en los casos que deciden interrumpir el embarazo. Para analizar la relación entre estos factores, hemos realizado un análisis multivariante mediante regresión logística binaria ajustando para el año de nacimiento, momento de detección y tipo de anomalía.

De esta manera, solo la semana de gestación en el momento del diagnóstico y el tipo de anomalía tienen influencia en la evolución.

Por cada semana que se diagnostique más tarde, disminuye la proporción de IVE en 0,51 con respecto a nacer vivo (0,6-0,52),  $p < 0,001$ . Y con respecto a la anencefalia, que casi todos los casos terminan en IVE, sólo la microcefalia y las anomalías de cuerpo calloso mantienen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a proporción de nacidos vivos. En el caso de la microcefalia todos siguen en el embarazo. Las anomalías de cuerpo calloso la OR para IVE con respecto a la anencefalia es de 0,78(0,008-0,766),  $P = 0,03$ .

Por lo tanto, el aumento de IVEs en los últimos años es en parte secundario a una detección de más casos en periodo prenatal además de un diagnóstico más temprano en muchas de las anomalías.

No ha cambiado la forma de decidir de las mujeres con el paso de los años.

En cuanto al tipo de anomalía, si se ajusta por momento de detección, sólo existen diferencias en la decisión de seguir el embarazo en la microcefalia y las anomalías de cuerpo caloso con respecto a la anencefalia (anomalía que prácticamente termina siempre en IVE).

## 6. Evolución de los casos nacidos vivos y detectados a nivel prenatal

Hemos estudiado los casos nacidos vivos que habían sido diagnosticados prenatalmente y que posteriormente han sido seguidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Donostia.

De los 124 casos nacidos vivos en Gipuzkoa, son de diagnóstico prenatal 54 casos. De estos, no tenemos información de 18. La mayoría son previos a 1995. De los 36 pacientes restantes, 11 el diagnóstico prenatal no había sido de la malformación del SNC. Por lo tanto, tenemos recogida la evolución de 25 pacientes en los que la ACSNC fue diagnosticada prenatalmente. La distribución por diagnóstico prenatal es la que se detalla en la figura 64. El diagnóstico más frecuente de los casos nacidos vivos es las anomalías de cuerpo caloso (9 casos), seguido de las espinas bífidas (5 casos) y las ventriculomegalias. (5 casos).

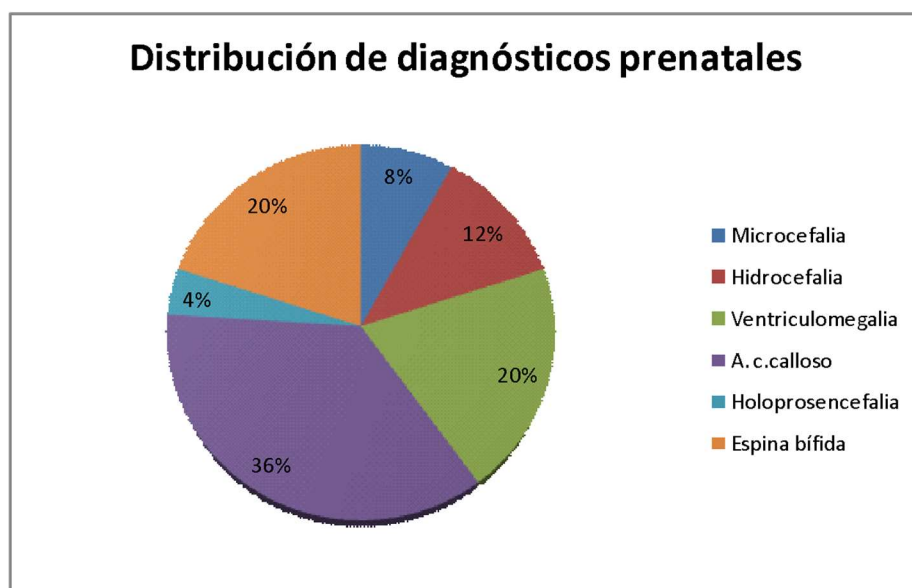
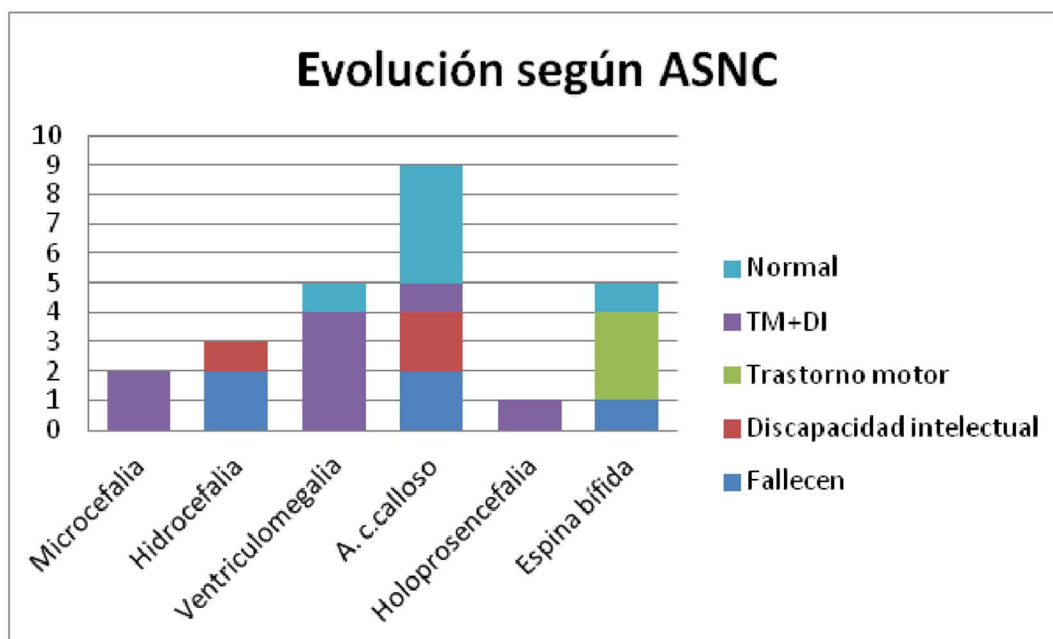


FIGURA 64. DISTRIBUCIÓN DE LAS ACSNC EN LOS CASOS NACIDOS VIVOS EN GIPUZKOA.

La evolución es muy diferentes según la anomalía diagnosticada (figura 65).



**FIGURA 65. EVOLUCIÓN DE LOS CASOS NACIDOS VIVOS Y CON DIAGNÓSTICO PRENATAL. TM+DI: TRASTORNO MOTOR Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL.**

Los dos casos diagnosticados prenatalmente de microcefalia sin otra anomalía asociada han tenido una evolución desfavorable. Los dos tienen discapacidad intelectual severa asociada a tetraparesia espástica. La RM postnatal y los estudios genéticos no han permitido otro diagnóstico etiológico.

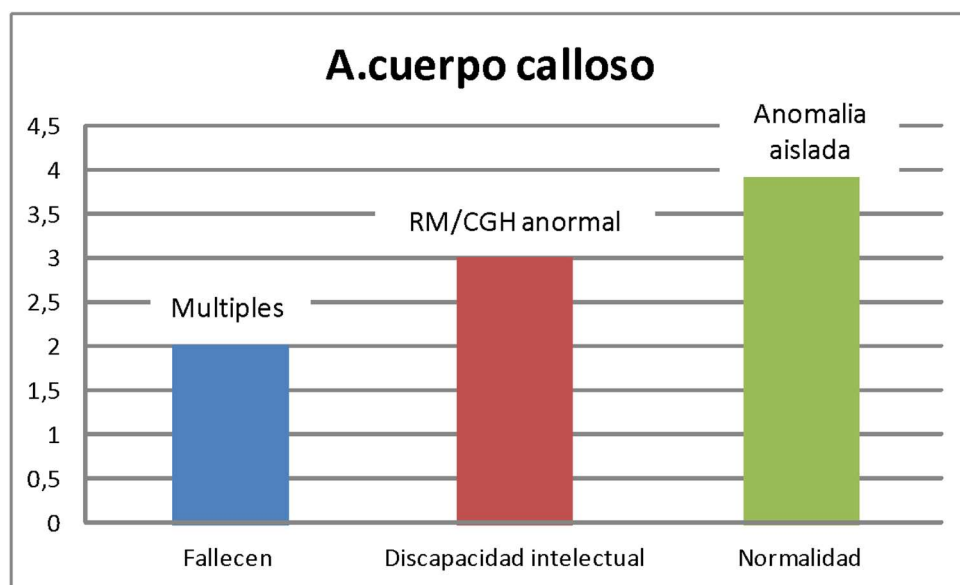
En el caso de la hidrocefalia, dos de ellos fallecen antes del año de vida. Uno por ser secundario a una trisomía 18 con cardiopatía, y otro por prematuridad (nacido con 26 semanas de gestación). El otro caso catalogado de hidrocefalia es un caso de Dandy-Walker, sin hidrocefalia asociada. Presentaba cardiopatía y fisura palatina asociada. Presenta una discapacidad intelectual sin trastorno motor, y en periodo postnatal se ha realizado CGH array que ha detectado una microduplicación 22q11.

De los 5 pacientes con ventriculomegalias ninguno fallece, con una edad media de seguimiento de 6 años. El 80% (4 niños) presentan discapacidad intelectual y trastorno motor, tres con tetraparesia espástica y una con diparesia. En todos se ha llegado a diagnóstico etiológico postnatal: uno de ellos se detectó hemorragia intraventricular en la RMN postnatal, tres presentan una anomalía del desarrollo cortical, dos de ellos en contexto de infección congénita por CMV. En el caso con evolución favorable, la RMN postnatal solo detectaba ventriculomegalia aislada sin otras anomalías, y no se realizó estudio genético.

De los 9 casos con anomalías de cuerpo caloso, dos fallecieron en el primer año de vida. Los dos asociaban fisura palatina y cardiopatía, y uno era secundario a una trisomía 22.

En los otros 7 casos, la anomalía era aislada, sin asociar anomalías en otros órganos. 4 tienen una evolución favorable, sin discapacidad intelectual ni trastorno motor tras un seguimiento medio de 10 años. Todos tienen RMN postnatal con agenesia de cuerpo caloso aislada, siendo en un caso parcial. Solo uno tiene estudio genético con CGH array que es normal.

Los 3 casos con evolución desfavorable, dos de ellos presentan hipogenesia de cuerpo caloso. En una presentan una lisencefalia asociada a la hipogenesia de cuerpo caloso, con discapacidad intelectual severa y tetraparesia espástica. Los otros dos presentan anomalías cromosómicas, con un síndrome de microdelección 1p36 y microduplicación 22q11 (figura 66).



**FIGURA 66. EVOLUCIÓN DE LOS CASOS CON ANOMALÍA DE CUERPO CALOSO DETECTADA PRENATALMENTE.** .EN AZUL, LOS CASOS QUE FALLECEN EN EL PRIMER AÑO, EN AMBOS ASOCIABAN ANOMALÍAS. LOS CASOS CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL (ROJO), TENÍAN CARIOTIPO MOLECULAR (CGH ARRAY) O RMN POSTNATAL PATOLOGÍA. EN EL CASO DE EVOLUCIÓN FAVORABLE (VERDE) LAS PRUEBAS REALIZADAS NO ENCONTRABAN OTRAS ANOMALÍAS.

El caso de holoprosencefalia diagnosticada prenatalmente, ha tenido una evolución desfavorable con discapacidad intelectual y trastorno motor. La RMN detectaba holoprosencefalia semilobar y el CGH array fue normal.

De los 5 casos con espina bífida, uno falleció durante el primer año de vida por anomalía cardíaca. Los otros casos, tres con espina bífida abierta lumbar L3-L4, precisaron de derivación ventriculoperitoneal y precisan silla de ruedas para desplazamientos. No presentan

discapacidad intelectual. El otro caso, presenta una forma cerrada sacra, sin anomalía motora ni mental. Los 4 presentan problemas esfinterianos y anomalías renales.

Por lo tanto, de manera global podemos decir que conocemos la evolución de pocos casos con diagnóstico prenatal. El fallecimiento prematuro se produce cuando la anomalía va asociada a anomalía en otros órganos, principalmente cardíaca. La evolución de los casos es dependiente de la anomalía, y en el caso de la ventriculomegalia y de las anomalías de cuerpo calloso, la evolución desfavorable va unida a una RMN postnatal con anomalías asociadas o un CGH array patológico.



## DISCUSIÓN

---



Disponemos de pocos estudios en los que se determine la prevalencia global de las ACSNC. Los datos existentes provienen de los registros poblacionales como el EUROCAT en Europa o el MACDP de Atlanta en USA. Ambos registros tienen como característica principal el que se recogen no sólo los casos nacidos vivos, sino también los casos que fallecen espontáneamente tras la semana 20 de gestación y las IVES realizadas tras la detección de la AC (11). Este detalle es importante, ya que como vemos en nuestros resultados, la mayor parte de las ACSNC se interrumpen durante el embarazo, y por tanto, si solo se recogieran los casos nacidos vivos, estaríamos estudiando solo una parte muy pequeña del problema.

A pesar de los esfuerzos de estos registros en homogenizar los datos, las políticas de seguimiento del embarazo, el marco legal que regula la interrupción del embarazo y las características propias de cada país, hacen que los datos globales sean heterogéneos, sin saber si existen diferencias reales en las prevalencias o son secundarias a una diferente estrategia de recogida de los datos (187).

El RACAV funciona desde 1990 y ha permanecido activo en la recogida de los datos en todo este periodo de una manera constante. Ha sido en todo momento “miembro completo” de EUROCAT, y por tanto ha recogido los datos de las variables principales durante todos estos años. Los datos proceden de las 7 maternidades públicas de nuestra comunidad autónoma y 13 de las 16 maternidades privadas, abarcando el 96% de los 15.000 nacimientos anuales. Además, todas las interrupciones secundarias a AC deben realizarse en hospitales de la red de Osakidetza, por lo que están incluidas en este registro. Por tanto, creemos que los datos recogidos en este estudio sobre prevalencia de las anomalías, las tendencia de las mismas en el tiempo, y el momento de detección reflejan de forma correcta lo ocurrido en nuestro territorio durante el periodo de tiempo estudiado.

La prevalencia global de las ACSNC en nuestro registro es de 23,93 por cada 10.000 nacimientos, siendo este resultado similar al encontrado en el resto del registro europeo EUROCAT, cuya prevalencia global durante estos años es de 23,64 por 10.000 nacimientos (181). El registro EUROCAT indica las prevalencias por número de anomalías, por lo que si un mismo niño tiene dos anomalías, lo contará como dos. Nosotros en nuestra prevalencia global, hemos contado cada caso una sola vez, para que el dato sea clínicamente más relevante. En el EUROCAT, la prevalencia estimada para nuestro registro es de 24,68 (23,16-26,37), ya que recogen 985 en vez de los 955 niños.

Por otro lado, en nuestro registro, observamos una tendencia al aumento de la prevalencia a lo largo de los años, que se hace más evidente a partir del 2005. La prevalencia más alta fue en

el 2009 (37,10 por 10.000), apareciendo una tendencia a la baja en los dos siguientes años. Aunque en la gráfica por años no es tan evidente, también ha aumentado la prevalencia de las ACSNC en el registro europeo a partir del 2005. En nuestro estudio la prevalencia pasa de 20,63 a 29,68 por cada 10.000 nacimientos y en el caso del EUROCAT de 22,62 a 25,20 por cada 10.000 nacimientos. Además, aunque no es objeto de nuestro estudio, esta tendencia parece mantenerse, ya que según el registro europeo, la prevalencia de las ACSNC durante los años 2011-2015 sigue siendo de 25,97(25,39-26,55) y en el RACAV de 28,57(25-32,51) (181).

No sabemos cuál es la razón de este aumento de la prevalencia en los últimos años.

Posiblemente hay varias razones. Por una parte, durante estos años han mejorado las técnicas ecográficas, y a pesar de que la ecografía fetal ya se utilizaba desde el principio de nuestro registro, la neurosonografía ha ido mejorando principalmente en los últimos 10 años y los diagnósticos prenatales han aumentado (188,189). Nuestros resultados apoyan esta teoría: los diagnósticos prenatales han pasado del 64% en 1990 al 79,6% en el 2011. La prevalencia de los casos detectados prenatalmente era de 13,82 por 10.000 nacimientos en el periodo de 1990-1994 mientras que en el período 2009-2011 subió a 22,59. Sin embargo, la prevalencia de los casos diagnosticados postnatalmente ha permanecido prácticamente estable. Además, cuando lo analizamos por anomalías, vemos que aquellas anomalías más fáciles de diagnosticar ecográficamente como son los defectos del tubo neural y la hidrocefalia se han diagnosticado durante todo el periodo de manera prenatal, no variando su prevalencia. Sin embargo, aquellas más complicadas de detectar, como la agenesia de cuerpo calloso u otras anomalías del encéfalo (en las que se recogen las anomalías de fosa posterior, de la migración o las ventriculomegalias) han presentado un aumento de la prevalencia evidente en estos últimos años. Por tanto, parte del aumento de la prevalencia probablemente está ligada a la mejoría de la detección prenatal.

Por otro lado, la edad materna ha aumentado durante el periodo de registro. En la CAV ha pasado de ser de 30 años en 1990-1991 a 32,4 años en el 2010-2011(186). El aumento de la edad materna está ligado a un aumento de anomalías cromosómicas (12) y hay varios artículos donde se ha descrito la tendencia al aumento de la prevalencia del síndrome de Down y las trisomías 13 y 18 en diferentes territorios (190,191). En nuestra muestra, la proporción de casos de etiología cromosómica ha aumentado durante el tiempo de registro, pasando de 12% en los primeros años al casi 36% en los últimos años. Por tanto, parte del aumento de la prevalencia de las ACSNC puede explicarse por el aumento de los casos de etiología cromosómica asociados a un aumento en la edad materna. Sin embargo, en nuestro estudio también hemos detectado un aumento en la prevalencia de casos de etiología no

cromosómica. Hasta ahora, los estudios que se han realizado intentando relacionar el aumento de la edad materna con las anomalías congénitas no cromosómicas no han sido concluyentes (192,193). De las anomalías del SNC, sólo se ha podido observar un efecto en la espina bífida, aunque con curva en U, donde las mujeres menores de 19 años y las mayores de 40 parecen tener más riesgo (53). La espina bífida es además en nuestra serie, una de las anomalías en la que la prevalencia no ha variado a lo largo de los años, por lo tanto no podemos explicar el aumento de anomalías de etiología no cromosómica al aumento en la edad materna.

En tercer lugar, a pesar de que la recogida de datos se ha realizado de manera activa durante todo el periodo de estudio, la informatización de los archivos en Osakidetza ha permitido un mejor acceso a los datos y por tanto pueden haber aumentado los diagnósticos más difíciles de encontrar en las historias manuales. Esto puede ser especialmente importante en el caso de los diagnósticos postnatales, como es el caso de la microcefalia. Además, esta es una de las anomalías cuya prevalencia más ha aumentado a lo largo del estudio. La recogida de los casos se realiza a través de los diagnósticos realizados en los servicios de codificación de cada hospital y los diagnósticos menos graves, es más fácil que pasaran desapercibidos los primeros años. Esto también se apoya con el hecho de que la microcefalia salga en la mayoría de los casos de nuestro registro, asociada a otras anomalías.

En cuanto a la distribución geográfica, vemos un aumento de la prevalencia en Gipuzkoa con respecto a las otras dos provincias. Esta diferencia es estadísticamente significativa solo en el grupo de los casos cromosómicos, sin que podamos explicarlo por diferencias en la edad materna. La edad media materna en Araba, Bizkaia y Gipuzkoa era en 1990 de 28,8, 28,4 y 28,7 años respectivamente y en 2011 de 32, 32,5 y 32,4 años (186). Además de la edad materna, hay otros factores que se han asociado con un riesgo aumentado de trisomías, siendo uno de los más conocidos, las anomalías de la vía metabólica del folato. Como explicamos en la introducción, el folato tiene un papel importante en la formación de purinas y pirimidinas al igual que en la metilación del DNA y esto puede afectar a la metilación del centrómero y con ello la posterior no disyunción en la meiosis, que es la causa principal de la aparición de trisomías (194). Se han detectado diferentes polimorfismos en varios genes de esta vía, como el polimorfismo MTHFR 677C>T o el MTRR 66A>C que aumentan el riesgo de tener una trisomía 21 en 1,2-1,3 veces. Además, parece que el riesgo aumenta ante situaciones de bajo consumo de folato por parte de la madre (195). Dada la heterogenicidad genética que se ha descrito entre las tres provincias de la CAV, es probable que en Gipuzkoa exista una mayor prevalencia de estos u otros polimorfismos que alteren la meiosis y favorezcan la aparición de

trisomías (196,197). No tenemos otros estudios de prevalencias de AC en nuestra comunidad, excepto una comunicación de Ibáñez y colaboradores, realizada también con el registro RACAV, donde reportaban un aumento de las AC globales de etiología cromosómica en Gipuzkoa durante los años 1998 a 2008, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en el resto de las anomalías estudiadas (198). Nosotros, además del aumento de los casos de etiología cromosómica encontramos en Gipuzkoa un aumento de la prevalencia de las ACSNC aisladas de etiología no conocida en los últimos años del registro, a partir del 2005. Por evitar variaciones por diferencias en codificación, se seleccionaron solo los casos que terminaron en IVE por la anomalía, y aún así, la prevalencia en Gipuzkoa durante los últimos años seguía siendo mayor. Comparando las prevalencias a partir del año 2005, Gipuzkoa tiene una prevalencia de 37,31 casos por 10.000 nacimientos, y Araba y Bizkaia 26,77 y 25,39 por 10000 nacimientos respectivamente. La prevalencia de Gipuzkoa se sitúan entre la prevalencia para el mismo periodo en el registro de Paris de 42 casos por 10.000 nacimientos o la región de Gales con 36 casos por 10000. Bizkaia y Araba tienen prevalencias más cercanas al registro valenciano, con una prevalencia de 22 casos por 10.000 o el registro del norte de Inglaterra con 29 casos (181). Es decir, a pesar de las diferencias entre prevalencias de nuestras provincias, éstas quedan dentro de otras prevalencias de registros cercanos, sin que se pueda asegurar que las diferencias no sean simplemente metodológicas. Sin embargo, el que la metodología dentro de nuestro territorio sea la misma, nos hace pensar que puede ser real el aumento de prevalencia en Gipuzkoa con respecto a los otras dos provincias.

Por último, dentro de Gipuzkoa vemos que este aumento está también distribuido por regiones, siendo el área de Orio-Zarauz y la zona de Azpeitia-Azkotia-Zumárraga, las que presentan mayores prevalencias. En la zona de Orio-Zarauz se ve además un aumento de casos cromosómicos, que puede explicar parte del aumento de las anomalías. La edad media de las madres en la región de Urola Costa en este periodo era 31,3 años, mientras que en Donostialdea era 31,5 años o 31,9 años en el Alto Deba, por lo que de nuevo la edad no explicaría estas diferencias. El aumento de los casos en la zona de Azpeitia-Azkoitia-Zumárraga no se explica por aumento de casos cromosómicos. Sin embargo, al igual que la zona de Orio-Zarauz, es una zona de cierto aislamiento genético, y quizás podría explicar parte de estos datos.

La distribución de las ACSNC es similar a la registrada en EUROCAT u otras series (199): la anomalía más prevalente es la anencefalia (Q00), que corresponde al 22% de las ACSNC de nuestra serie, posteriormente la hidrocefalia (20%), seguida por la espina bífida (19%). Las microcefalias son el 10% de los casos, 8% son anomalías del cuerpo calloso, 6%

holoprosencefalias y 11% otras anomalías de encéfalo. El encefalocele corresponde al 3% de la muestra. Por tanto, los defectos del tubo neural, recogiendo espina bífida, anencefalia y encefalocele, engloban el 44% de todas las anomalías.

En nuestro estudio, hemos ido estudiando las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de todas las anomalías de manera global y posteriormente desglosada por cada tipo. Desde el punto de vista clínico, es difícil sacar conclusiones de estos datos si no son desglosados por anomalía. Por tanto, a continuación detallaremos y agruparemos las características de cada anomalía de manera individual.

#### Defectos del tubo neural: Anencefalia y espina bífida

En nuestra serie, la prevalencia de anencefalia durante el tiempo de estudio es de 5,3 casos por 10.000 nacimientos y es la anomalía más común. Esta prevalencia es algo mayor a la registrada en Europa en este mismo periodo, que es de 3,7. Nuestra prevalencia es similar a la registrada en el registro de Paris (5,21) o al de Irlanda (4,96). Es similar también a la prevalencia en un estudio californiano para los años 1989-1996, que era de 4,8 casos por 10000 nacimientos, donde no se realizaba la fortificación de las harinas con ácido fólico. Sin embargo, la prevalencia en los últimos años en California, para el periodo 1999-2010 es algo menor (3,5) (200). En otro estudio chino, la prevalencia en Pekín fue de 5,3 por 10000 nacimientos entre los años 2006 y 2011, con tendencia a la baja en los últimos años (201).

Los datos son similares para la espina bífida. En nuestro registro tiene una prevalencia global de 4,79 por cada 10000 nacimientos, siendo esta muy similar a la global del EUROCAT (4,99). La prevalencia en el estudio californiano fue de 5,4 para el periodo 1989-1996 y de 4,5 por 10000 nacimientos en el periodo 1999-2010. En Pekín la prevalencia fue de 4,9 por 10000 en el periodo 2006-2012 global, pero con tendencia claramente a la baja.

Por lo tanto, nuestros datos en cuanto a prevalencia son concordantes con otros estudios poblacionales realizados durante este periodo en otras regiones del mundo, aunque sin observar la tendencia a la baja que se ha observado en las regiones donde se realiza fortificación universal con ácido fólico (202).

Nuestros datos son superponibles a los otros estudios europeos, donde no se ha observado esta disminución en las prevalencias en los países con fortificación electiva (45) o con los estudios internacionales, donde solo objetivan la diferencia en aquellos con fortificación universal (203).

Nosotros hemos tenido la oportunidad de estudiar dos periodos de la misma duración previa y posterior a la recomendación oficial de la administración de ácido fólico periconcepcional en el País Vasco en el 2001. Las prevalencias en los dos periodos son similares, tanto de la anencefalia como de la espina bífida.

Como anteriormente hemos observado que las anomalías asociadas a errores cromosómicos han subido a lo largo del periodo, hemos descartado estas del análisis, pero aun así, las prevalencias siguen siendo similares antes y después de la fortificación.

Este es un estudio ecológico, y por tanto no podemos descartar que otros factores estén enmascarando el efecto beneficioso de la recomendación de la toma de ácido fólico periconcepcional. Sin embargo, si los estudios con diseño similar en zonas donde la fortificación es obligatoria permiten observar una tendencia a la baja, es posible que parte de la estabilidad en la prevalencia de nuestro estudio sea realmente por la dificultad para que la recomendación de la toma de ácido fólico se realice de manera universal en las madres. Teniendo en cuenta que los DTN suponen la mitad de las ACSNC y que la prevalencia tras la recomendación de la toma de ácido fólico sigue siendo de 9,42 casos por 10000 nacimientos (prácticamente 1 por 1000 nacimientos) se debería hacer un esfuerzo mayor en implementar una medida que ha demostrado ser eficaz en disminuir la prevalencia de los DTN y que además, hasta la fecha, ha demostrado ser segura.

En cuanto a las características clínicas, en nuestro registro la anencefalia aparece más frecuentemente en niñas (44%) que en niños (30%), aunque hay que tener en cuenta que se desconoce el sexo en el 25% de los casos. En el caso de la espina bífida, la proporción entre ambos sexos es similar. Esto ha sido descrito en múltiples ocasiones, aunque la razón no se conoce del todo. Algunos postulan que los fetos masculinos tenderían más al aborto espontáneo en fases precoces y que por eso sólo sobreviven los fetos femeninos. La mayoría apoyan la hipótesis de que el cierre del neuroporo anterior es algo más lento en los fetos femeninos, y por eso tienen más riesgo al estar expuestos a factores de riesgo durante más tiempo (204,205).

Ambas anomalías aparecen más frecuentemente aisladas que asociadas a otras anomalías, siendo esta proporción en ambos casos más baja que en el resto de anomalías, de manera estadísticamente significativa. En parte, en el caso de la anencefalia, se podría explicar por una detección precoz que hace difícil encontrar anomalías en otros órganos todavía no formados. Sin embargo, si tenemos en cuenta que la etiopatogenia puede relacionarse con la de la espina



bífida, en este segundo grupo que se detecta más tardíamente, tampoco encontramos prácticamente casos asociados a otras malformaciones.

La literatura asocia cromosomopatías en 0,66-5,56% de los casos de anencefalia y entre 4,38-17,31% de espina bífida (206). En nuestra muestra las prevalencias son algo mayores, aunque hay que considerar que solo hemos tomado aquellos casos con cariotipo conocido al realizar los cálculos. En nuestro estudio, la proporción de casos cromosómicos globales en el grupo de la anencefalia es de 3,2%, dato muy similar a los publicados. Si tomamos sólo aquellos con cariotipo conocido, la prevalencia sube al 9,46%. Probablemente la prevalencia real se sitúe dentro de estos extremos. Creemos que si calculamos la prevalencia sin tener en cuenta que un grupo importante no tiene cariotipo (el 57% de las anencefalías en nuestro registro) estamos subestimado la proporción de origen cromosómico. En cuanto a las espinas bífidas, nos encontramos en una situación similar. En nuestra serie, tomando los casos de cariotipo conocido, la prevalencia se sitúa en 25%, pero si tomamos todos los casos, entonces baja a 15% (dato que vuelve a quedar entre los reportados en la literatura). El 36% de nuestra muestra de espinas bífidas no tenía realizado cariotipo. Las anomalías cromosómicas no aparecen solo en las formas asociadas a anomalías múltiples, ya que el 25% de estas anomalías cromosómicas las encontramos en espinas bífidas que aparecen aisladas. Nos parece importante resaltar este hecho, ya que en ocasiones se discute si en los DTN aislados se debe ofrecer la realización de cariotipo (207) y ante nuestros datos, creemos que debería realizarse en todos los casos.

En cuanto al tipo de anomalía cromosómica, no encontramos una distribución específica en el caso de la anencefalia, sin embargo, el 62% de las anomalías cromosómicas encontradas en la espina bífida son trisomías 18. En un estudio donde estudiaron 85 casos con trisomía 18, 7% presentaban defectos del tubo neural, principalmente espina bífida, por lo que los autores lo incluyen dentro de las características habituales de este síndrome. Además, realizan una revisión de la literatura donde se observa que el 76% de los DTN asociados a trisomía 18 son espinas bífidas (208). En nuestra serie, también encontramos 17 casos (9%) de trisomías 18 en los pacientes con espina bífida, y en 23% de este grupo, aparece como único defecto. Existe una serie alemana en la que encuentran una proporción del 12% de trisomías 18 en su serie de 68 abortos con DTN. Quizás este dato sea algo mayor que el nuestro, ya que solo recogieron abortos, y por tanto, es probable que haya más casos de etiología cromosómica en este grupo (209).

La proporción de casos asociados a trisomía 21 es pequeña (en nuestro estudio sólo un caso asociado a anencefalia). Llama la atención, que tanto el síndrome de Down como los DTN se

han asociado a anomalías de la vía del folato y de la homocisteína, y sin embargo dentro de las trisomías, la del 21 sea de las tres trisomías más prevalentes, la que menos frecuentemente se asocie a DTN (210).

No hemos encontrado casos asociados a síndromes concretos, aunque no se ha realizado en ningún caso estudio específico de las anomalías genéticas detectadas hasta ahora en los DTN (74).

En cuanto a los factores de riesgo materno, no hemos encontrado diferencias en cuanto a la edad materna en el caso de los DTN con respecto a otras anomalías. Parece que la edad materna es un factor de riesgo principalmente para la espina bífida, con mayor prevalencia por encima de los 40 años. En nuestra serie, la edad media en el caso de la anencefalia es de 31,31 años y en la espina bífida de 31,73 años, sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas con respecto a la general (31,48 años). Aunque el dato no esté presentado en el apartado de resultados, tampoco hemos encontrado mayor proporción de madres con edad mayor de 40 o menor de 19 en los casos de espina bífida.

En cuanto a las enfermedades maternas, los DTN se han asociado a la obesidad materna, la diabetes mellitus y la epilepsia, esta última principalmente por el uso de algunos fármacos antiepilépticos. Por el diseño de nuestro estudio, no podemos relacionar una determinada enfermedad con un aumento de prevalencia, ya que no tenemos el número de mujeres con cada enfermedad o toma de fármacos que tuvieron hijos en este periodo. Además, el dato de enfermedad previa y fármacos durante el embarazo es una variable recogida en la mitad de los casos y de manera retrospectiva, por lo que probablemente está escasamente registrada. Podemos evaluar si ante una determinada enfermedad o fármaco, existe una proporción mayor de lo esperado de una anomalía concreta. Por ejemplo, vemos que el fármaco más prevalente en las mujeres de nuestra muestra es la levotiroxina. Sin embargo, cuando vemos la proporción de cada anomalía, no vemos diferencias con respecto a la distribución y sabemos que la levotiroxina es uno de los fármacos más frecuentemente prescrito durante el embarazo (211).

Por otro lado, en el grupo de mujeres con epilepsia, aunque pequeño (solo 8 mujeres), observamos una proporción mayor de DTN con respecto a otras anomalías, siendo 50% espinas bífidas y 25% anencefalías. La proporción de casos asociados a DTN fue la misma con valproato y con carbamacepina, dos en cada caso. Nuestros números son muy pequeños, pero concuerdan los datos con los de la literatura, ya que son estos dos fármacos, los dos antiepilépticos relacionados con mayor riesgo de espina bífida (66,67,212).

Algo similar ocurre con la utilización de broncodilatadores. En nuestro registro, de las 12 mujeres en las que está registrado que eran asmáticas, 4 tomaron broncodilatadores beta adrenérgicos durante el primer trimestre. Llamativamente 3 de las anomalías reportadas fueron espinas bífidas. A pesar de que vuelven a ser pocos casos, el uso de broncodilatadores durante el embarazo solo se ha asociado de manera significativa con labio leporino y gastrosquisis. No hay asociaciones claras con ninguna ACSNC, aunque ocasionalmente se ha relacionado con la espina bífida (213). Puede que nuestros resultados sean fruto del azar, o que en nuestra población exista algún predisponente genético que favorezca esta asociación.

En nuestra serie no hemos encontrado mayor proporción de DTN en las mujeres con diabetes, probablemente por los pocos casos registrados con dicha enfermedad (solo tres casos en todo el registro). Tampoco tenemos recogido el dato de si los niveles de glucosa estaban bien controlados, ya que se conoce que la probabilidad de DTN va asociada a un mal control glucémico.

Otros factores de riesgo materno como la obesidad o tabaquismo no está recogidos en el registro.

El riesgo de recurrencia de la anencefalia en nuestra serie es de 2,7%, proporción similar a la recogida en otros artículos (214). Todos recurren con anencefalia, sin variar a otro tipo de DTN. No podemos extraer factores de riesgo para estas mujeres, ya que no tomaban fármacos, no provenían de un área específica ni tenían una edad diferente. Tampoco tenemos el porcentaje de obesidad ni la dosis de ácido fólico que tomaban, ambos datos que han sido relacionados con un mayor grado de recurrencia (215). El único dato a reseñar, es que en todos los casos, la segunda gestación se produjo con menos de un año de diferencia. En el caso de la espina bífida, el riesgo de recurrencia es del 1%. También en forma de espina bífida, con el mismo fenotipo, y en dos gestaciones separadas entre sí en menos de un año (en el otro caso de recurrencia nos falta el año de recurrencia). Por tanto podemos concluir que a pesar de considerarse ambos DTN, en nuestra muestra no hay tendencia a recurrir con otro tipo de DTN, por lo que esto apoyaría que la etiopatogenia es diferente. Además, nos parece interesante el que la recurrencia se dé siempre con menos de un año de diferencia entre los casos afectos. Este factor no lo hemos encontrado reportado en otros estudios. Es un dato que puede tener importancia a la hora de informar a las mujeres del riesgo de recurrencia. Además, apoyaría el origen multifactorial de los DTN en donde son necesarios factores de origen genético y ambiental para que se produzcan. No podemos descartar que nuestro resultado sea un sesgo de selección, ya que solo hemos tomado los casos recogidos en nuestro registro, y puede ser que sea más fácil localizar aquellos casos cercanos al primer caso. Sin

embargo, el tiempo de estudio es de 20 años y por tanto, suficientemente largo para abarcar la vida fértil de una mujer.

El diagnóstico de la anencefalia es prácticamente siempre prenatal, y en el periodo de tiempo estudiado, la detección se ha ido haciendo cada vez más tempranamente, pasando de la semana 15 a la semana 12 de gestación. Esto es debido a que la anomalía se produce muy tempranamente y es fácil de detectar por medios ecográficos. Se considera que los DTN son las AC más fáciles de detectar a nivel ecográfico (216) y fue la anencefalia, la primera anomalía congénita que se detectó ecográficamente y por la que se realizó una interrupción de embarazo (217).

En el caso de la espina bífida, el 81% se diagnosticaron prenatalmente. Esta proporción también ha ido aumentando paulatinamente, pasando del 65% en los años 1990-1994 al 90% a partir del 2009. El grado de detección está en el rango alto con respecto a otros países en Europa, aunque las referencias de los otros países son de los primeros años de nuestro registro, y por lo tanto similares a las nuestras (216). También se diagnostica antes, pasando de la semana 26 a la 15 de gestación en el tiempo de seguimiento de nuestro registro. Esto ha supuesto un cambio importante en cuanto a la decisión de seguir o no el embarazo, ya que la ley del aborto vigente durante este tiempo, permitía el aborto a causa de malformaciones por debajo de la semana 22, y por tanto, la posibilidad de detección previa, ha supuesto un aumento importante de los casos que terminan en IVE (173). Mientras que el 42% de los casos diagnosticados prenatalmente en los años 1990-1994 nacieron vivos, a partir del 2005 solo son el 7%. Esto concuerda con un estudio realizado por el EUROCAT en el 2000, donde el porcentaje de interrupciones en la espina bífida en cada país venía determinado por el porcentaje de casos diagnosticados prenatalmente y el porcentaje diagnosticados antes de la semana 24 (límite legal para muchos países) (216). En un metaanálisis realizado en el 2012, revisan las variables que se relacionan con mayor número de IVEs en los defectos de tubo neural (218). De manera global, las IVEs para la anencefalia eran del 83% con respecto al 63% en el grupo de las espinas bífidas. Sin embargo, la variabilidad era mucho mayor en este grupo. Se ha intentado relacionar con características maternas o culturales de la familia, aunque en la mayoría de estos estudios, no se ha estratificado por momento diagnóstico. En este metaanálisis también señalan el momento diagnóstico, principalmente antes o después de la semana 24, como el factor más importante para decidir seguir o no con el embarazo. Los autores de este estudio señalan no encontrar estudios donde se evalúe si hay una tendencia a aumentar el número de abortos. En nuestro estudio comprobamos cómo el número de casos que terminan en IVE ha aumentado a lo largo del tiempo. Además, vemos que la anencefalia

termina más frecuentemente en IVE que la espina bífida. Sin embargo, cuando se corrige por el momento del diagnóstico, vemos que no existen diferencias entre la anencefalia y espina bífida en cuanto a la proporción de IVES ni diferencias con el paso de los años. Cuando se diagnostican pronto, ambas AC terminan generalmente en IVE. Una limitación importante de nuestro estudio es que no hemos podido estratificar dentro de las espinas bífidas, si el nivel de la lesión cambia la decisión.

Por último, dentro de los casos nacidos vivos, hay cinco del grupo de la espina bífida. Uno de ellos fallece a las pocas horas de vida por una interrupción del arco aórtico. Tres casos tienen un mielomeningocele lumbosacro de nivel L3 e hidrocefalia. Este grupo tiene una edad media de 17 años, no tienen discapacidad intelectual, pero precisan silla de ruedas para los desplazamientos y tienen problemas renales y de incontinencia. El último caso es un varón de 2 años con un nivel sacro. No tiene problemas motores ni de desarrollo cognitivo, aunque sí a nivel urinario. Estos datos de evolución son similares a los descritos en la literatura, donde aquellos con niveles por debajo de L3, 30% precisan silla de ruedas y solo el 10% tiene un coeficiente intelectual por debajo de 80 (80).

En ningún caso de nuestro registro se han realizado cirugías prenatales y todos precisaron cirugía perinatal.

### Encefalocele

Las características clínicas y epidemiológicas que encontramos en los casos de encefalocele son muy diferentes de las comentadas hasta ahora de los otros DTN, dato que apoya que se trate de una entidad diferente. Por un lado, su prevalencia es mucho más baja, de 0,8 por 10.000 nacimientos, y corresponde al 7% de los DTN. Estos datos son similares a los de otros autores, donde se registran prevalencias entre 0,8 y 5 por 10.000 nacimientos y los encefalocelos corresponde al 5-10% de los DTN (28,85). Además, con los años, no hemos detectado un aumento de casos, permaneciendo la prevalencia estable.

En nuestra serie, al igual que en otras series (87) prácticamente la mitad (45%) de los casos aparecen asociados a otras anomalías, a diferencia de los otros DTN que suelen aparecer aislados. Del grupo de los de anomalías múltiples la mitad corresponden al síndrome de Meckel-Gruber. Otros diagnósticos mucho menos frecuentes son las anomalías cromosómicas, en las que solo hay un caso (3% del total). En el resto, no conocemos la etiología y no hemos encontrado factores de riesgo maternos asociados: la edad materna es similar a la del resto de anomalías, no existen casos de encefalocele en las mujeres que toma fármacos y no hay casos

asociados a factores ambientales. En la literatura tampoco hay descritos factores ambientales asociados al encefalocele y las prevalencias de los casos de origen cromosómico rondan entre el 2,8 y 12,29% (206).

Tampoco observamos diferencias entre sexos.

El riesgo de recurrencia de encefalocele en nuestra serie es de 2 mujeres de las 32 recogidas con esta anomalía (6,25%) ambas con síndrome de Meckel-Gruber. Otras dos mujeres presentan anomalías en otros órganos (una cardiaca y otra pulmonar e intestinal). Esto supone el 6% de riesgo de AC, que es algo mayor que el de la población general. Sin embargo, la muestra es pequeña y el dato hay que tomarlo con cautela.

Como se observa en nuestra serie, el número de casos de Meckel Gruber supone una parte importante del total de encefaloceles, siendo el 25% del total y el 50% de las formas con múltiples anomalías. Es importante reconocerlo, ya que tiene un pronóstico letal, su herencia es autosómica recesiva y por tanto requiere un consejo genético diferente ya que a diferencia del resto de anomalías aquí comentadas, el riesgo de recurrencia es del 25%. A pesar de ser el 25% de la muestra, la prevalencia global en nuestra población (0,7 por 100000) se sitúa por debajo de la prevalencia global en Europa (2,6 por 100000) (96).

Con respecto al momento y técnica de detección, el 80% se diagnostican prenatalmente, y la mayoría a través de la ecografía del primer trimestre. A pesar de que son pocos casos, parece que el momento de detección también ha ido bajando, y en los últimos años se detecta hacia la semana 15 de gestación. De los casos diagnosticados prenatalmente, el 80% deciden interrumpir el embarazo. En un estudio comentado en la introducción, dan una tasa de IVEs del 14%, aunque se habían descartado los casos asociados al síndrome Meckel-Gruber, además de ser un registro de los años 1968 al 2002 (87,92). En otro estudio más reciente, realizado en Asturias entre los años 1990-2004 detecta una proporción de IVEs del 84%, dato muy similar al nuestro (219).

No podemos sacar conclusiones de la evolución de los nacidos vivos. Solo 10 casos del total nacieron vivos y tres de ellos fallecieron en los primeros días por asociación de otras anomalías. De los otros 7 casos no tenemos información, ya que son del principio del registro (1990 -1992).

## Microcefalia

La prevalencia media de nuestro estudio es de 2,63 por cada 10.000 nacimientos. Comparada con la del EUROCAT durante este periodo, no existen diferencias significativas (2,46 por 10.000 nacimientos). Además, en ambos registros se objetiva un aumento de los casos a partir del 2005, siendo más evidente en nuestro estudio. Un estudio de EUROCAT, en la que se estimó la prevalencia media entre los años 2003-2012 excluyendo las formas genéticas (cromosómicas y síndromes concretos), esta fue de 1,53 por cada 10.000 nacidos vivos, aunque con gran diferencia entre los registros. En este estudio además, se veía una tendencia general a la disminución de casos, por lo que podríamos concluir que el aumento de casos detectado en el EUROCAT de manera global se puede deber al aumento de casos cromosómicos y sindrómicos. También es posible que a lo largo de los años, se vayan identificando más síndromes de origen genético, y por tanto algunas de las microcefalias de origen desconocido hayan pasado al grupo de genéticas, disminuyendo así el grupo de las desconocidas (105). En este trabajo refieren que habían descartado el 23% de su muestra por presentar anomalías genéticas. En nuestro estudio también el 23% son de etiología genética (9% de origen cromosómico y 14% asociada a síndromes genéticos concretos). A pesar de descartar este grupo, en nuestra serie la prevalencia en los últimos años ha aumentado.

En el estudio de EUROCAT hacen referencia a la gran variabilidad de prevalencias entre registros: desde 0,41 por 10.000 nacimientos en el registro de Portugal, a 4,25 por 10.000 en el registro de Gales. Nuestra prevalencia se sitúa en un valor intermedio. Los autores hacen referencia a la dificultad para sacar conclusiones al respecto, dada las diferentes definiciones de microcefalia de cada registro. En nuestro caso, el diagnóstico se recogió de los diagnósticos clínicos introducidos por cada médico, sin que hubiera unos criterios concretos definidos (desviaciones estándar o percentil).

Por otro lado, a diferencia de las otras anomalías, la microcefalia ha aumentado en los casos postnatales y de manera global, los casos prenatales son sólo el 22%. En el registro RACAV y EUROCAT, se acepta cualquier anomalía detectada en el primer año de vida. En otras anomalías congénitas, por ejemplo agenesia de cuerpo calloso u holoprosencefalia, esto permite incluir los casos no detectados al nacimiento. Sin embargo, en el caso de la microcefalia, esto puede llevar a confusión. La microcefalia congénita, entendida como anomalía congénita, es aquella presente desde el nacimiento. Este grupo es habitual que se asocie a anomalías del desarrollo cortical, y muchas son debidas a anomalías genéticas, infecciones congénitas o malformaciones complejas. Sin embargo, la microcefalia postnatal suele ser debida a factores externos, como la encefalopatía hipóxico-isquémica o las

infecciones. Sin embargo, no siempre es fácil hacer la diferenciación, ya que algunos síndromes genéticos, como el síndrome de Rett, presentarán la microcefalia en el periodo postnatal. A la hora de recoger los casos, se intentan descartar aquellos casos con factores postnatales evidentes. Sin embargo, es probable que factores más sutiles que puedan afectar al perímetro craneal final como la prematuridad o encefalopatía hipóxico-isquémica leve, no hayan sido descartados. Por tanto, es difícil asegurar que lo medido en cada registro o incluso dentro de nuestro propio registro en cada año o en cada maternidad, sea el mismo tipo de anomalía. La microcefalia es por tanto un signo neurológico fácil de medir pero no es una sola entidad (103). Por estas dificultades, otros registros como el NBDPN de Estados Unidos decidió dejar de recoger la microcefalia como anomalía congénita (106).

Debemos de tener en cuenta que la microcefalia es uno de los signos más sensibles de daño cerebral, y por tanto, si no se registra en los registros poblacionales, puede que perdamos un marcador temprano de nuevos teratógenos externos. Esto ha quedado en evidencia en el caso del virus del Zika. En octubre del 2015, el Ministerio de Salud de Brasil identificó en el noreste del país un aumento de la prevalencia de microcefalia congénita con respecto a la previa, pasando de 0,5 casos a 20 casos por 10.000 nacimientos. Con este dato, en noviembre el Gobierno de Brasil declara la microcefalia emergencia médica, de forma que se crean equipos específicos para el estudio y la declaración de estos casos. Ese mismo mes se identifica la primera relación de estos casos con el virus del Zika, y para diciembre, tanto la OMS como el Centro Europeo para control y prevención de enfermedades declaran la alerta médica y recomendaciones con respecto al riesgo de complicaciones neurológicas mayores, principalmente como microcefalia, en el caso de infección congénita por Zika (220,220). Un aumento de la prevalencia similar al registrado en Brasil sería detectado por nuestro registro, según el estudio publicado por EUROCAT (105).

En cuanto a las características clínicas, la microcefalia es principalmente un diagnóstico postnatal. En nuestra muestra, 19 casos (22%) fueron diagnósticos prenatales y solo 5 de estos eran aislados. Como hemos comentado en los resultados, se denomina diagnóstico prenatal cuando se ha detectado alguna de las anomalías de manera prenatal, pero el registro se completa durante el primer año. Por tanto, no podemos saber si la microcefalia fue diagnosticada antes o después del nacimiento. La razón para que el diagnóstico sea postnatal y casi nunca prenatal no es técnico, sino relacionado con el crecimiento cerebral normal. El crecimiento cerebral es un acontecimiento tardío del desarrollo cerebral y se da principalmente entre las últimas semanas de gestación y los dos primeros años de vida



postnatal. Por tanto, pocas veces se diagnostica prenatalmente y cuando es así, se hace de manera tardía, por encima de la semana 25 (110).

En nuestra serie el 55% aparece asociado a otras anomalías mayores. Este valor es mucho mayor que el de otras anomalías, lo que refuerza el hecho de que la microcefalia es un signo de poco crecimiento cerebral más que una anomalía congénita concreta. En el caso de estar asociado a otras anomalías llegamos a conocer la etiología en el 49%, siendo la mitad secundarios a síndromes concretos y un 25% a cromosomopatías. En el caso de las cromosomopatías, la mayoría son trisomías 13 y de los síndromes concretos, el más frecuentemente reportado es el Cornelia de Lange.

En el grupo de las aisladas, solo conocemos la etiología en 8 casos (14%), siendo la prácticamente la mitad secundarios a infección por CMV y la otra mitad a cromosomopatías diversas.

Por tanto podemos concluir que la microcefalia en nuestra serie es frecuentemente parte de un síndrome y su pronóstico estará determinado por el de dicho síndrome. En pocos casos cuando aparece aislada llegamos a conocer la etiología, y por el diseño de nuestro registro, no conocemos el pronóstico.

Hemos evaluado el pronóstico de los casos detectados prenatalmente y que aparecían de manera aislada. Solo tenemos resultado de dos de ellos, con evolución muy desfavorable. Ambos tienen formas muy severas de microcefalia con perímetro craneal muy por debajo de 3DS.

Esta evolución es mucho peor que la descrita en series de microcefalia, en la que se habla de discapacidad intelectual en 10-50% de los casos y parálisis cerebral en 20%(103).

Esto es probablemente debido a que la microcefalia debe ser severa para detectarla prenatalmente, y por tanto es probable que aquellas detectadas prenatalmente tengan peor pronóstico (108).

### Hidrocefalia

La hidrocefalia fue la segunda AC más frecuente en nuestra serie, con una prevalencia de 5,39 casos por cada 10.000 nacimientos, prevalencia similar a la descrita por el EUROCAT (115). Además, vemos que en los dos registros se ha producido un aumento de la prevalencia a partir del 2005, siendo en el último periodo en nuestro registro de 5,7 por 10.000 nacimientos. Este aumento se debe probablemente a una mejor detección prenatal, ya que observamos que el

aumento de la prevalencia se ha producido a expensas de un aumento de casos diagnosticados prenatalmente. En el periodo 1990-94 la prevalencia de los casos prenatales era de 2,99 por 10000 nacimientos y pasó a ser mayor de 4 por 10.000 a partir del 2005.

Es probable que la mejor detección y recogida de los casos haya aumentado la prevalencia. Quizás parte de estos casos no detectados prenatalmente fallecían o no se registraban como hidrocefalias cuando iban asociados a otras malformaciones. El aumento de la prevalencia a expensas del aumento de casos prenatales también se ha detectado en otras series (117).

En cuanto a las características clínicas, el 62% de nuestros casos la hidrocefalia aparece aislada y en este grupo, 12% son de origen cromosómico, principalmente trisomía 21 y triploidias. 3% son secundarias a infecciones congénitas (CMV y Toxoplasma). Cuando la anomalía va asociada a otras AC, la proporción de casos cromosómicos asciende a 20%, siendo aquí la más frecuente la trisomía 13. Un 6% de los casos con anomalías múltiples son secundarios a displasias óseas y un 6% a infecciones. A pesar de que estas etiologías han sido asociadas a hidrocefalia, no siempre el mecanismo es una obstrucción de LCR, por lo que es probable que muchas sean realmente ventriculomegalias graves.

La proporción de etiologías de origen cromosómico es del 22% en los casos con cariotipo conocido, similar al 18% descrito en la literatura (115).

No hemos detectado factores de riesgo maternos en los casos de hidrocefalia. La edad media de la madre es similar a la de otras anomalías, y no se ha visto aumentada la proporción en las madres que tomaban algún fármaco. Hemos detectado un leve aumento en la proporción de embarazos múltiples (4,5%) con respecto a otras ACSNC, que ya ha sido antes descrito por otros autores (221).

La mayoría de los casos se detectan prenatalmente, con la ecografía del segundo trimestre, con una media de 22 SG. Existe una tendencia a diagnosticarse más tempranamente en los últimos años del estudio.

En cuanto al pronóstico, el 80% de los casos diagnosticados prenatalmente terminan en IVE. Los casos que siguieron con el embarazo son principalmente los diagnosticados más tardíamente. Esta proporción de IVEs es mayor a la que hemos encontrado en la literatura.(115) . No tenemos una razón para explicar nuestra mayor proporción de IVEs, ya que la proporción de casos de etiología cromosómica y asociada a otras anomalías es similar. Tampoco las políticas de interrupción del embarazo eran diferentes en las cuatro regiones estudiadas en el trabajo de Garne con respecto a las nuestra.

En general, observamos proporciones más altas de IVEs en casi todas las anomalías. Quizás esto es debido a que nuestro registro recoge mejor los casos que terminan en IVE (son de registro obligatorio) que los casos que nacen y tienen buena evolución, ya que estos pueden no estar recogidos en los registros clínicos de los hospitales.

Esto podría explicar también la mala evolución de los casos nacidos de nuestra muestra. Tenemos muy pocos casos en los que conozcamos su evolución. Solo 3 casos y en todos ellos hay una etiología que determina el pronóstico: un caso por cromosomopatía, otro que fallece por prematuridad extrema y otro con un síndrome de Dandy-Walker por síndrome de microduplicación. Estos datos no permiten sacar conclusiones de la evolución de la hidrocefalia de los casos aislados. La evolución reportada en otras series es mejor, con una mortalidad muy variable, entre el 8-80% y con desarrollo normal en 16-60% de los casos nacidos (115,123). En un estudio en el que se seleccionaron bien los casos idiopáticos y obstructivos, rechazando las ventriculomegalias graves, el pronóstico era de normalidad en el 60% de los casos (118).

En cuanto a la recurrencia, aquí volvemos a ver que en casos con recurrencia en SNC ésta se produce en forma de misma anomalía, con un riesgo de recurrencia de 3,2%. Por otro lado, llama la atención que la mayoría eran formas con anomalías múltiples (62%), aunque sin poder detectar un síndrome concreto.

### Ventriculomegalia

En nuestra serie las ventriculomegalias son muy pocas. Cuarenta y ocho en general y solo 34, una vez descartadas otras anomalías como la agenesia de cuerpo calloso. La mayoría están recogidas en los últimos años del registro. Esto puede ser debido a la dificultad en la clasificación, ya que viene incluida dentro del diagnóstico "otras anomalías del encéfalo" y en muchos de estos casos no tenemos descrito el tipo de anomalía. Estos datos son dispares a los de la literatura, en los que la ventriculomegalia es la anomalía más frecuente, por lo que tenemos que ser cautos a la hora de sacar conclusiones de nuestros datos (129).

Teniendo en cuenta que es una anomalía frecuente, y fisiopatológicamente diferente a otras anomalías clasificadas dentro del mismo epígrafe (Q04.8: otras anomalías específicas del encéfalo), creemos que se debería hacer un esfuerzo especial para definir las y clasificarlas adecuadamente, con el interés de poder evaluar su prevalencia y factores de riesgo de manera objetiva.

En nuestra serie, aparece asociada a otras anomalías en un tercio de los casos, y en dos tercios aparece aislada. En los casos aislados, el 23 % va asociado a anomalías cromosómicas, siendo la trisomía 21 y la triploidia las más frecuentes. 14% son secundarias a infecciones por CMV. En el caso de las múltiples, el 15% son de etiología cromosómica, y hay otros dos casos asociados a displasia ósea y síndrome de Marfan.

Se puede comprobar que las etiologías y de manera global los porcentajes son cercanos a los encontrados en la hidrocefalia, por lo que en nuestra muestra es probable que ambos términos vengán a reflejar una misma entidad con diferente grado de gravedad.

En cuanto al riesgo de recurrencia, 8,3% de ellos recurren. Como en las demás anomalías, la recurrencia se da con la misma anomalía, es decir, con ventriculomegalia, excepto un caso que recurre con hidrocefalia. Este dato vuelve a apoyar la división poco neta entre estas dos entidades en nuestro registro.

En cuanto a la evolución, tenemos recogido el dato en 5 de los niños. Cuatro de ellos han tenido una evolución desfavorable, con cuadro severo de PCI con discapacidad intelectual y trastorno motor. En los 4 se objetivó una etiología que determina el pronóstico. Los dos casos con diagnóstico de CMV congénito, este se hizo prenatalmente. En el caso de las anomalías de desarrollo cortical, estas pudieron ser objetivadas con la RM postnatal. No tenemos el dato de la severidad de la ventriculomegalia ni si se sospecharon otras anomalías corticales, por lo que no podemos saber si ya se sospechó una evolución desfavorable a nivel prenatal. Esto refleja un problema común en nuestra práctica clínica, en la que existe una pérdida de información del diagnóstico prenatal en las historias postnatales, por lo que posteriormente es difícil poder sacar conclusiones de la evolución ante un hallazgo concreto prenatal.

Desde hace años la información y asesoramiento prenatal en las anomalías congénitas cardiacas se realizan entre cardiólogos especializados en AC y obstetras, mejorando el grado de satisfacción por parte de los padres (222). En las ACSNC esta práctica no está tan establecida, aunque su implantación probablemente mejoraría no solo la satisfacción de los padres, sino nuestro conocimiento sobre la evolución en los diferentes casos.

### Anomalías de cuerpo calloso

Las anomalías de cuerpo calloso tienen una prevalencia en nuestra serie de 2,18 por cada 10000 nacimientos. Esta prevalencia es levemente mayor a la recogida en la literatura, en torno a 1-2 por 10000 nacimientos, aunque generalmente estos estudios están realizados en los casos nacidos vivos (153). En el registro el 64% de los casos se detectaron prenatalmente y el 40% termina en IVE, por lo que es probable que esta sea la causa de nuestra mayor prevalencia. Además, la prevalencia ha aumentado también en los últimos años del registro con respecto a los primeros. Al igual que en otras anomalías, esto puede ser debido a la mejor detección de los casos a nivel prenatal, ya que es a expensas de la prevalencia prenatal donde se ha producido este aumento, mientras la prevalencia de los casos detectados postnatalmente ha permanecido estable.

En cuanto a las características clínicas, la ACC es la única anomalía, junto con la microcefalia, que aparece más frecuentemente asociada a otras anomalías que de manera aislada (53% de los casos). Esta proporción es similar a la encontrada en otros trabajos, que ronda entre el 34-65% (157). A pesar de ello, esto no nos ayuda mucho en detectar la etiología, que es desconocida en el 75% de los casos en los que se realiza cariotipo.

El 13% del total de los casos, 20% si recogemos solo los que tienen cariotipo realizado tienen anomalías cromosómicas. Las anomalías son variadas y 2 de ellas solo detectables con CGH array. Este dato concuerda con la conclusión de un metaanálisis realizado en el 2016, donde un 5,7% de los casos con cariotipo normal presentaron CGH array patológico (158). Por otro lado, a pesar de que las anomalías de cuerpo calloso son frecuentemente parte de síndromes, en nuestro estudio, tenemos muy pocos registrados: solo un síndrome de Aicardi y un orofacio-digital. Esto puede ser debido a la dificultad de diagnosticar un síndrome concreto en periodo prenatal. En nuestra muestra el 40% de las anomalías de cuerpo calloso terminan en IVE, y por tanto, este grupo es difícilmente clasificable en un síndrome concreto. Esto puede tener repercusiones a nivel de consejo genético, ya que muchos de estos síndromes tienen una herencia mendeliana que puede suponer un riesgo aumentado de recurrencia. Sin embargo, paradójicamente, en nuestra muestra no tenemos casos recogidos de recurrencia, por lo que no sabemos si los casos se diagnosticaron en un futuro de posibles síndromes concretos, o en nuestra muestra pocos de ellos tenían una herencia mendeliana.

El momento de detección es más tardío que en el resto de anomalías, con una media de detección a las 25 SG. Además el momento de detección ha variado poco con los años. Esto es debido principalmente a la fisiopatología, ya que el cuerpo calloso no está formado antes de la semana 20, por lo que no puede visualizarse antes (136). El método diagnóstico principal es la

ecografía, y la mayoría fueron diagnosticados en ecografías por encima de la semana 22. Esto tiene importantes implicaciones a nivel de evolución. En nuestra serie, las anomalías de cuerpo calloso acabaron en IVE en el 40% de los casos. La proporción de IVEs es claramente inferior a las que se producen en otras anomalías, principalmente la anencefalia. Sin embargo, al evaluar los casos según el momento de detección, vemos que prácticamente todos los nacidos son aquellos posteriores a la semana 22 de gestación. Tomando solo las anomalías aisladas, de 10 casos diagnosticados por encima de la semana 22, 8 siguieron con el embarazo y 2 terminaron en IVE. En el caso de los diagnosticados en la ecografía entre la 14 y 21 SG, de los 8 casos diagnosticados, solo un caso siguió con el embarazo.

Por tanto, por los datos que tenemos, parece que la decisión de seguir con el embarazo en los casos de anomalía de cuerpo calloso está más relacionada con haber sido diagnosticado antes del momento legal de abortar que con el pronóstico concreto de la anomalía.

Por último, en cuanto a la evolución de los casos nacidos vivos, las anomalías de cuerpo calloso son la anomalía en la que tenemos más casos. De los 9 nacidos, 3 fallecieron por anomalías asociadas. En los otros 7 casos, la anomalía era aislada, sin asociar anomalías en otros órganos. Más de la mitad de los casos (57%) aislados tienen una evolución favorable, sin afectación cognitiva ni motora tras 10 años de seguimiento. En los 3 casos con mala evolución, en dos de ellos se encontraron anomalías patológicas en el CGH array postnatal y en otro una lisencefalia. Por tanto, podríamos concluir que, en nuestra muestra, la realización de un CGH array prenatal y quizás de una RMN prenatal podría haber ayudado a orientar mejor la evolución.

En el metaanálisis anteriormente comentado, los porcentajes de inteligencia normal eran algo más altos que en nuestra muestra (76%) (158), aunque en general el diagnóstico de anomalía aislada se daba tras realización de RM fetal en la que se encontraban anomalías en 8% de casos en los que no se habían detectado con la ecografía. Sin embargo, en estos casos, no especificaban si previamente se había realizado CGH array para descartar anomalías cromosómicas.

### Holoprosencefalia

La prevalencia de holoprosencefalia en nuestra muestra es de 1,58 por cada 10000 nacimientos. Esta proporción es similar a la registrada en el EUROCAT y en las series de la literatura cercana al 1% (137). El que nuestra prevalencia sea ligeramente más alta, puede ser debido a la buena recolección de los casos prenatales, ya que se sabe que un porcentaje alto

de abortos espontáneos tienen asociada holoprosencefalia (138). Además, también vemos un aumento de los casos a partir del 2005, prácticamente a expensas de los casos prenatales, por lo que el aumento de la prevalencia global probablemente se deba a una mejor detección de casos prenatales que podrían haber fallecido intraútero sin diagnóstico, o de formas más leves que no dieran síntomas perinatales.

En cuanto a las características clínicas, la holoprosencefalia aparece aislada en la mayoría de los casos, dato que llama la atención teniendo en cuenta la alta proporción de casos asociados a aberraciones cromosómicas. La holoprosencefalia es la anomalía que más frecuentemente se asocia a anomalías cromosómicas, siendo el 33 % del total y el 42% de los que tienen cariotipo conocido. Esta proporción sube a 47% en los casos de anomalías múltiples. A pesar de haber diferentes anomalías cromosómicas, hay un claro predominio de casos con trisomía 13, de forma que supone la mitad de las anomalías cromosómicas y un 20% del total de holoprosencefalías. Esto concuerda con lo descrito previamente, en donde se describían 25-50% de anomalías cromosómicas y predominio de la trisomía 13 (141,142).

Sin embargo, no hemos hallado CNVs, que también son descritas frecuentemente en las holoprosencefalías, probablemente porque casi todos los casos son IVES y hasta hace poco tiempo no se ofrecía el CGH array prenatal.

Quitando las anomalías cromosómicas, no tenemos identificadas otras anomalías. No se han realizado estudios de genes concretos, recomendado en la bibliografía (144) y tampoco hemos encontrado casos asociados a factores ambientales.

En la literatura se describe que hasta el 6-9% de las holoprosencefalías tienen antecedentes de diabetes materna (145). En nuestra muestra de holoprosencefalías, a pesar de que hay pocos casos de enfermedades maternas recogidas, de las 14 mujeres en las que se describen enfermedades previas, solo una presenta diabetes mellitus previa al embarazo.

El momento de detección se sitúa en 19 semanas de media. A lo largo del tiempo estudiado, este valor también ha ido descendiendo ligeramente. La mayoría se diagnostican con la ecografía del segundo trimestre. A pesar de que existen algunos casos en la literatura diagnosticados en el primer trimestre, la mayoría de los casos son detectados en el segundo trimestre (151).

En cuanto a la evolución, prácticamente el 90% de los casos detectados prenatalmente terminaron en IVE. Esto es esperable, dada la evolución desfavorable descrita en todas las series. En nuestra muestra, hay una niña diagnosticada prenatalmente que nació viva por

razones religiosas de los padres. La niña presenta una discapacidad intelectual profunda y trastorno motor grave asociado.

En cuanto a la recurrencia, a pesar de tener pocos casos, es llamativo que no tenemos ningún caso de recurrencia. Teniendo en cuenta que hasta el 20% de las holoprosencefalias parecen tener una etiología monogénica (136) y que en nuestra muestra no hay detectados ninguno de estos síndromes, aquí también cabría esperar más casos de recurrencia.

Volviendo de nuevo a la muestra global, en general podemos decir que en estos 22 años hemos observado un avance significativo en la neurosonología fetal y una mejoría evidente de la detección prenatal de las ACSNC, detectándose más casos en las formas más sutiles como las anomalías de cuerpo calloso y la holoprosencefalia, y detectando antes las formas más evidentes, como la anencefalia, espina bífida o hidrocefalia. Esto puede explicar el aumento que observamos en la prevalencia de ACSNC, ya que el aumento se ha producido principalmente a expensas del aumento de la prevalencia prenatal de las formas menos evidentes.

El aumento del diagnóstico prenatal y la detección más temprana, han supuesto un aumento del número de IVEs, de forma que la prevalencia de IVEs pasa de 8,52 por cada 10000 nacimientos en 1990 a 17,41 al final del registro. Suponiendo una evolución lineal, observamos que por cada año que pasa en la serie, aumenta la prevalencia de IVEs en 0,5 casos por 10000 nacimientos. La tendencia de los casos nacidos es levemente al descenso.

Nuestras proporciones de IVEs son algo mayores a otras series o siempre cercanas a las poblaciones con mayor número de IVEs. En el EUROCAT por ejemplo, las prevalencias de los nacidos vivos y de las IVEs se superponen. Cuando los estudios tienden a evaluar estas diferencias, los factores asociados a mayor número de IVEs son los mismos: el más importante es el momento en el que la ley permite en cada país realizar un aborto. Por ejemplo, en Malta e Irlanda está prohibido el aborto, por lo que no tienen casos declarados de IVE. Sin embargo, Francia no tiene límite de tiempo para el aborto, por lo que los porcentajes más altos son los de sus registros.

Además, los países que no tienen programas de detección determinados también presentan menos tasas de IVEs, en parte porque son diagnosticados más tarde, fuera de los límites de interrupción del embarazo. Esto es lo que pasa en un país a priori avanzado como es Holanda (216).



Otros conceptos, como las creencias religiosas o sociales parecen tener menos peso. En nuestro estudio observamos que ha habido un aumento de casos con el paso del tiempo, pero sin embargo, si ajustamos por el momento de detección, la decisión no cambia. Es decir, las familias en la década de los noventa y hoy en día deciden de manera similar ante la misma anomalía detectada en el mismo momento del embarazo (218) .

El gran avance de la neurosonología fetal ha mejorado el diagnóstico prenatal y la capacidad de las familias de decidir en un tiempo temprano. Sin embargo, la alta tasa de interrupciones y la poca prevalencia en los casos vivos, hace que no conozcamos mucho sobre la fisiopatología y etiología de estos trastornos. Es decir, este estudio refleja la mejoría en prevención secundaria de las ACSNC pero demuestra también la ausencia de mejora en la prevención primaria, ya que la prevalencia global se mantiene a pesar de medidas como la administración de ácido fólico o el mejor conocimiento de los posibles factores de riesgo.

Este estudio tiene limitaciones evidentes. La primera y más importante, que el estudio es retrospectivo y que los campos seleccionados no fueron creados para la realización de este estudio. Los datos están recogidos con un interés principalmente epidemiológico, por lo que los resultados más robustos son en esta área. El registro aporta mucha información clínica, pero faltan principalmente datos sobre factores de riesgo materno. Muchos de estos factores se han ido incluyendo en EUROCAT y RACAV a medida que se han ido conociendo, pero no tenemos suficientes datos para poderlos analizar. También la propia recogida es difícil si no está registrada en las historias clínicas.

Segundo, es posible que hayamos perdido los casos más leves porque estos no han sido detectados en el primer año de vida o porque si lo han sido, el diagnóstico no ha quedado recogido en los archivos hospitalarios y por tanto que nuestros datos sobre la evolución a largo plazo sean peores que la historia natural de cada AC.

Tercero, aunque la recogida de datos ha sido realizada con una misma metodología y por una persona en cada momento, durante los 22 años de estudios han sido diferentes las personas que lo han recogido, por lo que puede existir variaciones en su recogida. Al ser un registro anónimo, solo se han recogido los casos nacidos vivos que habían tenido seguimiento en el servicio de pediatría del hospital universitario Donostia y esto disminuye mucho los casos vivos, por lo que nuestros datos son poco válidos en cuanto a dar un valor pronóstico a largo plazo.

Sin embargo, aporta datos interesantes. No existen trabajos que estudien las ACSNC de manera global, y por tanto, nos den una visión global y longitudinal de este grupo de

anomalías en nuestro medio. La concordancia de nuestros resultados con otros resultados descritos en la literatura a nivel de prevalencia, etiología y evolución dan credibilidad al trabajo. De este trabajo se deduce que el estudio y metodología en la detección prenatal de las ACSNC en el País Vasco ha ido mejorando a lo largo de los años y se sitúa en un nivel similar al de otros países europeos a priori más avanzados. De los pocos casos nacidos vivos se desprende que existe poca comunicación entre los obstetras y neurólogos en el seguimiento de estas anomalías. Además, este registro no nos permite estudiar la evolución clínica de estos casos. Por todo esto, sería conveniente que el seguimiento se hiciera de manera conjunta por obstetras y neurólogos y durante un tiempo suficiente de seguimiento para poder mejorar en la información a ofrecer en el caso de seguir con el embarazo.

### **Áreas de mejora**

Tras el análisis de estos datos, se decide hacer algunos cambios en el manejo y seguimiento de las ACSNC.

- Tras la detección de la ACSNC, se realizarán consultas conjuntas de neurología y ginecología para el asesoramiento de los casos en los que existan dudas sobre el seguir o no con el embarazo.
- Se han iniciado protocolos específicos en la ventriculomegalia y ACC en los que se realiza CGH prenatal y resonancia fetal.
- Se realizará seguimiento estandarizado de los casos una vez nacidos como mínimo hasta los dos años para poder ofrecer un asesoramiento específico a las familias.
- En la recogida de las muestras de las ACSNC, se propone recoger muestras biológicas para ser guardadas en el Biobanco. Estas muestras podrían utilizarse posteriormente para estudios genéticos concretos y ayudar en el asesoramiento genético.

## CONCLUSIONES

---



1. La prevalencia global de las ACSNC para el periodo de 1990 al 2011 fue de 23,93 casos por cada 10.000 nacimientos.
2. Existe una tendencia hacia el aumento de la prevalencia de las ACSNC en el País Vasco entre los años 1990 y 2011.
3. El aumento de prevalencia se ha producido a expensas principalmente de un aumento de casos detectados prenatalmente.
4. El aumento de casos de etiología cromosómica puede ser debido al aumento de la edad materna en la población general.
5. La anomalía más prevalente es la anencefalia (Q00), que corresponde al 22% de las ACSNC, posteriormente la hidrocefalia (20%), seguida por la espina bífida (19%).
6. Las prevalencias de las microcefalias, de las anomalías de cuerpo caloso, de las hidrocefalias y de la holoprosencefalia han aumentado, mientras que las de los DTN han permanecido estables.
7. No ha habido un cambio de prevalencia de los DTN antes y después de la instauración oficial de la recomendación de la toma de ácido fólico periconcepcional en el 2001.
8. Las prevalencias globales de ACSNC son mayores en Gipuzkoa que en Araba y Bizkaia.
9. La anencefalia, encefalocele, hidrocefalia y espina bífida durante el tiempo del registro se han diagnosticado siempre a nivel prenatal pero el diagnóstico actual es más precoz. La holoprosencefalia, la agenesia de cuerpo caloso, la ventriculomegalia y otras anomalías del encéfalo han pasado a diagnosticarse más a nivel prenatal, y con tendencia a diagnosticarse antes.
10. El 68% de las anomalías afectan exclusivamente al SNC y el 32% son múltiples. Las proporciones varían según la anomalía, siendo la anencefalia, espina bífida y la holoprosencefalia anomalías que generalmente aparecen aisladas. La microcefalia y las anomalías de cuerpo caloso aparecen más frecuentemente en asociación a otras AC.
11. Se conoce la etiología en el 22% de los casos, 14% son debidas a anomalías cromosómicas, 5% se engloban dentro de un síndrome concreto y 3% son secundarias a factores ambientales.
12. La holoprosencefalia es la ACSNC que se asocia más frecuentemente a cromosomopatías, principalmente a la trisomía 13. La microcefalia y el encefalocele son las anomalías que se engloban más frecuentemente dentro de un síndrome concreto, principalmente el síndrome Meckel-Gruber en los encefalocelos.

13. No hemos detectado a través del registro ningún factor de riesgo materno asociado a las ACSNC. Solo se observa una mayor proporción de DTN con respecto a la muestra global en los casos en los que las madres epilépticas tomaron fármacos antiepilépticos o en las asmáticas que tomaron beta adrenérgicos.
14. De manera global en nuestra muestra, el 60% de las malformaciones acaban en interrupción voluntaria del embarazo (IVE), 38% nacen vivos y 2% nacen muertos.
15. El factor más importante para decidir seguir o no con el embarazo es el momento de detección de la anomalía. Las anomalías del cuerpo calloso y la microcefalia parecen tener menor tasa de IVE incluso tras corregir por el momento diagnóstico. Otros factores como el año en el que se ha producido la anomalía no cambia la decisión.
16. Los datos de los casos nacidos vivos son poco valorables dentro de la muestra global. En los pocos casos seguidos, el fallecimiento prematuro se produce cuando la anomalía va asociada a anomalía en otros órganos, principalmente cardíaca. La evolución de los casos es dependiente de la anomalía, y en el caso de la ventriculomegalia y de las anomalías de cuerpo calloso, la evolución desfavorable va unida a una RMN postnatal con anomalías asociadas o un CGH array patológico.
17. Los datos recogidos en el registro ofrecen una información clínica y epidemiológica completa sobre las ACSNC en el País Vasco y tienen aplicación clínica para la orientación en los diagnósticos prenatales de ACSNC. Sin embargo, es probable que estén sobrerrepresentadas las formas más graves. Desde el punto de vista clínico, es preciso asegurar la recogida y seguimiento de las formas menos graves.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---





- (1) Organización mundial de la salud. Informe científico de la OMS: principios aplicables a la investigación experimental de la acción teratogénica de los medicamentos. 1967; 361.
- (2) Organización mundial de la salud. Defectos congénitos. En: 63ª Asamblea mundial de la salud. Ginebra, Suiza; 2010
- (3) Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, et al. Errors of morphogenesis: Concepts and terms: Recommendations of an International Working Group. *J Pediatr* 1982 1;100(1):160-165.
- (4) Classification and nomenclature of morphological defects. *Lancet* 1975 3/1;305(7905):513.
- (5) Davies D, Evans D. Clinical dysmorphology: understanding congenital abnormalities. *Current Paediatrics* 2003;13(4):288-297.
- (6) Martínez-Frías ML. Características generales de los defectos congénitos, terminología y causas. *SEMERGEN-Medicina de Familia* 2010;36(3):135-139.
- (7) Organización Mundial de la Salud, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Vigilancia de anomalías congénitas: manual para gestores de programas. 2015.
- (8) Dolk H, Loane M, Garne E. The Prevalence of Congenital Anomalies in Europe. *Rare Diseases Epidemiology* 2010;686:349.
- (9) Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Clinical and Molecular Teratology* 2010 28 septiembre 2010;88:1008.
- (10) Bacino CA. Birth defects: Epidemiology, types, and patterns. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (acceso 17 enero 2017).
- (11) Centers for Disease Control and Prevention. Update on Overall Prevalence of Major Birth Defects—Atlanta, Georgia, 1978–2005. *MMWR* 2008;57:1-5.
- (12) HASSOLD T, Jacobs P, Kline J, Stein Z, WARBURTON D. Effect of maternal age on autosomal trisomies. *Ann Hum Genet* 1980;44(1):29-36.
- (13) Loane M, Morris JK, Addor M, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *European Journal of Human Genetics* 2013;21(1):27-33.
- (14) Kupka M, Ferraretti A, De Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction* 2014;29(10):2099-2113.

- (15) Okun N, Sierra S, Wilson RD, Audibert F, Brock J, Campagnolo C, et al. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2014;36(1):64-83.
- (16) Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002;346(10):725-730.
- (17) Reefhuis J, Honein M, Schieve L, Correa A, Hobbs C, Rasmussen S, et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Human reproduction* 2008;24(2):360-366.
- (18) Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998;70(3):397-411.
- (19) Shi Q, Martin RH. Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men. *Reproduction* 2001 May;121(5):655-666.
- (20) Martínez-Frías ML. Técnicas de reproducción asistida y defectos congénitos: ¿ riesgo "teratogénico" o genético? *Evid Pediatr* 2006;2:66-75.
- (21) Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013 Jul-Aug;19(4):330-353.
- (22) Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002 Oct;17(10):2600-2614.
- (23) Wilkins-Haug L. Epigenetics and assisted reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009 Jun;21(3):201-206.
- (24) Volpe JJ. Overview: normal and abnormal human brain development. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6(1):1-5.
- (25) Martinez Cortés L, Huertas Fernandez MA. *Neurosonología normal.* ; 2013.
- (26) Pomeroy SL, Kim JY. Biology and pathobiology of neuronal development. *Developmental Disabilities Research Reviews* 2000;6(1):41-46.
- (27) Record RG, McKeown T. Congenital malformations of the central nervous system: I—A survey of 930 cases. *British Journal of Social Medicine* 1949;3(4):183.
- (28) Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *The Lancet Neurology* 2013;12(8):799-810.

- (29) Carter C. Clues to the aetiology of neural tube malformations. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1974;16(s32):3-15.
- (30) Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999;341(20):1509-1519.
- (31) Teratogenic Effects of Pteroylglutamic Acid Deficiency in the Rat. Ciba Foundation Symposium-Congenital Malformations: Wiley Online Library; 1960.
- (32) Hibbard ED, Smithells R. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965;1.
- (33) Smithells RW, Sheppard S, and Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Archives of Disease in Childhood* 1976;51:944-950.
- (34) Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, et al. Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Arch Dis Child* 1981 Dec;56(12):911-918.
- (35) MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338(8760):131-137.
- (36) Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327(26):1832-1835.
- (37) Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999;341(20):1485-1490.
- (38) Green-Raleigh K, Carter H, Mulinare J, Prue C, Petrini J. Trends in folic acid awareness and behavior in the United States: the Gallup Organization for the March of Dimes Foundation surveys, 1995–2005. *Matern Child Health J* 2006;10(1):177-182.
- (39) Coll O, Pisa S, Palacio M, Quintó L, Cararach V. Awareness of the use of folic acid to prevent neural tube defects in a Mediterranean area. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115(2):173-177.
- (40) Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 2006;367(9519):1352-1361.
- (41) Kim YI. Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention? *Gut* 2006 Oct;55(10):1387-1389.
- (42) Valera-Gran D, Navarrete-Muñoz EM, de la Hera, Manuela Garcia, Fernández-Somoano A, Tardón A, Ibarluzea J, et al. Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4–5 years of age: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. *Am J Clin Nutr* 2017:625.

(43) Mills JL, Von Kohorn I, Conley MR, Zeller JA, Cox C, Williamson RE, et al. Low vitamin B-12 concentrations in patients without anemia: the effect of folic acid fortification of grain. *Am J Clin Nutr* 2003 Jun;77(6):1474-1477.

(44) Wald N, Law M, Morris J, Wald D. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358(9298):2069-2073.

(45) Khoshnood B, Loane M, de Walle H, Arriola L, Addor MC, Barisic I, et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2015 Nov 24;351:1-5.

(46) Dirección de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Recomendaciones sobre suplementación con ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001;25:66-67.

(47) Blas-Robledo M, Hernández-Gil E, García-Abril-Martínez M, Montero-Matía R, Olivares-González C, Valtierra-Pérez A. Factores que influyen en el consumo de ácido fólico preconcepcional en el País Vasco. *Matronas Prof* 2011;12(2):33-40.

(48) Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, Gould JB, Syme SL. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health* 1998 Nov;88(11):1674-1680.

(49) Grewal J, Carmichael SL, Song J, Shaw GM. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood-and individual-level socio-economic characteristics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23(2):116-124.

(50) Canfield MA, Ramadhani TA, Shaw GM, Carmichael SL, Waller DK, Mosley BS, et al. Anencephaly and spina bifida among Hispanics: maternal, sociodemographic, and acculturation factors in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Research* 2009;85(7):637-646.

(51) Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, Alberman E, Scott JE. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child* 2000 May;82(5):349-352.

(52) Strassburg MA, Greenland S, Portigal LD, Sever LE. A population-based case-control study of anencephalus and spina bifida in a low-risk area. *Dev Med Child Neurol* 1983;25(5):632-641.

(53) Vieira AR, Castillo Taucher S. Maternal age and neural tube defects: evidence for a greater effect in spina bifida than in anencephaly. *Rev Med Chil* 2005 Jan;133(1):62-70.

(54) Boulet SL, Yang Q, Mai C, Kirby RS, Collins JS, Robbins JM, et al. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. *Birth Defects Research* 2008;82(7):527-532.

(55) Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics* 2005 Sep;116(3):580-586.

- (56) Peake JN, Copp AJ, Shawe J. Knowledge and periconceptional use of folic acid for the prevention of neural tube defects in ethnic communities in the United Kingdom: Systematic review and meta-analysis. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2013;97(7):444-451.
- (57) Li K, Wahlqvist ML, Li D. Nutrition, One-Carbon Metabolism and Neural Tube Defects: A Review. *Nutrients* 2016;8(11):741.
- (58) Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005;16(2):216-219.
- (59) Rebordosa C, Kogevinas M, Horváth-Puhó E, Nørgård B, Morales M, Czeizel AE, et al. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *Obstet Gynecol* 2008;198(2):178. e1-178. e7.
- (60) Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, Botto LD. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol* 2010 Jan;115(1):109-115.
- (61) Edwards MJ, Saunders RD, Shiota K. Effects of heat on embryos and fetuses. *Int J Hyperthermia* 2003;19(3):295-324.
- (62) Herdt-Losavio ML, Lin S, Chapman BR, Hooiveld M, Olshan A, Liu X, et al. Maternal occupation and the risk of birth defects: an overview from the National Birth Defects Prevention Study. *Occup Environ Med* 2010 Jan;67(1):58-66.
- (63) Desrosiers TA, Herring AH, Shapira SK, Hooiveld M, Luben TJ, Herdt-Losavio ML, et al. Paternal occupation and birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Occup Environ Med* 2012 Aug;69(8):534-542.
- (64) Fear NT, Hey K, Vincent T, Murphy M. Paternal occupation and neural tube defects: a case-control study based on the Oxford Record Linkage Study register. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21(2):163-168.
- (65) Brender JD, Suarez L. Paternal occupation and anencephaly. *Am J Epidemiol* 1990 Mar;131(3):517-521.
- (66) Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP. Valproic acid. *Teratology* 1987;35(3):465-473.
- (67) Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H, et al. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992 Apr;42(4 Suppl 5):119-125.
- (68) Missmer SA, Suarez L, Felkner M, Wang E, Merrill Jr AH, Rothman KJ, et al. Exposure to fumonisins and the occurrence of neural tube defects along the Texas-Mexico border. *Environ Health Perspect* 2006:237-241.

- (69) Shaw GM, Quach T, Nelson V, Carmichael SL, Schaffer DM, Selvin S, et al. Neural tube defects associated with maternal periconceptional dietary intake of simple sugars and glycemic index. *Am J Clin Nutr* 2003 Nov;78(5):972-978.
- (70) Davidson CM, Northrup H, King TM, Fletcher JM, Townsend I, Tyerman GH, et al. Genes in glucose metabolism and association with spina bifida. *Reprod Sci* 2008;15(1):51-58.
- (71) Adams M, Khoury MJ, Scanlon KS, Stevenson RE, Knight GJ, Haddow JE, et al. Elevated midtrimester serum methylmalonic acid levels as a risk factor for neural tube defects. *Teratology* 1995;51(5):311-317.
- (72) Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Trijbels FJ, Finkelstein JD, Blom HJ, Thomas CM, et al. Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects? *Metab Clin Exp* 1994;43(12):1475-1480.
- (73) Amorim MR, Lima MA, Castilla EE, Orioli IM. Non-Latin European descent could be a requirement for association of NTDs and MTHFR variant 677C> T: A meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2007;143(15):1726-1732.
- (74) Greene ND, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. *Hum Mol Genet* 2009 Oct 15;18(R2):R113-29.
- (75) Etheredge AJ, Finnell RH, Carmichael SL, Lammer EJ, Zhu H, Mitchell LE, et al. Maternal and infant gene-folate interactions and the risk of neural tube defects. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2012;158(10):2439-2446.
- (76) Kibar Z, Torban E, McDearmid JR, Reynolds A, Berghout J, Mathieu M, et al. Mutations in VANGL1 associated with neural-tube defects. *N Engl J Med* 2007;356(14):1432-1437.
- (77) Lei Y, Zhang T, Li H, Wu B, Jin L, Wang H. VANGL2 mutations in human cranial neural-tube defects. *N Engl J Med* 2010;362(23):2232-2235.
- (78) Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn* 2009;29(4):402-411.
- (79) Hunt G, Lewin W, Gleave J, Gairdner D. Predictive factors in open myelomeningocele with special reference to sensory level. *Br Med J* 1973 Oct 27;4(5886):197-201.
- (80) Oakeshott P, Hunt GM. Long-term outcome in open spina bifida. *Br J Gen Pract* 2003 Aug;53(493):632-636.
- (81) Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, Hutchins GM, Hoffman KM, Harrison MR, et al. Creation of myelomeningocele in utero: a model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J Pediatr Surg* 1995;30(7):1028-1033.
- (82) Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock III JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364(11):993-1004.

- (83) Pedreira D, Reece E, Chmait R, Kontopoulos E, Quintero R. Fetoscopic repair of spina bifida: safer and better? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2016;48(2):141-147.
- (84) Copp AJ, Greene ND. Neural tube defects—disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2013;2(2):213-227.
- (85) Wiswell TE, Tuttle DJ, Northam RS, Simonds GR. Major congenital neurologic malformations: a 17-year survey. *AJDC* 1990;144(1):61-67.
- (86) Stevenson RE, Allen WP, Pai GS, Best R, Seaver LH, Dean J, et al. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics* 2000 Oct;106(4):677-683.
- (87) Rowland CA, Correa A, Cragan JD, Alverson CJ. Are encephaloceles neural tube defects? *Pediatrics* 2006 Sep;118(3):916-923.
- (88) Sepulveda W, Wong A, Andreeva E, Odegova N, Martinez-Ten P, Meagher S. Sonographic spectrum of first-trimester fetal cephalocele: review of 35 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46(1):29-33.
- (89) Docherty J, Daly J, Carachi R. Encephaloceles: a review 1971-1990. *European Journal of Pediatric Surgery* 1991;1(S 1):11-13.
- (90) Siffel C, Wong LC, Olney RS, Correa A. Survival of infants diagnosed with encephalocele in Atlanta, 1979–98. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17(1):40-48.
- (91) Chervenak FA, Isaacson G, Mahoney MJ, Berkowitz RL, Tortora M, Hobbins JC. Diagnosis and management of fetal cephalocele. *Obstetrics and gynecology* 1984;64(1):86-91.
- (92) Jeanty P, Shah D, Zaleski W, Ulm J, Fleischer A. Prenatal diagnosis of fetal cephalocele: a sonographic spectrum. *Am J Perinatol* 1991;8(02):144-149.
- (93) Kalucy M, Bower C, Stanley F, Burton P. Survival of infants with neural tube defects in Western Australia 1966–1990. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994;8(3):334-351.
- (94) Opitz JM, Howe JJ. The Meckel syndrome (dysencephalia splanchnocystica, the Gruber syndrome). *Birth Defects* 1969;5(2):167.
- (95) Blankenberg TA, Ruebner BH, Ellis WG, Bernstein J, Dimmick J, Opitz JM. Pathology of renal and hepatic anomalies in Meckel syndrome. *Am J Med Genet* 1987;28(S3):395-410.
- (96) Barisic I, Boban L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E, et al. Meckel–Gruber Syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe. *European Journal of Human Genetics* 2015;23(6):746-752.
- (97) Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number:249000.Meckel-gruber syndrome. 2016; Disponible en : <https://omim.org/>, 2017 (acceso 6 agosto 2017) .

- (98) Logan CV, Abdel-Hamed Z, Johnson CA. Molecular genetics and pathogenic mechanisms for the severe ciliopathies: insights into neurodevelopment and pathogenesis of neural tube defects. *Mol Neurobiol* 2011;43(1):12-26.
- (99) Parelkar SV, Kapadnis SP, Sanghvi BV, Joshi PB, Mundada D, Oak SN. Meckel-Gruber syndrome: A rare and lethal anomaly with review of literature. *J Pediatr Neurosci* 2013 May;8(2):154-157.
- (100) Ramadani H, Nasrat H. Prenatal diagnosis of recurrent Meckel syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;39(4):327-332.
- (101) Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol* 1991;33(11):974-983.
- (102) Organización mundial de la salud. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. 2016; Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO\\_ZIKV\\_MOC\\_16.3\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO_ZIKV_MOC_16.3_eng.pdf).
- (103) Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2009;73(11):887-897.
- (104) Holden KR. Heads you win, tails you lose: measuring head circumference. *Dev Med Child Neurol* 2014;56(8):705-705.
- (105) Morris JK, Rankin J, Garne E, Loane M, Greenlees R, Addor M, et al. Prevalence of microcephaly in Europe: population based study. *BMJ* 2016;354:i4721.
- (106) Cragan JD, Isenburg JL, Parker SE, Alverson C, Meyer RE, Stallings EB, et al. Population-based microcephaly surveillance in the United States, 2009 to 2013: An analysis of potential sources of variation. *Birth Defects Research* 2016;106(11):972-982.
- (107) Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2014;56(8):732-741.
- (108) Den Hollander N, Wessels M, Los F, Ursem N, Niermeijer M, Wladimiroff J. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: genetic aspects and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(4):282-287.
- (109) Chervenak FA, Jeanty P, Cantraine F, Chitkara U, Venus I, Berkowitz RL, et al. The diagnosis of fetal microcephaly. *Obstet Gynecol* 1984;149(5):512-517.
- (110) Bromley B, Benacerraf BR. Difficulties in the prenatal diagnosis of microcephaly. *J Ultrasound Med* 1995;14(4):303-306.



- (111) Abdel-Salam GM, Halász AA, Czeizel AE. Association of epilepsy with different groups of microcephaly. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(11):760-767.
- (112) Rekate HL. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal fluid research* 2008;5(1):2.
- (113) Oi S, Inagaki T, Shinoda M, Takahashi S, Ono S, Date I, et al. Guideline for management and treatment of fetal and congenital hydrocephalus: Center Of Excellence—Fetal and Congenital Hydrocephalus Top 10 Japan Guideline 2011. *Childs Nerv Syst* 2011;27(10):1563.
- (114) Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet* 2014;57(8):359-368.
- (115) Garne E, Loane M, Addor M, Boyd PA, Barisic I, Dolk H. Congenital hydrocephalus—prevalence, prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in four European regions. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(2):150-155.
- (116) Jeng S, Gupta N, Wrensch M, Zhao S, Wu YW. Prevalence of congenital hydrocephalus in California, 1991-2000. *Pediatr Neurol* 2011;45(2):67-71.
- (117) Glinianaia S, Rankin J. Congenital hydrocephalus: occurrence and outcome. A population-based study in the North of England, 1985-1996. Northern Congenital Abnormality Survey Steering Group. *Eur J Paediatr Surg* 1999;9:46.
- (118) Cavalheiro S, Moron AF, Almodin CG, Suriano IC, Hisaba V, Dastoli P, et al. Fetal hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2011;27(10):1575-1583.
- (119) Lategan B, Chodirker BN, Del Bigio MR. Fetal hydrocephalus caused by cryptic intraventricular hemorrhage. *Brain pathology* 2010;20(2):391-398.
- (120) Schrandt-Stumpel C, Fryns J-. Congenital hydrocephalus: nosology and guidelines for clinical approach and genetic counselling. *Eur J Pediatr* 1998;157(5):355-362.
- (121) Saillour Y, Zanni G, Des Portes V, Heron D, Guibaud L, Iba-Zizen MT, et al. Mutations in the AP1S2 gene encoding the sigma 2 subunit of the adaptor protein 1 complex are associated with syndromic X-linked mental retardation with hydrocephalus and calcifications in basal ganglia. *J Med Genet* 2007 Nov;44(11):739-744.
- (122) Chervenak F, Ment L, McClure M, Duncan C, Hobbins J, Scott D, et al. Outcome of fetal ventriculomegaly. *Lancet* 1984;324(8396):179-181.
- (123) von Koch CS, Gupta N, Sutton LN, Sun PP. In utero surgery for hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2003;19(7-8):574-586.
- (124) Futagi Y, Suzuki Y, Toribe Y, Morimoto K. Neurodevelopmental outcome in children with fetal hydrocephalus. *Pediatr Neurol* 2002;27(2):111-116.

- (125) Garne E, Dolk H, Krägeloh-Mann I, Ravn SH, Cans C, Group SC. Cerebral palsy and congenital malformations. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(2):82-88.
- (126) Neonatal outcome of congenital ventriculomegaly. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*: Elsevier; 2012.
- (127) Gaglioti P, Oberto M, Todros T. The significance of fetal ventriculomegaly: etiology, short-and long-term outcomes. *Prenat Diagn* 2009;29(4):381-388.
- (128) Pisapia JM, Sinha S, Zarnow DM, Johnson MP, Heuer GG. Fetal ventriculomegaly: Diagnosis, treatment, and future directions. *Child's Nervous System* 2017:1-11.
- (129) Mehlhorn AJ, Morin CE, Wong-You-Cheong JJ, Contag SA. Mild fetal cerebral ventriculomegaly: prevalence, characteristics, and utility of ancillary testing in cases presenting to a tertiary referral center. *Prenat Diagn* 2017.
- (130) Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombro M, Cardaropoli S, Todros T. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2005;25(4):372-377.
- (131) D'addario V, Rossi AC. Neuroimaging of ventriculomegaly in the fetal period. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2012;17(6):310-318.
- (132) Morris J, Rickard S, Paley M, Griffiths P, Rigby A, Whitby E. The value of in-utero magnetic resonance imaging in ultrasound diagnosed foetal isolated cerebral ventriculomegaly. *Clin Radiol* 2007;62(2):140-144.
- (133) Levine D, Barnes PD, Robertson RR, Wong G, Mehta TS. Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. *Radiology* 2003;229(1):51-61.
- (134) Malinger G, Ben-Sira L, Lev D, Ben-Aroya Z, Kidron D, Lerman-Sagie T. Fetal brain imaging: a comparison between magnetic resonance imaging and dedicated neurosonography. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2004;23(4):333-340.
- (135) DeMyer W, Zeman W. Alobar Holoprosencephaly (Arhinencephaly) with Median Cleft Lip and Palate: Clinical, Electroencephalographic and Nosologic Considerations (Part 1 of 2). *Stereotact Funct Neurosurg* 1963;23(1):1-16.
- (136) Volpe P, Campobasso G, De Robertis V, Rembouskos G. Disorders of prosencephalic development. *Prenat Diagn* 2009;29(4):340-354.
- (137) Cohen MM. Perspectives on holoprosencephaly: Part I. Epidemiology, genetics, and syndromology. *Teratology* 1989;40(3):211-235.
- (138) Matsunaga E, Shiota K. Holoprosencephaly in human embryos: epidemiologic studies of 150 cases. *Teratology* 1977;16(3):261-272.

- (139) Orioli IM, Castilla EE. Epidemiology of holoprosencephaly: Prevalence and risk factors. *American Journal of Medical Genetics Part C. Seminars in Medical Genetics* 2010; 54(1):13-21.
- (140) Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet journal of rare diseases* 2007;2(1):8.
- (141) Solomon BD, Gropman A, Muenke M. Holoprosencephaly Overview. 2000 (actualizado agosto 2013). En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al, editors. *GeneReviews(R)* (internet) Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Accesible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1530>.
- (142) Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. Holoprosencephaly: epidemiologic and clinical characteristics of a California population. *Am J Med Genet* 1996;64(3):465-472.
- (143) Dubourg C, Carré W, Hamdi-Rozé H, Mouden C, Roume J, Abdelmajid B, et al. Mutational spectrum in holoprosencephaly shows that fgf is a new major signaling pathway. *Hum Mutat* 2016;37(12):1329-1339.
- (144) Analysis of genotype–phenotype correlations in human holoprosencephaly. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics: Wiley Online Library*; 2010.
- (145) Barr M, Hanson JW, Currey K, Sharp S, Toriello H, Schmickel RD, et al. Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1983;102(4):565-568.
- (146) Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. Risk factors for cytogenetically normal holoprosencephaly in California: A population-based case-control study. *Am J Med Genet* 2000;90(4):320-325.
- (147) Johnson CY, Rasmussen SA. Non-genetic risk factors for holoprosencephaly. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2010; 154(1):77-85.
- (148) Elias DL, Kawamoto Jr HK, Wilson LF. Holoprosencephaly and midline facial anomalies: redefining classification and management. *Plast Reconstr Surg* 1992;90(6):951-958.
- (149) Muenke M, Beachy P. Holoprosencephaly. In: Scriver C, Bauder A, Sly Wea, editors. . 8th ed.: McGraw-Hill, New York; 2001. p. 6203-6230.
- (150) Pilu G, Romero R, Rizzo N, Jeanty P, Bovicelli L, Hobbins JC. Criteria for the prenatal diagnosis of holoprosencephaly. *Am J Perinatol* 1987;4(01):41-49.
- (151) Turner C, Silva S, Jeanty P. Prenatal diagnosis of alobar holoprosencephaly at 10 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 1999;13(5):360-362.
- (152) Plawner LL, Delgado MR, Miller VS, Levey EB, Kinsman SL, Barkovich AJ, et al. Neuroanatomy of holoprosencephaly as predictor of function: beyond the face predicting the brain. *Neurology* 2002 Oct 8;59(7):1058-1066.

- (153) Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum in California 1983–2003: A population-based study. *Am J Med Genet* 2008;146(19):2495-2500.
- (154) Szabó N, Gergev G, Kóbor J, Bereg E, Túri S, Sztriha L. Corpus callosum anomalies: birth prevalence and clinical spectrum in Hungary. *Pediatr Neurol* 2011;44(6):420-426.
- (155) Jeret JS, Serur D, Wisniewski K, Fisch C. Frequency of agenesis of the corpus callosum in the developmentally disabled population as determined by computerized tomography. *Pediatr Neurosurg* 1985;12(2):101-103.
- (156) Mangione R, Fries N, Godard P, Capron C, Mirlesse V, Lacombe D, et al. Neurodevelopmental outcome following prenatal diagnosis of an isolated anomaly of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(3):290-295.
- (157) Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R, Pellegrini A, Garghentino RR, Battaglia MA, et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol* 2006;34(3):186-193.
- (158) D'Antonio F, Pagani G, Familiari A, Khalil A, Sagies T, Malinger G, et al. Outcomes Associated With Isolated Agenesis of the Corpus Callosum: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016:e20160445.
- (159) Sotiriadis A, Makrydimas G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *Obstet Gynecol* 2012;206(4):337. e1-337. e5.
- (160) Sociedad Española Ginecología y Obstetricia (SEGO). Control prenatal del embarazo normal. 2010; Disponible en: [www.prosego.com](http://www.prosego.com). (Acceso mayo 2017).
- (161) Tort J, Lelong N, Prunet C, Khoshnood B, Blondel B. Maternal and health care determinants of preconceptional use of folic acid supplementation in France: results from the 2010 National Perinatal Survey. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2013;120(13):1661-1667.
- (162) Bestwick JP, Huttly WJ, Morris JK, Wald NJ. Prevention of neural tube defects: a cross-sectional study of the uptake of folic acid supplementation in nearly half a million women. *PLoS one* 2014;9(2):e89354.
- (163) Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992 Apr 4;304(6831):867-869.
- (164) Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Obstet Gynecol* 2005;192(4):1005-1021.
- (165) Brock DJ, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *The Lancet* 1972;300(7770):197-199.

- (166) Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 1984;148(7):886-894.
- (167) Cuckle H, Wald N, Lindenbaum R. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984;323(8383):926-929.
- (168) Wald NJ, Hackshaw AK. Combining Ultrasound and Biochemistry in First-Trimester Screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17(9):821-829.
- (169) National Institute for Clinical Excellence. Antenatal Care: routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline. Antenatal care—routine care for the healthy pregnant woman. Clinical guideline 6.2003 2011.
- (170) ACoP B. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):217-227.
- (171) Kagan K, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides K. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2008;31(6):618-624.
- (172) Programa de Cribado prenatal de síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas. Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/informacion/programa-de-cribado-prenatal-de-sindrome-de-down-y-otras-anomalias-cromosomicas/r85-cksalu05/es/>. (Acceso en junio 2017).
- (173) Ley Orgánica 9/1985, del 5 de julio, de reforma del Artículo 417 bis del Código Penal. Boletín Oficial del Estado BOE-A-1985-14138. España.
- (174) Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. Boletín oficial del estado. BOE-A-2010-3514 2010. España.
- (175) Salavador Peral J, García-Miñaur Rica S, Caballín Fernández MR, Mosquera Tenreiro C, Baena Díez N, García López E, et al. Registros poblacionales de defectos congénitos en España. *An Esp Pediatr* 1998;48(6):575-582.
- (176) Congenital Malformations Worldwide: A Report From the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. . New York: Elsevier Science Publishers; 1991.
- (177) International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. 2017; Disponible en: <http://www.icbdsr.org/>. (Acceso en junio 2017).
- (178) Botto LD, Robert-Gnansia E, Siffel C, Harris J, Borman B, Mastroiacovo P. Fostering international collaboration in birth defects research and prevention: a perspective from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Public Health* 2006;96(5):774-780.

- (179) Weatherall J. The beginning of EUROCAT. Louvain-la-Neuve, Cabay 1985.
- (180) Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, Garne E, Dolk H. Paper 1: the EUROCAT network—organization and processes. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology 2011;91(S1).
- (181) EUROCAT: European surveillance of congenital anomalies. 2017; Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu>.( Acceso en junio 2017)
- (182) Martínez-Frías M, Salvador J. Manual Operacional del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas. Madrid: Facultad de Medicina, Universidad Complutense; 1987.
- (183) Fundación 1000 sobre defectos congénitos. 2017; Disponible en: <http://www.fundacion1000.es/ecemc>. (Acceso en junio 2017).
- (184) García-Miñaur S. Informe Anual 1990 del Registro de Anomalías Congénitas de la Comunidad Autónoma Vasca. Osasunkaria 1992;1:13-22.
- (185) Greenlees R, Neville A, Addor M, Amar E, Arriola L, Bakker M, et al. Paper 6: EUROCAT member registries: organization and activities. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology 2011;91(S1).
- (186) Euskal Estatistika Erakundea-Instituto Vasco de Estadística. EUSTAT. 2017; Disponibe en: [www.eustat.eus](http://www.eustat.eus). (Acceso junio 2017).
- (187) Boyd PA, DeVigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2008;115(6):689-696.
- (188) Boyd P, Rounding C, Chamberlain P, Wellesley D, Kurinczuk J. The evolution of prenatal screening and diagnosis and its impact on an unselected population over an 18-year period. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2012;119(9):1131-1140.
- (189) Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. Obstet Gynecol 1999;181(2):446-454.
- (190) Maxwell S, Bower C, O'leary P. Impact of prenatal screening and diagnostic testing on trends in Down syndrome births and terminations in Western Australia 1980 to 2013. Prenat Diagn 2015;35(13):1324-1330.
- (191) Mai CT, Kucik JE, Isenburg J, Feldkamp ML, Marengo LK, Bugenske EM, et al. Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010: Featuring trisomy conditions. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology 2013;97(11):709-725.
- (192) Baird PA, Sadovnick AD, Yee IM. Maternal age and birth defects: a population study. The Lancet 1991;337(8740):527-530.

- (193) Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology—United States, 1997–2007. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2012;94(12):1010-1018.
- (194) James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, et al. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr* 1999 Oct;70(4):495-501.
- (195) Coppedè F, Colognato R, Bonelli A, Astrea G, Bargagna S, Siciliano G, et al. Polymorphisms in folate and homocysteine metabolizing genes and chromosome damage in mothers of Down syndrome children. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2007;143(17):2006-2015.
- (196) Manzano C, Aguirre A, Iriondo M, Martin M, Osaba L, De la Rúa C. Genetic polymorphisms of the Basques from Gipuzkoa: genetic heterogeneity of the Basque population. *Ann Hum Biol* 1996;23(4):285-296.
- (197) Esteban E, Dugoujon J, Guitard E, Senegas M, Manzano C, De la Rúa C, et al. Genetic diversity in northern Spain (Basque Country and Cantabria): GM and KM variation related to demographic histories. *European Journal of Human Genetics* 1998;6(4).
- (198) Ibáñez B, Montoya I, Cirarda FB, Portillo MI, Calvo M, Zuazagoitia J, et al. Patrón geográfico del riesgo de anomalías congénitas en la comunicada autónoma del País Vasco. Congreso Iberoamericano de epidemiología y salud pública. Granada 4-6 septiembre 2013.
- (199) Estevez-Ordóñez D, Dewan MC, Feldman MJ, Montalvan-Sanchez EE, Montalvan-Sanchez DM, Rodríguez-Murillo AA, et al. Congenital Malformations of the Central Nervous System in Rural Western Honduras: A 6-Year Report on Trends. *World Neurosurgery* 2017.
- (200) Yang W, Carmichael SL, Shaw GM. Folic acid fortification and prevalences of neural tube defects, orofacial clefts, and gastroschisis in California, 1989 to 2010. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2016;106(12):1032-1041.
- (201) Jin L, Yu J, Xu Y, Liu H, Ren A. Prevalence of Neural Tube Defects and the Impact of Prenatal Diagnosis in Three Districts of Beijing, China. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2017.
- (202) López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM. Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2010;152(10):2444-2458.
- (203) Botto LD, Lisi A, Bower C, Canfield MA, Dattani N, De Vigan C, et al. Trends of selected malformations in relation to folic acid recommendations and fortification: an international assessment. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2006;76(10):693-705.
- (204) Seller MJ. Sex, neural tube defects, and multisite closure of the human neural tube. *American Journal of Medical Genetics Part A* 1995;58(4):332-336.

(205) Martínez- Frías M, Parralo J, Salvador J, Frías J. Sex ratios in neural tube defects. *The Lancet* 1986;328(8511):871-872.

(206) Chen C. Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (I): full aneuploidy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007;46(4):325-335.

(207) O'Reilly GC, Shields LE. Karyotyping for isolated neural tube defects. A report of two cases. *J Reprod Med* 2000 Nov;45(11):950-952.

(208) Moore CA, Harmon JP, Padilla L, Castro VB, Weaver DD. Neural tube defects and omphalocele in trisomy 18. *Clin Genet* 1988;34(2):98-103.

(209) Schoner K, Axt-Flidner R, Bald R, Fritz B, Kohlhase J, Kohl T, et al. Fetal Pathology of Neural Tube Defects—An Overview of 68 Cases. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017;77(05):495-507.

(210) Guéant J, Guéant-Rodriguez R, Anello G, Bosco P, Brunaud L, Romano C, et al. Genetic determinants of folate and vitamin B12 metabolism: a common pathway in neural tube defect and Down syndrome? *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2003;41(11):1473-1477.

(211) Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Obstet Gynecol* 2011;205(1):51. e1-51. e8.

(212) Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991;324(10):674-677.

(213) Garne E, Hansen AV, Morris J, Zaupper L, Addor M, Barisic I, et al. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European case-malformed control study. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(6):1496-1502.

(214) Czeizel A, Metneki J. Recurrence risk after neural tube defects in a genetic counselling clinic. *J Med Genet* 1984 Dec;21(6):413-416.

(215) Bupp CP, Sarasua SM, Dean JH, Stevenson RE. When folic acid fails: insights from 20 years of neural tube defect surveillance in South Carolina. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2015;167(10):2244-2250.

(216) Boyd P, Wellesley D, De Walle H, Tenconi R, Garcia-Minaur S, Zandwijken G, et al. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. *J Med Screen* 2000;7(4):169-174.

(217) Campbell S, Johnstone F, Holt E, May P. Anencephaly: early ultrasonic diagnosis and active management. *The Lancet* 1972;300(7789):1226-1227.

(218) Johnson CY, Honein MA, Dana Flanders W, Howards PP, Oakley GP, Rasmussen SA. Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: a systematic review of the literature. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2012;94(11):857-863.



(219) García López E, Rodríguez Dehli C, Ariza Hevia F, Rodríguez Fernández A, Fernández Toral J, Riaño Galán I, et al. Prevalence of neural tube defects in Asturias (Spain): impact of prenatal diagnosis. *Gaceta Sanitaria* 2009;23(6):506-511.

(220) European Center for disease prevention and control, editor. Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome ; 10 december 2015; Stockholm; 2015.

(221) Layde PM, Erickson JD, Falek A, McCarthy BJ. Congenital malformation in twins. *Am J Hum Genet* 1980 Jan;32(1):69-78.

(222) Bratt E, Järholm S, Ekman-Joelsson B, Mattson L, Mellander M. Parent's experiences of counselling and their need for support following a prenatal diagnosis of congenital heart disease-a qualitative study in a Swedish context. *BMC pregnancy and childbirth* 2015;15(1):171.



## **ANEXOS**

---



**ANEXO 1: CLASIFICACION DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL SNC SEGÚN LA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES (CIE-10)Y LOS CÓDIGOS CORRESPONDIENTES EN CIE9**

**(Q00) Anencefalia y malformaciones congénitas similares**

(Q00.0) Anencefalia, acefalia, acrania y amielencefalia.

(Q00.1) Craneorraquisquisis

(Q00.2) Iniencefalia

*Códigos CIE 9: 7400,7401 y 7402*

**(Q01) Encefalocele:** incluye encefalomielocele, hidroencefalocele, meningocele cerebral y meningoencefalocele.

(Q01.0) Encefalocele frontal

(Q01.1) Encefalocele nasofrontal

(Q01.2) Encefalocele occipital

(Q01.8) Encefalocele de otros sitios

(Q01.9) Encefalocele, no especificado

*Códigos CIE-9: 7420.0 al 7420.9*

**(Q02) Microcefalia**

*Código CIE-9: 7421*

**(Q03) Hidrocéfalo congénito:** no incluye la asociada a espina bífida ni la adquirida.

(Q03.0) Malformaciones del acueducto de Silvio

(Q03.1) Atresia de los agujeros de Magendie y de Luschka. Síndrome de Dandy-Walker

(Q03.8) Otros hidrocéfalos congénitos

(Q03.9) Hidrocéfalo congénito, no especificado

*Códigos CIE-9: 7423.0 al 7423.9*

**(Q04) Otras malformaciones congénitas del encéfalo**

(Q04.0) Malformaciones congénitas del cuerpo calloso:

Agenesia completa y parcial del cuerpo calloso

*Código CIE-9: 7422.1*

(Q04.1) Arrinencefalia

(Q04.2) Holoprosencefalia

*Código CIE-9: 7422.6*

(Q04.3) Otras anomalías hipoplásicas del encéfalo:

(Q04.30) Anomalías hipoplásicas del cerebro

*Código CIE-9: 7422.0*

(Q04.31) Anomalías hipoplásicas del hipotálamo

(Q04.32) Anomalías hipoplásicas del cerebelo

*Código CIE-9: 7422.3*

(Q04.33) Agiria o lisencefalia

*Código CIE-9:7422.4*

(Q04.34) Polimicrogiria y paquigiria

*Código CIE-9: 7422.5*

(Q04.4) Displasia opticoseptal

*Código CIE-9: 7424.8( no específico: Otras malformaciones congénitas del encéfalo)*

(Q04.5) Megalencefalia

*Código CIE-9: 7424.0*

(Q04.6) Quistes cerebrales congénitos

*Código CIE-9: 7424.2*

(Q04.8) Otras malformaciones congénitas del encéfalo, especificadas

(Q04.9) Malformación congénita del encéfalo, no especificada

### **(Q05) Espina bífida**

(Q05.0) Espina bífida cervical con hidrocefalo

(Q05.1) Espina bífida torácica con hidrocefalo

(Q05.2) Espina bífida lumbar con hidrocefalo

(Q05.3) Espina bífida sacra con hidrocefalo

(Q05.4) Espina bífida con hidrocefalo, sin otra especificación

(Q05.5) Espina bífida cervical sin hidrocefalo

(Q05.6) Espina bífida torácica sin hidrocefalo

(Q05.7) Espina bífida lumbar sin hidrocefalo

(Q05.8) Espina bífida sacra sin hidrocefalo

*Códigos CIE-9: 7410.0 al 7410.9( con hidrocefalia) y 7419.0 al 7419.9( sin hidrocefalia). En el CIE-9 se especifica en este grupo también si asocia o no Arnold-Chiari. En CIE-10, tiene que ir descrito en otra anomalía con el código Q07.*

### **(Q06) Otras malformaciones congénitas de la médula espinal**

(Q06.0) Amielia

(Q06.1) Hipoplasia y displasia de la médula espinal

(Q06.2) Diastematomielia

(Q06.3) Otras malformaciones congénitas de la cola de caballo

(Q06.4) Hidromielia

(Q06.8) Otras malformaciones congénitas especificadas de la médula espinal

(Q06.9) Malformación congénita de la médula espinal, no especificada

En este grupo se incluyen los lipomeningoceles y la médula anclada

*Códigos CIE-9: 7425.0 al 7425.9*

**(Q07) Otras malformaciones congénitas del sistema nervioso**

(Q07.0) Síndrome de Arnold-Chiari

(Q07.00) Síndrome de Arnold-Chiari sin espina bífida o hidrocefalia

(Q07.01) Síndrome de Arnold-Chiari con espina bífida

(Q07.02) Síndrome de Arnold-Chiari con hidrocefalia

(Q07.03) Síndrome de Arnold-Chiari con espina bífida e hidrocefalia

(Q07.8) Otras malformaciones congénitas especificadas del sistema nervioso

(Q07.9) Malformación congénita del sistema nervioso, no especificada

*Códigos CIE-9: 7428.8 y 7428.9. En esta clasificación no se incluye el Arnold-Chiari asociado a espina bífida*