



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

PREVALENCIA Y FACTORES DE
RIESGO ASOCIADOS A
MICROCEFALIA EN UNA MUESTRA DE
RECIEN NACIDOS MEXICANOS.

T E S I S

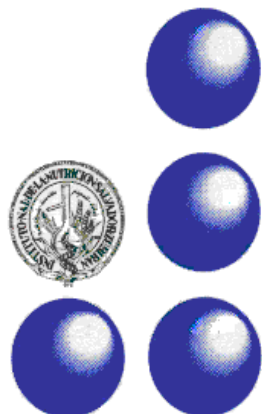
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN:

GENÉTICA MÉDICA
PRESENTA:

DRA. LESLIE PATRÓN ROMERO

TUTOR DE TESIS:

DR. OSVALDO MUTICHINICK BARINGOLTZ





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA, INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

DR. OSVALDO M. MUTCHINICK BARINGOLTZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo, hija y padres por apoyarme y alentarme en todo momento, los llevo siempre en mi corazón sin su apoyo no hubiese sido posible abrazar este logro. Madre gracias por creer en mi desde el principio.

A mi querido tutor el Dr. Mutchinick por sus incontables enseñanzas, por sus reflexiones y su buen sentido del humor, por la oportunidad de formarme como genetista en esta respetable Institución, por reforzar en mi la pasión por la Genética y sobre todo el respecto al paciente.

A Leonora Luna, por todo su tiempo y calidez, una persona valiosísima en este Departamento siempre dispuesta ayudarme y explicarme en todo momento.

A mis compañeros de residencia Lenny, Julio, Rigoberto, Fabiola, Tadeo, Dorian, Blanca, Israel, Dione, Gabriela y compañeros de generación por todos esos momentos divertidos y de estudio que pasamos juntos, por permanecer unidos en las buenas y las malas.

A Pilar por alentarme en todo momento, por inyectarme energía todos los días y por ser mi amiga.

A mis profesores el Dr. Morales y la Dra. Arteaga por su tiempo.

A todas las personas que forman parte de este Departamento, por ser en ocasiones mis profesores y otras tantas mis amigos.

Y por último a todos los pacientes que fueron un libro abierto para mí.

Gracias a todos.

Leslie Patrón

**“PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MICROCEFALIA EN UNA MUESTRA DE
RECIEN NACIDOS MEXICANOS”**

ÍNDICE

| | Página |
|--|-----------|
| 1.- ANTECEDENTES..... | 9 |
| 1.1 Definición de microcefalia | 10 |
| 2.- EVOLUCIÓN..... | 12 |
| 3.- EMBRIOLOGÍA..... | 15 |
| 3.1 Embriología del sistema nervioso central..... | 15 |
| 3.2 Embriología del encéfalo..... | 17 |
| 3.3 Regulación molecular del desarrollo del encéfalo..... | 23 |
| 4.- ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS..... | 27 |
| 4.1 Microcefalia en América..... | 27 |
| 4.2 Microcefalia en Europa..... | 28 |
| 4.3 Microcefalia en Asia..... | 29 |
| 4.4 Microcefalia en Oceanía..... | 29 |
| 4.5. Sexo..... | 30 |
| 4.6. Distribución por etnia..... | 30 |
| 4.7 Tendencia en el tiempo..... | 30 |
| 5.- GENES CANDIDATOS PARA MICROCEFALIA..... | 31 |
| 5.1 GENES DE LA FAMILIA MCPH..... | 32 |
| 6.- FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS..... | 35 |
| 6.1 FACTORES AMBIENTALES..... | 35 |
| 6.1.1 VARIACIÓN ESTACIONAL..... | 36 |
| 6.1.2. NIVEL DEL MAR..... | 36 |
| 6.2. FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICOS..... | 37 |
| 6.2.1 Microcefalia por citomegalovirus..... | 37 |

| | |
|---|----|
| 6.2.2 Microcefalia por toxoplasmosis..... | 39 |
| 6.2.3 Microcefalia y rubéola..... | 41 |
| 6.2.4 Microcefalia y herpes..... | 43 |
| 6.2.5 Otros agentes infecciosos asociados a microcefalia..... | 44 |
| 6.3 Factores de riesgo químicos..... | 45 |
| 6.3.1 Ácido fólico y microcefalia..... | 45 |
| 6.3.2 Embriofetopatía alcohólica..... | 45 |
| 6.3.3 Tabaquismo en el embarazo..... | 46 |
| 6.3.4. Drogas asociadas a microcefalia..... | 47 |
| 6.3.5 Anticonvulsivantes durante el embarazo..... | 47 |
| 6.3.6 Antihipertensivos durante el embarazo..... | 48 |
| 6.4 Factores de riesgo físicos..... | 48 |
| 6.4.1. Fiebre durante el primer trimestre de embarazo.. | 48 |
| 6.5 Factores de riesgo reproductivos..... | 48 |
| 6.5.1 Edad materna..... | 48 |
| 6.5.2 Edad paterna..... | 49 |
| 6.5.3 Consanguinidad..... | 49 |
| 6.5.4 Período intergenesico..... | 50 |
| 6.5.5 Gemelaridad..... | 50 |
| 6.5.6 Cambio de paternidad..... | 51 |
| 6.5.7 Escolaridad y nivel socioeconómico..... | 51 |
| 6.6 Enfermedades maternas durante el embarazo..... | 52 |
| 6.6.1. Desnutrición y obesidad durante el embarazo..... | 52 |
| 6.6.2 Diabetes gestacional..... | 52 |
| 6.6.3 Epilepsia..... | 53 |
| 6.6.4 Fenilcetonuria..... | 54 |
| 6.6.5 Complicaciones quirúrgicas..... | 54 |
| 7.- MICROCEFALIA AISLADA..... | 55 |

| | |
|---|-----------|
| 7.1 Microcefalia aislada síndromica..... | 55 |
| 7.2 Microcefalia aislada no síndromica..... | 57 |
| 7.3 Microcefalia asociada a otras malformaciones..... | 57 |
| 7.3.1. Microcefalia síndromica | 57 |
| 7.3.2. Microcefalia y cardiopatías congénitas..... | 62 |
| 7.3.3 Microcefalia y cardiopatía congénita..... | 63 |
| 8.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 64 |
| 8.1 Justificación..... | 65 |
| 8.2 Hipótesis..... | 66 |
| 8.3 Objetivos..... | 66 |
| 8.3.1. Objetivo general..... | 66 |
| 8.3.2. Objetivos específicos..... | 66 |
| 8.4 Materiales..... | 68 |
| 8.4.1 Diseño del programa..... | 68 |
| 8.4.2 Definiciones operacionales..... | 68 |
| 8.5 Métodos..... | 70 |
| 8.5.1 Selección de muestra..... | 70 |
| 8.5.2. Criterios de inclusión..... | 70 |
| 8.5.3. Criterios de exclusión..... | 70 |
| 8.6 Análisis estadístico..... | 70 |
| 9 .- RESULTADOS..... | 71 |
| 9.1 Prevalencia al nacimiento..... | 71 |
| 9.2. Prevalencia por sexo..... | 72 |
| 9.3. Medidas antropométricas | 73 |
| 9.4 Edad de progenitores..... | 75 |
| 9.5 Nivel socioeconómico..... | 76 |
| 9.6 Prevalencia por región..... | 77 |
| 9.7 Prevalencia por altitud..... | 78 |
| 9.8 Metrorragia..... | 79 |

| | |
|---------------------------------------|-----|
| 9.9 Paridad..... | 80 |
| 9.10 Cambio de paternidad..... | 81 |
| 9.11 Uso de anticonceptivos..... | 82 |
| 9.12 Consanguinidad..... | 83 |
| 9.13 Enfermedades agudas..... | 84 |
| 9.14 Enfermedades crónicas..... | 86 |
| 9.15 Agentes físicos..... | 87 |
| 9.16 Agentes químicos..... | 89 |
| 9.17 Estación de concepción..... | 91 |
| 9.18 Asociaciones preferenciales..... | 92 |
| 10.- DISCUSIÓN..... | 93 |
| 11.- CONCLUSIONES..... | 101 |
| 12 .- BIBLIOGRAFÍA..... | 102 |

1. ANTECEDENTES

La microcefalia (MiC) es un término descriptivo que se refiere a una bóveda del cráneo significativamente más pequeña que la media para la edad de la persona y el sexo. La MiC debe ser considerada como un signo neurológico en lugar de una enfermedad, la cual puede provenir de una gran variedad de causas que condicionan la perturbación de las diversas etapas del desarrollo del cerebro. En el ámbito clínico, la MiC se determina midiendo la circunferencia de la cabeza, que se sabe que es una buena correlación con el volumen craneal. Cuando la circunferencia de la cabeza es más pequeña de 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la edad y el sexo, se determina que el paciente presenta MiC. Sin embargo, la mayoría de los investigadores utilizan la definición de MiC como un PC 3 DE por debajo de la media. (1)

La MiC ha sido conocida por el hombre desde hace mucho tiempo, pero no fue hasta finales del siglo XIX que empezó a atraer la atención de los científicos. Muchas teorías sobre la patogénesis de este trastorno se han propuesto desde entonces. (1-2)

Algunos autores veían a la MiC como una forma de atavismo, y otros pensaron que era debido a la compresión mecánica del cerebro del feto por la contracción del útero. Giacomini, en 1885, propuso una clasificación de la MiC, que es de importancia histórica. Dividió MiC en tres categorías. La primera "microcefalia vera", que significa "verdadera", en la que no hay ninguna anomalía patológica grave que no sea la MiC. Giacomini pensó que esta condición era debido a la inhibición del desarrollo cerebral intrínseco. La segunda categoría se denomina "microcefalia spuria", que se refiere a "pseudo" MiC, en la que el proceso patológico es identificable. El tercero fue "microcefalia combinata", que fue pensado para ser una combinación de ambos factores inhibitorios de los procesos de desarrollo y causas patológicas. El término "microcefalia vera" todavía es usado

ocasionalmente en el ámbito clínico, y se refiere a los pacientes que tienen MiC sin ser identificada una patología del SNC y poca o ninguna participación de los otros sistemas más que el SNC. Desde entonces, diferentes clasificaciones y terminologías de la MiC han surgido. La MiC genética y no genética es una clasificación de acuerdo a la etiología. Opitz y Holt 1990 determinaron que la a MiC primaria a menudo se utiliza como sinónimo de MiC congénita, en la que la MiC está presente al momento del nacimiento y por el contrario, la MiC secundaria o adquirida se utiliza cuando el PC es normal al nacer, y posteriormente cae en MiC. El término “microcefalia” que es cerebro pequeño, es un término patológico. Aunque la presencia de MiC generalmente implica que el cerebro es pequeño, la circunferencia de la cabeza normal no garantiza un cerebro de tamaño normal. Por lo tanto, microcefalia y microencefalia no son intercambiables. (3)

El significado clínico de la microcefalia sobre el retraso en el desarrollo ha sido poco estudiado y este varía dependiendo en parte al grado de desviación del promedio. Comúnmente se cree que la microcefalia se encuentra asociada a una inteligencia subnormal, esta asociación no está siempre presente. Sin embargo está claro que entre más pequeño el perímetro cefálico del niño, mayor la probabilidad de que presente retraso mental. El riesgo de retraso mental en un niño en el que el PC se encuentra entre la 2 y 3 DE debajo de la media es de 33%, comparado con el 66% para aquellos en los que el PC se encuentra por debajo de la 3 DE de la media.(3)

1.1 DEFINICIONES

1.1.1 MICROCEFALIA: Se define como la presencia de un perímetro cefálico (PC) menor de dos desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la edad, sexo, raza y edad gestacional correspondiente. El PC es un indicador indirecto de microencefalia. Se excluye MiC si se presenta simultáneamente MiC con anencefalia o encefalocele ya que estas malformaciones contribuyen a la MiC.

En el presente estudio se tomó el PC como indicador indirecto de MiC para seleccionar los casos.

1.1.2 MICROENCEFALIA: Defecto primario del desarrollo del cerebro, causado por alteraciones en la proliferación de las neuronas. El diagnóstico certero de microencefalia se realiza con estudios de imagen como la resonancia magnética de cráneo. (4-6)

1.1.3 MICROCEFALIA PRIMARIA: Microcefalia presente al momento del nacimiento, esta puede ser de causa genética (Ejem: Microcefalia primaria hereditaria) o no genética (Ej: infección por TORCH). En ambas circunstancias la MiC es congénita. (4,6)

1.1.4 MICROCEFALIA SECUNDARIA: PC normal al nacimiento corregido por peso y talla, posteriormente ocurre una desaceleración en el aumento del PC por infección, trauma, intoxicación, enfermedad metabólica, enfermedad degenerativa del SNC, Síndrome de Rett, entre otras causas. (4)

Sinónimos: Microcefalia adquirida.

1.1.5 MICROCEFALIA NO SINDROMICA: PC <2 DE sin malformaciones extra cerebrales, en los estudios de imagen no se observan alteraciones arquitectónicas del encéfalo. La MiC primaria y la microcefalia con patrón simple de giros son ejemplo de MiC aislada. La MiC no síndromica puede a su vez ser genética (Ej: Microcefalia primaria hereditaria) o no genética (Ej: la MiC secundaria a radiación), en ambas circunstancias la MiC es la única malformación sin embargo la etiología es distinta. (4-6)

Sinónimos: Microcefalia aislada.

1.1.6 MICROCEFALIA SINDROMATICA: Además de un PC <2 DE se presenta afección a otros órganos y sistemas que forman de parte de un síndrome clínico. (Ej: Rubéola)

1.1.7 MICROCEFALIA RELATIVA: PC < 2DE en un paciente con peso y talla por debajo de la media. (4-6)

2. EVOLUCIÓN:

El cerebro humano es una estructura que se ha adaptado con el tiempo para realizar una gran variedad de funciones vitales y al mismo tiempo se ha visto obligada a sobrevivir de forma selectiva. Hace billones de años, la vida existía solo en forma de organismos unicelulares, hasta que de manera gradual evolucionaron a seres multicelulares y a su vez en organismos más complejos del que evolucionó el hombre hace aproximadamente 680 millones de años. La evolución del cerebro sigue un curso muy similar, pasando de lo más simple a complejo durante un período prolongado de tiempo. El cerebro se ha adherido también a la “selección natural de Charles Darwin” para liberarse de las funciones menos importantes al mismo tiempo que mejora la más esenciales. Se cree que cambios en los hábitos alimenticios (ingesta de carne cocida cuando se controló el fuego), principalmente el aporte proteico así como factores genéticos determinaron la evolución y crecimiento del cerebro humano. (7)

El origen del cerebro se remonta a los reptiles en el período carbonífero, aparece por primera vez como una capa uniforme, de seis hojas que consiste en capas de neuronas radiales que surgió durante la transición del período triásico al período jurásico. (8)

En relación a la masa corporal, el volumen del cerebro ha ido aumentando gradualmente, de hecho los humanos tienen el cerebro más grande en proporción con el cuerpo y en comparación con el resto de los mamíferos, este constituye alrededor 2% de la masa corporal y es notablemente mayor que el de otros primates. Sin embargo aunque nuestro cerebro es más grande, tener un cerebro grande no es sinónimo de mayor inteligencia, por ejemplo el colibrí garganta rubí tiene un cerebro que pesa menos de 1gr en tanto que la ballena azul tiene un cerebro que pesa 6kg, sin embargo ambos muestran una variedad muy distinta de comportamientos. El diminuto cerebro del colibrí le permite realizar una danza de cortejo elaborada, construir nidos y solucionar algunos problemas interesantes de reconocimiento de patrones en búsqueda de flores. Por lo tanto la inteligencia se relaciona al tamaño de cerebro cuando comparamos el tamaño del cerebro en relación con el tamaño total del cuerpo.(9)

| Mamífero | Peso corporal | Peso cerebral | % de cerebro en comparación con el resto del cuerpo |
|--------------|---------------|---------------|---|
| Ballena azul | 60,000 kg | 6 kg | 0.01% |
| León | 200kg | 200g | 0.1% |
| Rata | 200gr | 3gr | 1.5% |
| Humano | 70kg | 1.4kg | 2% |

Durante la evolución la superficie de la corteza cerebral se ha incrementado cerca de 1000 veces más de manera consecutiva a fin de acomodar el cerebro dentro del cráneo, por lo que la corteza cerebral se plegó para formar invaginaciones y dar la apariencia de circunvoluciones con giros y surcos. La hipótesis de unidad radial explica como esta expansión pudo haber ocurrido, según este modelo un incremento en la células madre neuronales por división simétrica antes del inicio de la neurogenesis resultó en un incremento exponencial en el número de células fundadoras que dieron lugar a la formación de las columnas corticales. (10) La neocorteza, como su nombre lo indica, es la adición más reciente a nuestro cerebro, es considerada como la coronación, el logro de la evolución y el sustrato biológico de destreza mental humano. En cuanto a la formación de las circunvoluciones se ha reconocido que por sentido común el incremento en la superficie cortical lisa llevó al plegamiento de la misma, su formación también se ha asociado con la formación de la voluminosa zona intermedia que eventualmente se transformó en materia blanca subcortical. Aparte del incremento en el número de neuronas y su ubicación en distintas áreas citoarquitectónicas, la evolución del cerebro humano también se ha acompañado de la introducción de nuevos tipos de células que migran a través de viejas o nuevas rutas. Por otro lado se cree que todos estas modificaciones son producto de la aparición de la sinapsis y esto permitió el desarrollo de otros tipo celulares y del la complejidad del cerebro humano.(10)

Para estudiar la sinapsis desde un marco evolutivo, se han requerido estudios experimentales que permitan identificar las adaptaciones específicas que mediaron la diversificación y la selección natural de las sinapsis entre las especies. Para esto es indispensable conocer las proteínas que constituyen a la sinapsis (proteomica) y sus interacciones. Por ejemplo el proteoma postsináptico de la rata es de 1500 proteínas aproximadamente y se sabe que el proteoma presináptico compromete cientos de proteínas, mostrando la complejidad de las sinapsis en los mamíferos.

Conociendo el proteoma de las sinapsis es posible investigar similitudes en otras especies y determinar los componentes ancestrales de la sinapsis. Como se menciono anteriormente las sinapsis también estan bajo selección natural y estas en los primates y humano tuvieron una acelerada evolución en los receptores de acetilcolina, oxitocina, dopamina y glutamato. Es posible que la selección natural positiva en las proteínas sinápticas contribuyera a la evolución del comportamiento del hombre al costo de incrementar el riesgo para padecer condiciones psiquiátricas. Los componentes de la sinapsis existían desde antes de que la sinapsis en si se conformara como una unidad por lo tanto es posible que algunas proteínas en particular fueran la plataforma para el origen de esta estructura. (11)

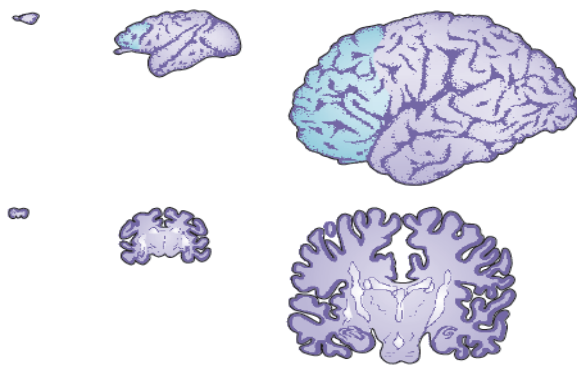


Figura 1.1. Comparación del cerebro de a) ratón, b) macaco y c) humano. a, b y c muestran la comparación de los hemisferios cerebrales y se observa la complejidad de la corteza cerebral. En la parte inferior se observa un corte sagital en el que se aprecia que el grosor de la corteza cerebral es similar, sin embargo el tamaño del cerebro se incrementado en su área (1:100:1000 X en ratón, macaco y humano. *Nature Reviews Neuroscience*, 2009;10:724-735

En resumen podemos concluir que el cerebro humano se caracteriza por la expansión en su tamaño y complejidad de las áreas de asociación de la neocorteza, más notablemente la corteza prefrontal, pero también las áreas perisilvianas que se relacionan con el procesamiento del lenguaje y del habla. La evolución de la sinapsis fue fundamental para que estos cambios se llevaran a cabo.

3. EMBRIOLOGÍA

Los procesos de inducción, migración y diferenciación celular que se llevan a cabo durante la formación del tejido nervioso generan un sistema altamente organizado capaz de proporcionar al nuevo ser una eficiente red de comunicación con gran respuesta adaptativa y con la peculiaridad de responder autónomamente a estímulos físicos y químicos originados tanto en el medio interno como en externo. De esta manera, el sistema nervioso central (SNC) permite integrar y controlar las diferentes funciones del organismo. Si se observa la evolución de las especies, la centralización de la información es uno de los principios básicos de la organización de los seres vivos, y es el SNC el encargado de asumir tales funciones. Un conocimiento básico de la embriología ayuda a comprender de mejor manera las intrincadas interrelaciones de los distintos componentes del SNC.

3.1 EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso inicia su desarrollo embriológico en la tercera semana de gestación (SDG) (embrión de unos 1,5 mm.), en la línea media de la región dorsal del embrión entre la membrana bucofaríngea y el nodo primitivo. Los procesos de formación de la placa neural, pliegues neurales, y desarrollo del tubo neural (TN) se agrupan en el concepto de neurulación. Este período abarca desde el proceso de inducción notocordal hasta el cierre del neuroporo caudal. Al comenzar la tercera semana, la notocorda en desarrollo y el mesodermo adyacente estimulan al ectodermo que está encima de ellos. Este complejo proceso de inducción notocordal hace que el tejido ectodérmico (neuroectodermo) se engruese, formándose así la placa neural. Una vez completado el proceso inductivo, la placa neural se alarga desde su sitio de origen craneal al nodo primitivo hasta la membrana bucofaríngea. Alrededor del día 18 del desarrollo los bordes laterales de la placa neural se elevan y forman los pliegues neurales; la porción media entre los pliegues neurales forma el surco neural. Hacia el final de la tercera semana los pliegues neurales se elevan aún más, se acercan y se fusionan irregularmente en la línea media formando el TN. La fusión empieza en la región cervical y sigue hacia cefálico y caudal. Mientras ocurre la fusión, los bordes libres del ectodermo superficial se separan del TN. Posteriormente, ambos bordes se unen y forman

una capa continua en la superficie que dará origen al epitelio epidérmico. Debido a que la fusión de los pliegues neurales no ocurre simultáneamente a lo largo de ellos, la luz del TN comunica con la cavidad amniótica en sus extremos cefálico y caudal a través de los neuroporos craneal (anterior) y caudal (posterior). El cierre del neuroporo craneal ocurre en el día 25 (período 18-20 somitas). El neuroporo caudal se cierra en el día 27 (período de 25 somitas). El cierre de ambos neuroporos coincide con el establecimiento de la circulación sanguínea hacia el TN. Mientras los pliegues neurales se acercan a la línea media para fusionarse, un grupo de células neuroectodérmicas ubicadas en la cresta de cada pliegue (cresta neural) pierden su afinidad epitelial con las células de la vecindad. La migración activa de las células de la cresta neural desde las crestas hacia el mesodermo adyacente transforma el neuroectodermo en una masa aplanada e irregular que rodea al tubo neural. Este grupo celular dará origen a un conjunto heterogéneo de tejidos de gran importancia: ganglios de la raíz posterior, ganglios autónomos, ganglios de los pares craneales V, VII, IX, X, células de Schwann, las leptomeninges (aracnoides y piamadre), melanocitos, médula suprarrenal, odontoblastos. En consecuencia, el TN será el que se convertirá por diferenciación en encéfalo y médula espinal, mientras que las crestas neurales formarán la mayor parte del sistema nervioso periférico (SNP) y parte del autónomo (SNA).

El extremo cefálico del TN se dilata y origina 3 vesículas encefálicas primarias: el prosencéfalo (cerebro anterior), mesencéfalo (cerebro medio) y rombencéfalo (cerebro posterior). El tercio caudal del tubo se alarga y su diámetro se acorta para formar la médula espinal. El neurocele se estrecha y pasa a formar el canal central (del epéndimo) de la médula espinal que se continúa con la cavidad de las vesículas encefálicas. La cavidad del rombencéfalo es el cuarto ventrículo, la del diencefalo el Tercer ventrículo y la de los hemisferios cerebrales los ventrículos laterales. Tercer y cuarto ventrículos se comunican por la luz del mesencéfalo que se torna estrecha y origina el Acueducto cerebral (de Silvio). Los ventrículos laterales se comunican con el Tercer ventrículo por los agujeros interventriculares (de Monro). (12-14)

3.2 EMBRIOLOGÍA DEL ENCÉFALO

Las estructuras encefálicas aparecen luego de ocurridos cuatro procesos básicos: (a) proliferación neuronal (b) migración (c) período de organización, el cual se establece la diferenciación celular. Este se desarrolla hasta el nacimiento una vez establecido el patrón de funcionamiento de las diferentes regiones encefálicas, y (d) mielinización. Durante la cuarta SDG, después del cierre de los neuroporos, el extremo cefálico del TN craneal al cuarto par de somitas se dilata considerablemente y aparecen las tres vesículas encefálicas primarias a partir de las cuales se origina el encéfalo: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. Simultáneamente se están formando dos pliegamientos: el pliegue cervical, en la unión del rombencéfalo y médula espinal y el pliegue cefálico en el mesencéfalo. El mesencéfalo dista del rombencéfalo por un surco: el istmo del rombencéfalo (de His). Durante la quinta semana el prosencéfalo y rombencéfalo se dividen en dos vesículas secundarias: El prosencéfalo origina al telencéfalo (cerebro terminal) que consta de una parte media y dos evaginaciones laterales (hemisferios cerebrales primitivos) el diencefalo, que presenta la evaginación de las vesículas ópticas. El rombencéfalo formará finalmente el metencéfalo, que constituirá la protuberancia y el cerebelo el mielencéfalo, el futuro bulbo raquídeo. El límite metencéfalo-mielencéfalo queda definido por el pliegue protuberancial. Este pliegue se origina debido al crecimiento desigual del rombencéfalo dando lugar a un adelgazamiento de su techo. Al principio, el encéfalo tiene su estructura básica muy similar a la médula espinal, sin embargo, debido a la aparición de los pliegues y surcos encefálicos se producen variaciones considerables en la disposición de los diferentes elementos. En general, las placas alares y basales del rombencéfalo y mesencéfalo se encuentran bien definidas, en cambio, en el prosencéfalo las placas alares están acentuadas y las basales en plena regresión. (12-14)

ROMBENCEFALO: Está formado por: el mielencéfalo y metencéfalo

MIELENCEFALO: Es la vesícula encefálica más caudal y se diferencia en el bulbo raquídeo. Los neuroblastos de las placas alares migran a la capa marginal en dirección ventrolateral para formar los núcleos olivares. Ventralmente, las fibras corticospinales que descienden desde la corteza cerebral (giro precentral) forman las denominadas pirámides. El pliegue protuberancial hace que las

paredes bulbares laterales se desplacen lateralmente y que la placa del techo se extienda y adelgace considerablemente. Como consecuencia, la cavidad del mielencéfalo (futuro IV ventrículo) toma forma romboide y los núcleos motores pasan a ubicarse medialmente a los núcleos sensitivos. Las placas alares y basales están bien definidas. La placa basal contiene 3 grupos de núcleos motores: (1) Eferente somático o medial (2) Eferente visceral especial o intermedio (3) Eferente visceral general o lateral. Estos tres grupos originan los núcleos motores de los nervios craneales IX, X, XI y XII que se ubican en el piso del cuarto ventrículo medial al surco limitante. La placa alar contiene tres grupos nucleares sensitivos: (1) Aferente somático o lateral (2) Aferente visceral especial o intermedio (3) Aferente visceral general o medial. Estos grupos neuronales forman los núcleos sensitivos de los nervios craneales V, VII, VIII, IX y X y los núcleos gracilis y cuneatus. (12-14)

METENCEFALO: Incluye la región ubicada entre el pliegue protuberancial y el istmo del rombencéfalo. La porción metencefálica ventral más una contribución celular de la región alar del mielencéfalo originan el puente (protuberancia), mientras la región posterior conforma el cerebelo. El puente forma una importante vía nerviosa entre la médula espinal y la corteza cerebral y cerebelosa. Por otra parte, el cerebelo es un centro de coordinación de postura y movimientos. La cavidad del metencéfalo forma la parte superior del futuro IV ventrículo. La formación del pliegue protuberancial produce el distanciamiento de las paredes laterales del puente y la extensión de la sustancia gris del piso del IV ventrículo. Los neuroblastos de las placas basales constituyen tres columnas de núcleos motores (1) Eferente somático medial (2) Eferente visceral especial (3) Eferente visceral general. Ellos originan los núcleos motores de los pares V, VI y VII. La capa marginal de las placas basales se expande y sirve de puente a fibras que conectan la médula espinal con la corteza cerebral y cerebelosa; esto explica el nombre de "puente". Las placas alares poseen 2 grupos sensitivos: (1) Aferente somático lateral (2) Aferente visceral general. Ellos constituyen el núcleo sensitivo principal del nervio trigémino, el núcleo espinal del V par y los núcleos vestibulares del VIII par. Los núcleos pontinos se originan en las placas alares del metencéfalo. Cerebelo: Cada placa alar se curva en su región dorsolateral en dirección medial para formar los labios rómbicos. Estos labios aumentan de tamaño, se proyectan caudalmente sobre la placa del techo del IV ventrículo y se fusionan en la línea media. En la zona inferior del metencéfalo están muy separados. La compresión cefalocaudal de los labios producto de la exageración del pliegue protuberancial

forma la placa cerebelosa que se superpone al puente y al bulbo raquídeo. En el embrión de 12 SDG se observa una parte media (vermis) y dos laterales (hemisferios). Inicialmente, la placa cerebelosa consta de las capas neuroepitelial, del manto y marginal, pero luego algunas células neuroepiteliales migran a la superficie cerebelosa a formar la capa granulosa externa que consta de una zona proliferativa superficial. Al sexto mes, la capa granulosa externa ya ha producido células granulosas, células en cesto y células estrelladas que contactan con células de Purkinje aún indiferenciadas. La corteza cerebelosa alcanza sus dimensiones definitivas después del nacimiento. Los núcleos dentados y dentados accesorios (emboliforme, globoso y fastigio) se presencian antes del nacimiento. Posteriormente, los axones que salen de estos núcleos cruzan el mesencéfalo para llegar al prosencéfalo y constituyen el pedúnculo cerebeloso superior. El crecimiento axonal de las fibras corticopontinas y pontocerebelosas que conectan las cortezas cerebral y cerebelosa conlleva la formación del pedúnculo cerebeloso medio. Axones sensitivos provenientes de la médula espinal, núcleos olivares y vestibulares forman el pedúnculo cerebeloso inferior. (12-14)

MESENCEFALO: El mesencéfalo constituye la vesícula encefálica inmediatamente cefálica al rombencéfalo que sufre menos modificaciones durante el desarrollo del SNC. La cavidad de la vesícula mesencefálica se reduce considerablemente para formar un conducto que unirá los futuros III y IV ventrículos: el acueducto cerebral (de Silvio). A cada lado, las placas basales y alares están separadas por el surco limitante. Cada placa basal tiene 2 grupos de motoneuronas: (1) Eferente somático o medial: origina los nervios craneales III y IV (2) Eferente visceral *general*: forma el núcleo de Edinger-Westphal. La capa marginal de las placas basales se expande y origina el pie de los pedúnculos cerebrales por donde descienden fibras desde la corteza cerebral a centros motores inferiores del puente y médula espinal (tractos corticopontinos, corticobulbares y corticoespinales). Las placas alares y del techo forman el tectum. Neuroblastos de las placas alares migran a la capa marginal del tectum y forman agregados estratificados de neuronas sensitivas separadas por un surco transversal: los colículos superiores (anteriores) y los colículos inferiores (posteriores). Estos últimos son centros de relevo para reflejos auditivos, mientras que los colículos anteriores forman centros de correlación y de reflejos para estímulos visuales. Una banda de sustancia gris adyacente al pedúnculo cerebral forma la sustancia negra. Se tienen muchas dudas si este elemento se origina

a partir de células de las placas basales o de células de las placas alares que migran ventralmente. (12-14)

PROSENCEFALO: Antes del cierre del neuroporo craneal, aparecen dos divertículos laterales a cada lado del diencéfalo: las vesículas ópticas (primordios de la retina y nervios ópticos). Posteriormente, aparecen las vesículas telencefálicas que formarán los hemisferios cerebrales y sus cavidades: los ventrículos laterales. Las placas del piso y del techo son delgadas; por otra parte, las paredes laterales son gruesas como en la médula espinal. (12-14)

DIENCEFALO: Se desarrolla a partir de la porción media del prosencéfalo y consta de placas del techo y alares pero carece de placas basales y del piso. El mesénquima vascularizado de los endoteliales de la placa del techo origina el plexo coroideo del tercer ventrículo. La porción caudal de la placa del techo forma un divertículo ubicado anteriormente al mesencéfalo que hacia la séptima semana ya forma un órgano macizo con forma de cono: el cuerpo pineal. El calcio acumulado en la epífisis durante la adultez la hace un importante punto de referencia en imagenología. En las paredes laterales del tercer ventrículo (placas alares del diencéfalo) aparecen tres prominencias que posteriormente formarán el hipotálamo tálamo y epitálamo. El surco hipotalámico divide las placas alares en una porción ventral (hipotálamo) y una dorsal (tálamo). Este surco no es la continuación del surco limitante, como se creía antiguamente, y no divide porciones sensitivas y motoras. La notable proliferación ocurrida en el tálamo hace que éste protruya hacia el III ventrículo de modo que las regiones talámicas derecha e izquierda se fusionan en la línea media formando la adhesión intertalámica. El hipotálamo se diferencia en varios grupos nucleares que constituyen centros reguladores de variadas funciones del organismo. Uno de estos núcleos, los cuerpos mamilares, sobresalen en la superficie ventral del hipotálamo a cada lado de la línea media. La hipófisis se origina totalmente del ectodermo (cuarta semana). Se desarrolla a partir de dos porciones: una evaginación diencefálica hacia caudal (Infundíbulo) y una evaginación ectodérmica del estomodeo (cavidad bucal primitiva) anterior a la membrana bucofaríngea (Bolsa de Rathke). Este doble origen explica la diferencia de tejidos hipofisarios. En la 3ª semana, la bolsa de Rathke crece dorsalmente hacia el infundíbulo. Al final del 2º mes, pierde contacto con la cavidad bucal y se contacta íntimamente con el infundíbulo. Posteriormente, la multiplicación de las células de la

pared anterior de la bolsa de Rathke origina la adenohipófisis., esta consta de tres partes: una prolongación de este lóbulo que crece rodeando el tallo del infundíbulo: la pars tuberalis; la pars distalis que constituye el lóbulo anterior propiamente tal y la pared posterior de la bolsa de Rathke no prolifera y forma la pars intermedia, de poca importancia en el humano. La evaginación diencefálica origina la eminencia media, el tallo infundibular y la pars nerviosa que en conjunto se les denomina neurohipófisis. El extremo distal del neuroepitelio del infundíbulo experimenta una proliferación que origina los pituicitos, las células de sostén de la neurohipófisis. La proliferación de la pared anterior de la bolsa de Rathke reduce su luz hasta formar una pequeña hendidura (ella es un posible sitio de quistes, por ello, es importante conocerla). (12-14)

TELENCEFALO: Es la vesícula encefálica más rostral. Consta en 2 evaginaciones laterales (*hemisferios cerebrales*) y una porción media (*lámina terminal*). Sus cavidades (*ventrículos laterales*) comunican con el III ventrículo a través de los agujeros interventriculares. (12-14)

HEMISFERIOS CEREBRALES: Entre la 5ª y 12ª semana, las evaginaciones bilaterales de la pared lateral del telencéfalo originan los hemisferios cerebrales. La expansión anterior forma los lóbulos frontales mientras la superolateral origina los lóbulos parietales; finalmente, la expansión posteroinferior forma los lóbulos temporales y occipitales. El proceso continúa con un aplanamiento medial de los hemisferios cerebrales. El mesénquima de la fisura longitudinal del cerebro origina la hoz del cerebro (*falx cerebri*). La pared medial de los hemisferios, donde se unen al techo diencefálico, es delgada y sólo consta de una capa de células endimarias cubierta de mesénquima vascularizado: el plexo coroideo del tercer ventrículo. Durante la 6ª semana, la parte basal de los hemisferios aumenta de tamaño y sobresale hacia el ventrículo lateral dando origen al Cuerpo estriado. Esta región de la pared hemisférica se expande en dirección posterior y se divide en 2 partes: el núcleo caudado, dorsomedialmente y núcleo lenticular, ventrolateralmente. La fusión de la pared medial del hemisferio y la pared lateral del diencefalo permite el contacto entre el núcleo caudado y tálamo. Tractos ascendentes y descendentes de la corteza cerebral pasan entre tálamo y núcleo caudado medialmente y núcleo lentiforme lateralmente formando la cápsula interna. La pared del prosencéfalo se engrosa formando una estructura longitudinal que protruye al ventrículo lateral: el hipocampo. La zona

suprayacente al núcleo lentiforme crece lentamente y queda ocultada entre los lóbulos temporal y occipital (lóbulo de la ínsula). Al final de la vida fetal, la superficie hemisférica crece tan rápido que se forman giros (circunvoluciones) separados por surcos y cisuras. Estos surcos y giros permiten un aumento considerable de la superficie cerebral y, por ende, un aumento de la superficie cortical sin sobrepasar el volumen del cráneo.

CORTEZA CEREBRAL: La corteza cerebral se desarrolla a partir del palio, que consta de tres regiones: paleopalio, arquipalio y neopalio. Estas originan la paleocorteza, la arquicorteza y la neocorteza respectivamente. En cualquier región de la corteza, las paredes de los hemisferios cerebrales presentan tres zonas: la ventricular, intermedia y marginal, más una que se agrega la zona subventricular. Las neuronas que migran desde región subependimaria hacia la zona marginal originarán la corteza cerebral. De esta manera, la sustancia gris queda ubicada superficialmente y los axones quedan ubicados en la profundidad del cerebro. La primera masa de neuroblastos que emigra en el neopalio se dirige a una zona inmediatamente debajo de la piamadre para diferenciarse en neuronas maduras. Las siguientes oleadas de neuroblastos van ubicándose entre la piamadre y la capa anteriormente formada. En conclusión, los primeros neuroblastos formados quedan en la porción profunda de la corteza mientras que los formados posteriormente originan las capas superficiales de la corteza. La diferenciación neuronal en las diferentes capas da un aspecto estratificado a la corteza cerebral y origina zonas con una composición celular específica. Por ejemplo, las células piramidales abundan en la corteza motora y las células granulosas se encuentran en gran cantidad en las regiones sensitivas. (14)

Plexos coroideos y Líquido Cefalorraquídeo (LCR): El epéndimo que se encuentra en el techo del IV ventrículo está recubierto externamente por la piamadre. En conjunto, estas estructuras forman la *tela coroidea*. La proliferación de las células piales provoca una invaginación hacia el IV ventrículo de la tela coroidea (*plexo coroideo* del IV ventrículo). Similar fenómeno ocurre en el III ventrículo y en las fisuras coroideas de los ventrículos laterales. La función de los plexos coroideos es la secreción del *líquido cefalorraquídeo* (LCR), hacia el sistema ventricular. La absorción del LCR se realiza hacia el sistema venoso a través de las *vellosidades aracnoideas*. Estas vellosidades son protrusiones de la

aracnoides hacia los senos venosos de la duramadre, y consisten en una delgada capa de células que deriva del endotelio de los senos venosos y del epitelio aracnoideo. (12-14)

3.3 REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO DEL ENCÉFALO

En etapas tempranas del desarrollo, durante la gastrulación y la inducción neural, comienza el establecimiento del patrón anteroposterior (craneocaudal) del sistema nervioso central. Una vez que la placa neural es establecida, las señales para la separación del encéfalo en las regiones del cerebro anterior, medio y posterior son derivadas desde los genes de caja homeótica expresados en la notocorda, la placa precordal y la placa neural . El cerebro posterior tiene ocho segmentos, los rombómeros, con un patrón de expresión variable, de los genes de caja homeótica de la clase *Antennapedia*, los genes *HOX*. Estos genes están expresados en patrones superpuestos, con aquellos genes más cercanos al extremo 3' de un grupo presentando límites más anteriores y con los genes parálogos que tienen el mismo dominio de expresión. Los genes en el extremo 3' son también expresados más temprano que aquellos cercanos al extremo 5', de modo tal que se establece en el patrón de expresión una relación temporal. Posteriormente, estos genes otorgan valor posicional a lo largo del eje anteroposterior del cerebro posterior, determinando la identidad de los rombómeros y especificando sus derivados.(15)

No está claro cómo se produce esta regulación; sin embargo, los retinoides (ácido retinoico) pueden participar en la regulación de la expresión *HOX*. Por ejemplo, el exceso de ácido retinoico cambia la expresión de los genes *HOX* en el extremo cefálico y provoca que las rombómeras más craneales se diferencien en tipos más caudales. La deficiencia de ácido retinoico genera un cerebro posterior pequeño. Hay además una respuesta diferencial al ácido retinoico por los genes *HOX*; aquellos grupos del extremo 3' son más sensibles que aquellos del extremo 5'. (16)

La especificación de las áreas del cerebro anterior y medio es regulada también por genes que contienen homeodominios. Sin embargo, estos genes no son de la clase *Antennapedia*, cuyo límite más anterior de expresión se detiene en la rombómera 3. Debido a esto, nuevos genes han asumido la función de establecimiento del patrón para estas regiones del encéfalo, que

evolutivamente constituyen la "nueva cabeza". En el estado de placa neural, *LIMI*, que es expresado en la placa precordial, y *OTX2*, en la placa neural, son importantes para designar las áreas del cerebro anterior y medio, con *LIMI* manteniendo la expresión de *OTX2*. (Estos genes también son expresados en los estadios tempranos de la gastrulación, y ellos colaboran en la especificación de la totalidad de la región craneal del epiblasto.) Una vez que los pliegues neurales y los arcos faríngeos aparecen, se expresan en forma específica y en un patrón superpuesto genes de caja homeótica accesorios, incluidos *OTX1*, *EMX1* y *EMX2* que especifican la identidad de las regiones del cerebro anterior y medio. Una vez que estos límites son establecidos, aparecen dos centros organizadores adicionales: el reborde neural anterior en la unión del borde craneal de la placa neural y el ectodermo no neural y el istmo entre el cerebro medio y el posterior.(17)

El factor de crecimiento fibroblástico-8 (FGF -8) es la señal molecular clave en ambas localizaciones, induciendo la subsecuente expresión de genes que regulan la diferenciación. En el reborde neural anterior en el estadio de 4 somitas, el FGF-8 induce la expresión del *factor cerebral (BF1)*. Luego, *BF1* regula el desarrollo del telencéfalo (hemisferios cerebrales) y la especificación regional dentro del cerebro anterior, incluyendo el telencéfalo basal y la retina. En el istmo, la unión entre los territorios del cerebro medio y el posterior, el *FGF-8* es expresado en forma de anillo alrededor de la circunferencia de esta localización. El *FGF-8* induce la expresión de *engrailed 1 y 2 (EN1 Y EN2)*, dos genes conteniendo caja homeótica, expresados en gradientes que irradian anteriormente y posteriormente desde el istmo. *EN1* regula el desarrollo a través de su dominio de expresión, incluyendo al mesencéfalo dorsal (tectum) y al rombencéfalo anterior (cerebelo), mientras que *EN2* está involucrado únicamente en el desarrollo del cerebelo. El FGF-8 también induce la expresión de *WNT1* en una banda circunferencial anterior a la región de expresión de *FGF-8*. Las interacciones de *WNT1* con *EN1* y *EN2* regulan el desarrollo de esta región, incluido el cerebelo. En realidad, *WNT1* puede colaborar en la especificación temprana del mesencéfalo desde que éste es expresado en esa región en el estado de placa neural *FGF-8* es también expresado tempranamente en el desarrollo en el mesodermo subyacente de la unión mesencéfalo-rombencéfalo y podría por esta razón regular el establecimiento del patrón inicial de esta región y la expresión de *WNT1*.

La constricción del istmo está ubicada ligeramente posterior al que presenta la verdadera unión mesencéfalo-rombencéfalo, que se encuentra en el límite caudal de la expresión de *OTX2*. El establecimiento del patrón dorsoventral (mediolateral) también se produce en las áreas del cerebro anterior y medio.

El establecimiento del patrón ventral es controlado por *SHH* al igual que a lo largo del resto del sistema nervioso central. *SHH* secretado por la placa precordal induce la expresión de *NKX2.1*, un gen que contiene homeodominio y regula el desarrollo del hipotálamo. Es interesante destacar que la señal del producto del gen *SHH* (proteína) requiere su clivaje. La porción carboxiterminal lleva a cabo este proceso de clivaje, que además necesita de la unión covalente de colesterol a la terminación carboxi del producto aminoterminal. La porción aminoterminal retiene todas las propiedades de señalización de *SHH*, y su asociación con colesterol colabora en su distribución.

El establecimiento del patrón dorsal (lateral) del tubo neural es controlado por las proteínas morfogenéticas del hueso 4 y 7 (*BMP4* y *BMP7*) expresadas en el ectodermo no neural adyacente a la placa neural. Estas proteínas inducen la expresión de *MSX1* en la línea media y reprimen la expresión de *BF1*. Los patrones del encéfalo se establecen a lo largo de los ejes anteroposterior (craneocaudal) y dorsoventral (mediolateral). Así la expresión de los patrones de los genes que regulan estos ejes se superponen e interactúan en los bordes de estas regiones. Además, varias regiones del cerebro solo son competentes para responder a señales específicas. Por ejemplo, sólo la región craneal de la placa neural expresa *NKX2.1* en respuesta a *SHH*, del mismo modo, sólo la placa neural anterior produce *BF1* en respuesta a *FGF-8*; y a nivel del cerebro medio se expresa *EN2* en respuesta a la misma señal (*FGF-8*). Así también colabora en la especificación de las diferencias regionales una respuesta competente. (16-19)

En la figura 2 se presenta la regionalización de los genes que participan en el desarrollo embrionario en la placa neural.

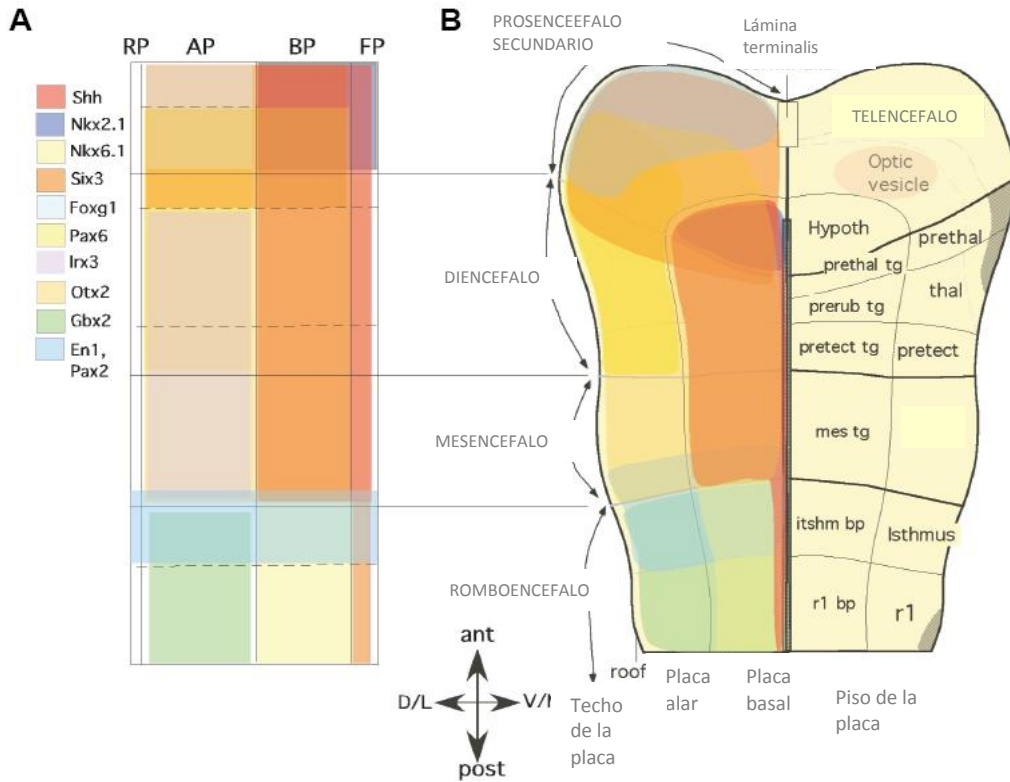


Figura 1.2. Regionalización molecular de la placa neural. A) Representación esquemática y B) representación real de la expresión génica, en las distintas regiones de la placa neural. Los distintos colores presentan los genes que se expresan en las regiones embriológicas cerebrales.

Imagen obtenida de la referencia 16.

4.- ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS Las malformaciones congénitas del SNC ocupan el segundo lugar en frecuencia, dentro de estas la MiC se encuentra en tercer lugar (19%) después de los DTN (38%) y la hidrocefalia (27%). En la siguiente tabla se presenta la prevalencia al nacimiento (PN) de MiC en distintos países. (20)

DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL

| PAÍS | PREVALENCIA x 10,000 | TOTAL DE NACIMIENTOS (1974-2006) |
|------------|----------------------|----------------------------------|
| AUSTRALIA | 4.25 | 2,195,966 |
| CANADA | 4.99 | 2,297,757 |
| CHILE | 1.84 | 65,317 |
| CHINA | 0.17 | 3,932,069 |
| CUBA | 0.35 | 1,415,423 |
| EUA | 5.6 | 4,835,017 |
| ESPAÑA | 1.83 | 2,254,440 |
| FRANCIA | 2.49 | 1,282,069 |
| ITALIA | 1.13 | 2,355,767 |
| MEXICO | 2.20 | 1,033,711 |
| SUDAMÉRICA | 3.01 | 5,105,392 |

*Datos obtenidos del Annual Report with data for 2006.

4.1. MICROCEFALIA EN AMÉRICA

4.1.1 NORTEAMÉRICA: De acuerdo al reporte anual del ICBDSR (de sus siglas en inglés: International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research) en Canadá el Sistema de Vigilancia de anomalías congénitas de Alberta: ACASS y Registro de Salud de Columbia británica (BCHSR) se reportó una PN de MiC de 4.99/10,000 durante el período de 1974-2006. (20)

En Estados Unidos de América, en Atlanta se reportó una PN de 6.07/10,000 (Programa Metropolitano de Atlanta de Defectos Congénitos: MACDP), en Texas se reportó una PN de 6.87/10,000 durante el período de 1992-2006 (Red de Vigilancia y Epidemiología de Defectos Congénitos de Texas: BDES).

En el estado de Utah se reportó una PN de 4.02/10,000 durante el período de 1997-2006 (Red de Defectos al nacimiento de Utah: UBDN). En Misuri se realiza el Registro de Defectos al Nacimiento y este reportó una PN de 7.0/10,000 en el período de 1995-1999. En este artículo se reportó una PN nacional de 5.9/10,000 casos.(22)

4.1.2 MÉXICO: Según el reporte del RYCEMCE (Registro y Vigilancia Epidemiológico Mexicano de Malformaciones Congénitas Externas) se reportó una PN de 2.20/10,000 durante el período de 1974-2006. No existe otro registro en el país que aporte cifras de prevalencia de MiC en México. (21)

4.1.3 CENTROAMÉRICA: En esta región se cuenta con los datos del reporte anual del ICBSR obtenidos del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC), que reportó en Cuba una PN de 0.30/10,000 RN en el período de 1997-2001 y de 0.53/10,000 en el período de 2002-2006. (21)

4.1.4 AMÉRICA DEL SUR: En Chile se lleva a cabo el Registro Regional de Malformaciones Congénitas del Servicio de Salud de Maule que reportó una PN de 1.84/10,000 RN en el período del 2002-2006.

Brasil y Argentina participan en conjunto en el Estudio Colaborativo Americano de Malformaciones Congénitas de América de Sur (ECLAMC) donde se reportó en el período del 2002-2006 una prevalencia de 3.91/10,000 RV.(21)

4.2. MICROCEFALIA EN EUROPA. En España se reportó una prevalencia de MiC de 1.83/10,000 durante el período de 1974-2006, reportado en el Estudio Español de Malformaciones Congénitas (EMEC).

En París, Francia se reportó en una prevalencia de 3.06/10,000 en el período de 2002-2006, mientras que en la región del este central de Francia se reportó una PN de 1.47/10,000 en el período de 2002-2006.

En Hungría se lleva a cabo el Registro Húngaro de Malformaciones Congénitas que reportó una PN de 0.91/10,000 durante el período del 2002-2006. En el 2010 se realizó un estudio retrospectivo que evaluó la prevalencia de MiC primaria en un período de 1992 al 2006 en Hungría donde se reportó una prevalencia de 0.54 por 10,000.(IC 95% 0.20-0.87) (23)

Irlanda se lleva a cabo el Registro EUROCAT de Dublín donde se reportó 3.54/10,000 RN con MiC en el 2006. Italia reportó una prevalencia de 1.13/10,000 durante el período de 1974-2006, esta información se obtuvo de 4 registros que participan en el ICBDSP, la Campaña de Registro de Malformaciones Congénitas (BDRCam), el Registro Emilia-Romagna de Malformaciones Congénitas (IMER), el Registro Italiano del Noroeste de Malformaciones Congénitas y el Registro Toscano de Defectos Congénitos (RTDC). Nueva Zelanda reportó una prevalencia de 2.84/10,000 entre 2002-2006. Noruega reportó una prevalencia de MiC de 0.55/10,000 en RV. Suecia reportó 0.22/10,000 RN con MiC del 2002 al 2006.(20)

4.3. MICROCEFALIA EN ASIA: En China se realiza desde 1994 el Programa de Defectos Congénitos Chino de la Provincia de Sichuan, que reportó una prevalencia de 0.17/10,000 en el período de 1994-2006. En Japón la Asociación Japonesa de Ginecólogos Obstetras (JAOG) reportó una PN de 1.43/10,000 RN con MiC. En Moscú, Rusia se realiza el Registro Regional de Moscú de Malformaciones Congénitas (MRRCM) que reportó una prevalencia de 0.6/10,000 entre período de 1997-2006.(20)

Israel reportó en el Programa de Defectos Congénitos de Israel (IBDSP), una PN de 2.60/10,000 en el período 2002-2006. Irán participa en el ICBDSP por medio del Registro Tabre de Anomalías Congénitas (TROCA) donde reportó una PN de 1.87/10,000 en el año 2006.

4.4. MICROCEFALIA EN OCEANÍA: En Australia se realizan dos registros que colaboran con el ICBDSP el Registro Victoria de Defectos al Nacimiento (VBDR) y el Registro Australiano del Oeste de Defectos Congénitos (WABDR) que reportaron una PN de 4.25/10,000 entre los años 1982-2006CBDSR

4.5. SEXO: En un estudio realizado en Hungría por Szabón se observó una mayor frecuencia de MiC primaria en mujeres vs hombres (8 mujeres: 2 hombres) de 185,486 RN sin una diferencia significativa. (1) Al igual que un estudio realizado por Mónica Rittler en el que se analizó la razón por sexo de más de 50 malformaciones congénitas no se observó diferencia significativa en cuanto a la razón de sexo y MiC (80 varones vs 125 mujeres 1.09:1.79 [IC 95% 0.42-0.88]) (23-24).

4.6. DISTRIBUCIÓN POR ETNIA En un estudio de casos y controles realizado por M Krauss en el que se analizaron 360 casos con MiC y los factores de riesgo asociados. Observaron que tener progenitores de raza negra es factor de riesgo RM 2.4 (IC 95% 1.9-3.0) para tener un producto con MiC. (22) Sin embargo no hay más resultados concluyentes en la literatura biomédica respecto a este factor.

4.7. TENDENCIA EN EL TIEMPO: Este componente epidemiológico refleja la evolución a largo plazo de las prevalencias en una serie temporal de un evento. En los países que participan en el ICBSR es posible analizar esta variable.

4.7.1. AMÉRICA: En el RECUMAC realizado en Cuba se ha observado un aumento de MiC con una PN de 0.10/10,000 en el 2003 a una PN de 0.53/10,000 en el 2006. En Chile no se tienen registros previos por lo que no es posible analizar esta variable. (20)

En EUA (MACDP) realizado en Atlanta se observó un aumento en la PN de 7.89/10,000 comparado con el resto de años (1974-2006) de 5.70/10,000. En otro registro (BDES) realizado en Texas se ha reportado un aumento paulatino de MiC al nacimiento con una PN de 5.58/10,000 en 1992-1996 a 8.55/10,000 entre 2002-2006.

Al igual que el UBDN realizado en Utah donde se reportó una PN de 2.88/10,000 entre 1997-2001 a 5.16/10,000 entre 2002-2006. (20)

En México (RYVEMCE) se reportó una disminución en la PN 1.69/10,000 durante el período 1992-2001 sin embargo fuera de este período (1974-2006) la PN se ha mantenido en 2.46/10,000.

En Sudamérica (ECLAMC) se ha reportado una PN en ascenso con 2.46/10,000 en 1974 a 3.72/10,000 en 1997-2001 y de 3.91/10,000 en 2002-2006. (20)

4.7.2. EUROPA: En España (ECEMC) se ha observado una disminución con una PN de 2.12 entre 1974-1981 a 1.45/10,00 entre 1997-2001 y 0.97/10,00 entre 2002-2006. En Finlandia se ha reportado una disminución de MiC con una PN de 2.35 en el período 1992-1996 a una PN de 1.77 en el período 2002-2006. En contraste con París, Francia donde se ha reportado un ligero aumento de 2.17/10,000 a 3.06/10,000 entre el período 2002-2006. En Alemania se ha reportado un importante aumento con una PN de 2.06 en el período 1987-1991 comparado con 20.16/10,000 en el período de 2002-2006. En Hungría se ha observado una disminución de 1.66 a 0.91/10,000 en el período comprendido de 1974-2006. De acuerdo con el reporte anual del ICBDSR en Italia (IMER) se han observado cifras estables (1.49-1.51) entre los años 1974-2006. En contraste con el Registro del Noroeste de Italia en el que en 1974-1981 se reportó 0.72/10,000 a 1.50/10,000. En Noruega la PN se ha mantenido estable 0.60-0.74/10,000 entre los años 1974-2006. (20)

4.7.3. ASIA: En China se ha reportado cifras estables en la PN de 0.07-0.19/10,000 en el período 1992- 2006. En Japón (JAOG) se reporta un aumento en la MiC al nacimiento con 0.96/10,000 entre 1974-1981 a 1.43/10,0000 entre 2002-2006. En Israel se reporta un aumento en la PN, en los años 1982 a 1996 no se

reportaron casos de MiC sin embargo para el período de 2002-2006 se reportó una PN de 2.60/10,000.(20)

4.7.4. OCEACÍA: En el Registro Victoria de Defectos al Nacimiento (VBDR) que se realiza en Australia se observado una disminución en la PN desde el año 1987-2006, con una PN de 2.90/10,000 a 2.60/10,000 comparado con la PN obtenida en 1986, 4.02/10,000. Sin embargo en el Oeste de Australia la PN de MiC se ha reportado cifras similares por ejemplo en el período de 1974-1981 la PN fue de 5.58/10,000, en 1992-1996 PN 5.35/10,000 y de 5.36/10,000 en el período 2002-2006. En Alberta, Canadá se no se ha observado diferencia de MiC al nacimiento con una PN de 3.41-3.26 durante los años 1974-2006. (20)

5. GENES CANDIDATOS

5.1. GENES DE LA FAMILIA MCPH.

La MiC primaria hereditaria (MCPH) tiene heterogeneidad genética. Se han identificado 6 loci (MCPH1-MCPH6). El orden cronológico en el que se han identificado es: *MCPH1*, *MCPH5 (ASPM)*, *MCPH3* y *MCPH6*. Estos genes se identificaron en familias consanguíneas donde se encontraron múltiples afectados. (25) En la tabla 3 se mencionan los genes que pertenecen a esta familia de manera detallada.

Tabla 1.3 Genes de la familia de microcefalia primaria hereditaria (MCPH)

| Condición | Característica clínica | Gen | Dominios Funciona | Características celulares, función demostrada y propuesta |
|-----------|---|-----------------------------|--|--|
| MCPH1 | Microcefalia (MiC) y retraso en el crecimiento (RC) | <i>Microcefalina (BRIT)</i> | 3 dominios BRCT | Respuesta defectuosa al daño en el DNA y regulación del CC. Las células del paciente exhiben condensación cromosómica prematura. Centrosomas mitóticos supernumerarios |
| MCPH2 | Microcefalia primaria(MP) | Desconocido | | |
| MCPH3 | MP | <i>CDK5RAP2</i> | Dominio de unión al uso mitótico | Organización del centrosoma, específico de neuronas. |
| MCPH4 | MP | Desconocido | | |
| MCPH5 | MP | <i>ASPM</i> | 2 dominios de homología con la calpoina, repetidos IQ, dominio ASH | Nucleación del centrosoma por parte de los microtúbulos |
| MCPH6 | MP | <i>CENPJ</i> | 10 dominios Tep | Asociación al centrosoma vía gamma tubulina. |

[Cell Cycle 5:20, 2339-2344, 15 October 2006];

MCPH1/ GEN DE LA MICROCEFALINA

Este gen contiene 14 exones que codifican para una proteína de 835 aminoácidos, se encuentra en 8p23. Se identificó por clonación posicional en dos familias consanguíneas pakistaníes. Los pacientes afectados en ambas familias eran homocigotos para una mutación que producía una proteína truncada en la proteína de la microcefalina. En modelos animales se comprobó que este gen tenía una alta expresión en cerebro durante la neurogenesis, mayor nivel de expresión en los ventrículos laterales (que es la región donde se general las neuronas de la corteza cerebral). Mutaciones en el gen *MCPH1* son causa infrecuente de la MCPH, las características más importantes de la mutación en este gen son MiC (PC -7.6 DE) y talla baja (-2.8 DE). (1) El gen homologo más cercano a *MCPH1* es *BRCA1* además de tener dominios de unión a esta proteína. *BRCA1* participa en la regulación del ciclo celular y en la reparación del DNA por lo que se ha investigado la función *MCPH1* y se ha demostrado en modelos animales que regula el ciclo celular a través de la condensación cromosómica y participa en la reparación del DNA. (26)

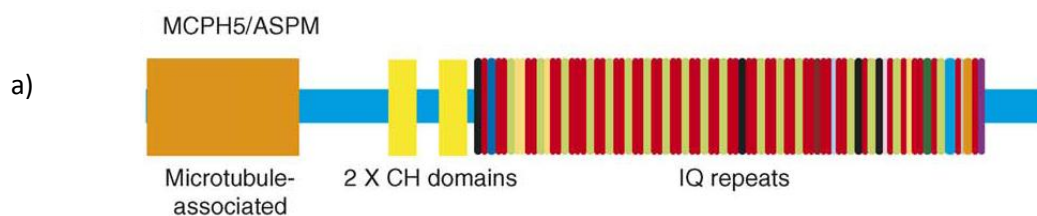
MCPH3/CDK5RAP2

El gen *CDK5RAP2* que codifica para una ciclina dependiente de cinasa regulatoria 5 asociada a la proteína 2, contiene 34 exones. Este gen también fue identificado en familias pakistaníes por análisis de ligamiento. En modelos animales se ha determinado que su máxima expresión es en cerebro particularmente en el neuroepitelio de la corteza cerebral frontal y en la médula espinal. Se hipotetiza que *CDK5RAP2* afecta la mitosis neurogénica al reducir la habilidad de los microtúbulos que son necesarios para la formación de uso mitótico y la unión astral. (27)

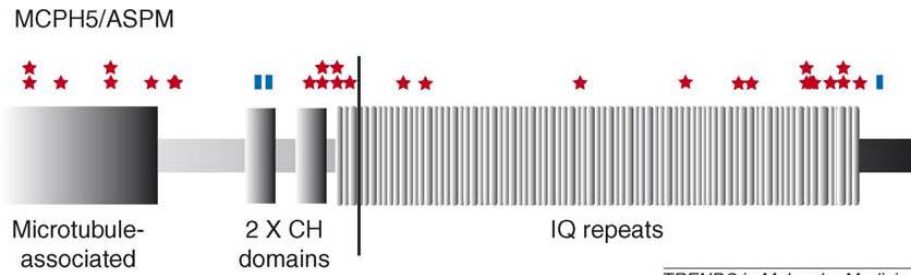
MCPH5/ASPM GEN

El gen *ASPM* por sus siglas en inglés (abnormal spindle-like microcephaly-associated gene), es la principal causa de MiC. Contiene 28 exones y una longitud de 63Kb, codifica para una proteína de 3477 aminoácidos de longitud. Los 25 casos reportados asociados a mutaciones en este gen se encuentra a lo largo del todo el gen y no existe correlación entre el sitios de la mutación y gravedad de la MiC o el RM. En modelos animales se ha observado que la máxima expresión de *Aspm* es en regiones activas de neurogenesis y se regula hacia la baja cuando termina la neurogenesis, indicando que *Aspm* está involucrado en la producción neuronal. Recientemente se ha determinado que el gen *ASPM* es miembro de la familia de genes que contienen un dominio ASH, estos dominios estan frecuentemente presentes en proteínas ciliares., es posible *ASPM* participe en el movimiento del liquido céfalo raquídeo necesario para la migración neuronal. En el humano *ASPM* se requiere para la organización del uso mitótico a los polos y el uso mitótico central tanto en mitosis como en meiosis, por lo tanto se hipotetiza que durante la embriogénesis, *ASPM* organiza los microtúbulos en el uso mitótico durante la mitosis y el uso mitótico central durante la citocinesis. (25,27)

Figura 1.4 a) Dominios de gen *ASPM*, b) Sitios donde se ha reportado mutación en paciente con MCPH por mutación en *ASPM*.



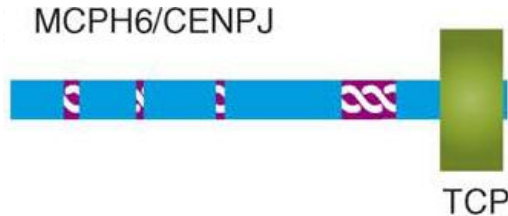
b)



MCPH6/CENPJ

El gen *CENPJ* por sus siglas en inglés (centromere associated protein J), en este gen se describieron dos mutaciones homocigotas en una familia Pakistaní y otra familia de Brasil. Esta proteína a igual que la proteína MCPH3/CDK5RAP2 se asocia a los complejos de anillo formados por la gamma tubulina, por lo tanto se cree que CENPJ participa en el control de la producción de microtúbulos a nivel del centrosoma durante la mitosis neurogénica.

Figura 1.5 Al igual que *CDK5RAP2*, esta proteína consiste en varios dominios espirales representados con los rectángulos púrpura. En la región C-terminal se encuentra el dominio terminal TCP10 representado por un rectángulo verde



6. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MICROCEFALIA

Se definen como factores de riesgo asociados, a aquellas características que se relacionan más frecuentemente a los casos que a la población general, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. A continuación se reporta la información obtenida respecto a factores biológicos, químicos, físicos y reproductivos respecto a la microcefalia.

6.1. FACTORES AMBIENTALES: Algunos defectos congénitos suelen recurrir en familias o en mas miembros de la misma, lo cual no solo se debe al hecho de compartir el material genético en común, sino también como resultado de vivir bajo las mismas condiciones ambientales.

6.1.1 VARIACION ESTACIONAL: La variación estacional (VE) se ha reportado como factor de riesgo para múltiples malformaciones, la explicación no se conoce del todo pero se hipotetiza que se debe a teratógenos que actúan en la población según la estación o a la disponibilidad de algunos alimentos durante el año y que esto condiciona cambio de la dieta según la estación. La VE se refiere sobre al momento en que ocurre la concepción y se estima en base a la fecha de última menstruación. Se ha identificado como factor de riesgo para DTN abiertos (1.03/1000, RR:1.33), cardiopatías (5.22/1000, RR:1.39), labio hendido y paladar hendido (0.39/1000, RR 1.67), cuando la concepción ocurre en invierno (28). Existen estudios que reportan lo contrario como en el realizado por E. Castilla en el que no encuentran relación entre la variación estacional y malformaciones congénitas.(29) Sin embargo no hay estudios que reporten variación estacional asociada a un mayor riesgo para desarrollar MiC.

6.1.2 NIVEL DEL MAR: Numerosos estudios se han realizado respecto al impacto que tiene la altitud con las MC. En un estudio realizado por E. Castilla, et al en países de Sudamérica (ECLAMC: Argentina y Brasil) se reportó asociación PH (RM: 1.57; IC95% 1.27-1.94), microtia (RM: 3.21; 95% CI: 2.35-4.79), apéndice preauricular (RM: 2.09; 95% CI: 1.86-2.36), entre otros, sin embargo no hay estudios que hagan referencia sobre la altitud sobre el nivel del mar y MiC. (29)

6.2. FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICOS. En un estudio realizado por M Krauss se identificó que presentar cualquier infección durante el embarazo es factor de riesgo para tener un producto con MiC RM=1.8 (IC 95% 0.8-4.0). A continuación se describen los riesgos para MiC congénita en madres que presentan infección principalmente TORCH'S. (22)

6.2.1. MICROCEFALIA POR CITOMEGALOVIRS. El virus del citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia de los herpeviridae, tiene como característica general provocar infecciones latentes una vez superada la infección primaria. (30) La infección congénita afecta a un 0,2-2,5% de los nacidos vivos en el mundo y es la causa más frecuente de malformaciones congénitas en el mundo desarrollado. Del total de infectados el 90-95% serán asintomáticos en el nacimiento y de estos alrededor de un 15% desarrollarán secuelas. De los 5-10% restantes sintomáticos el 90% tendrán secuelas que serán principalmente neurológicas. La tasa de transmisión intraútero está íntimamente relacionada con la inmunidad materna, siendo del 25-75% cuando la madre sufre primoinfección durante el embarazo y del 0,2-2% en las recurrencias o reinfecciones. En Estados Unidos de Norteamérica y en los países de la Comunidad Económica Europea la infección por CMV constituye la segunda causa de retardo mental y sordera (31). El índice de mortalidad para los recién nacidos sintomáticos oscila entre el 11-20% según lo reportado en la literatura biomédica. Dentro de los factores de riesgo primarios esta la edad menor en las madres lo que lleva a una menor prevalencia de anticuerpos y mayor riesgo de la primoinfección durante el embarazo, además entre mayor número de parejas sexuales, mayor riesgo a enfermedades de transmisión sexual, por lo tanto mayor riesgo a exposición a CMV y mayor tasa de transmisión materno fetal. Los factores de riesgo secundarios relacionados son el nivel socioeconómico bajo relacionado a mayor hacinamiento, menores condiciones higiénicas, lo que facilita el contacto con niños infectados. Estudios experimentales han mostrado que la transmisión, en casos de primoinfección, aumenta a medida que avanza el embarazo. Igualmente el riesgo de transmisión es de 20-50% en el primer trimestre y de 40-70% en el tercer trimestre. (32) El hecho de que la inmunidad preconcepcional disminuya enormemente la transmisión intrauterina pero no la prevenga completamente, es algo que diferencia a CMV de otros agentes relacionados con la infección neonatal como rubéola o toxoplasma y es una de las características más incomprendidas de esta

infección perinatal. La patogénesis de la infección congénita por CMV es compleja y sus mecanismos no están aún bien definidos. Los modelos experimentales sugieren que las membranas extraembrionarias tienen un papel crítico en la patogénesis. Se conoce que en las infecciones congénitas por CMV existe generalmente asociada una villitis coriónica e infección de la placenta, lo que hace pensar que el virus atravesaría la placenta alcanzando así la circulación fetal y aquella actuaría, a su vez, de reservorio viral.(25) Un 15% de las mujeres con infección primaria al principio del embarazo abortan espontáneamente. En estos casos la placenta pero no el feto presenta evidencias de infección, lo que indicaría que la infección placentaria precedería a la infección fetal. Cuando la infección se produce en una fase más avanzada del embarazo, es causa de nacimiento prematuro y retraso en el crecimiento en un 25% de los niños, hechos claramente relacionados con patología placentaria. Por tanto la infección placentaria y la transmisión del virus estarían relacionadas causalmente. Modelos experimentales han demostrado que siempre que hay infección fetal el virus es aislado de la placenta, pero no siempre que hay infección placentaria existe infección fetal, únicamente en el 27% de los casos, lo que sugeriría que la placenta actuaría como reservorio en el que el virus se replicaría previamente a la transmisión fetal. Se han propuesto algunas hipótesis que aún no se han confirmado in vitro como la que sugiere que el virus infectaría primero los tejidos placentarios y después a las células amnióticas, las cuales podrían ser ingeridas por el feto después de lo cual el virus se replicaría en la orofaringe e invadiría la circulación fetal para alcanzar los órganos blanco. El feto excretaría el virus al líquido amniótico por la vía urinaria, lo que haría a este una muestra de elección para el diagnóstico prenatal de infección fetal por CMV. En los neonatos nacidos vivos la demostración de virus en la orina durante las tres primeras semanas de vida es indicativo de infección congénita.

El cuadro clínico se caracteriza por:

- Prematurez (34%).

- Restricción crecimiento intrauterino (RCIU) (50%).
- Petequias (76%).
- Púrpura (60%).
- Hepatoesplenomegalia (67%).
- Ictericia (67%).
- Compromiso neurológico como microcefalia, letargia, hipotonía (68%). La secuela sensorial más común a largo plazo en la infección congénita por CMV es la hipoacusia sensorial.
- Defectos oculares, siendo la anormalidad más común la coriorretinitis, seguida del estrabismo, la atrofia óptica, el microftalmos y las cataratas.

La MiC es secundaria a la apoptosis inducida por el CMV en las neuronas. (34) Un 10% de los niños con infección congénita por CMV, nacidos de madres con inmunidad previa mayoritariamente asintomáticos presenta hipoacusia. (35) El diagnóstico de infección congénita por CMV consta de 2 etapas. En la primera etapa se desarrolla el diagnóstico de primoinfección materna (IgM y/o IgG) o reactivación (PCR) ante la sospecha de cuadro clínico materno, o ante el hallazgo de alteraciones ecográficas sugerentes de infección fetal, tales como MC, ventriculomegalia, calcificaciones intracraneanas y hepáticas, intestino hiperecogénico y RCF. En la segunda, se realiza la confirmación de la infección fetal mediante estudio de PCR en líquido amniótico.

Hasta hace unos años el manejo de la infección congénita por CMV se limitaba a un manejo expectante durante la etapa intrauterina, posponiendo la terapia hasta el período neonatal. Sin embargo, en los últimos años han aparecido trabajos que evalúan distintas alternativas terapéuticas durante el embarazo para realizar prevención y minimizar los efectos de la infección fetal (35).

6.2.2 MICROCEFALIA POR TOXOPLAMOSIS. La toxoplasmosis congénita es causada por un parásito, *Toxoplasma gondii*. La tasa de transmisión depende del momento de la gestación en el que la madre adquiere la infección. En una revisión europea, en la que se investigó la tasa de transmisión según el trimestre de embarazo se reportó: ninguna de las madres infectadas en el primer trimestre tuvo hijos afectados (n=45); en el segundo trimestre se reportó un 17% de transmisión y una tasa de transmisión del 35% en madres infectadas en el tercer trimestre.(36-37) Otros estudios calculan

una tasa del 40% de infección fetal de una madre infectada.(38) El 80-90% de los infantes con toxoplasmosis congénita son asintomáticos al nacimiento por lo que es esencial una exploración cuidadosa, particularmente del ojo y el sistema nervioso central.(39) La muerte postnatal ocurre en el 1% de los casos y el 2% tienen alteraciones graves neurológicas. La prevalencia de las alteraciones neurológicas menos graves pueden pasar desapercibidas hasta la edad escolar, por lo tanto aun no se conoce la prevalencia de estas debido a la falta de estudios de seguimiento a largo plazo. En la mujer embarazada la infección es adquirida por consumir cualquier alimento infectado o contaminado con el parásito como carne poco cocida, alimentos contaminados con heces fecales de gatos o leche de cabra no pasteurizada. Los síntomas maternos incluyen fiebre, astenia, adinamia y linfadenopatía incluso ser asintomáticas. El feto se infecta a través de la placenta de la madre infectada. El cerebro y la retina son particularmente susceptibles de afectarse, los signos incluyen coriorretinitis, microcefalia, hidrocefalia, convulsiones y calcificaciones intracraneanas estas se pueden detectar generalmente al nacimiento y afectan al 9% de los niños infectados, cerca del 2% de los niños infectados tendrá dilatación ventricular detectado por ultrasonido craneal. Las manifestaciones oculares se pueden hacer presentes en la infancia o adolescencia con afección de uno u ambos ojos debido a la retinocoroiditis esto es secundario a la reactivación latente de los quistes en la retina y la reacción inflamatoria asociada y puede aparecer incluso en el adulto. Estudios de cohorte basados en niños tratados prenatalmente y posnatalmente reportan que el 10% de los niños tenían retinocoroiditis detectada durante la infancia y el 23% tenía al menos una lesión para la edad de 7 años. De estos más de la mitad tenía algún grado de incapacidad unilateral. Una vez que la infección materna es confirmada debe realizarse el diagnóstico fetal mediante la amniocentesis después de las semana 14 y este es indispensable sobre todo si se decide interrumpir el embarazo.

En cuanto al tratamiento inicialmente se trata con espiramicina para reducir el riesgo de transmisión entre la madre y el feto. Después de que se confirma el diagnóstico en el feto se prescribe el tratamiento con sulfonamida (sulfadiacina o sulfadoxina) y pirimetamina. Los efectos adversos de la espiramicina son raros y no son graves, sin embargo la asociación de pirimetamina y sulfonamida se asocian con supresión de médula ósea y reacciones alérgicas graves y esta puede ser teratogénica. (40)

PREVALENCIAS AL NACIMIENTO DE MICROCEFALIA EN DISTINTOS PAISES

| País | Prevalencia al nacimiento x 10,000 |
|---------------|------------------------------------|
| Brasil | 3.0 |
| Latinoamérica | 2.0-10.0 |
| Francia | 10.0 |
| Suecia | 0.73 |
| Finlandia | 2.4 |
| Dinamarca | 3.0 |
| Noruega | 3.3 |
| Polonia | 4.7 |
| Reino Unido | 1.0 |

Prevalencia entre 2000-2006 (Tabla obtenida de referencia 39)

6.2.3MICROCEFALIA Y RUBÉOLA La rubeola congénita es causada por la infección del virus de la rubeola (VR) en un momento crítico del desarrollo. El período de mayor susceptibilidad para que el feto presente manifestaciones clínicas en el primer trimestre. La frecuencia de malformaciones que constituyen el síndrome de rubéola congénita (SRC) alcanza el 90% si la infección se presenta en las primeras 11 semanas de gestación (SDG), 33% en la 11-12 SDG y no se han detectado nacidos malformados en madres infectadas después de 16 SDG. El riesgo de aborto espontáneo ocurre en un 50% cuando la infección se adquiere en el primer trimestre. (41) Se ha estimado que cada año se presentan 100,000 casos de SRC en el mundo (42).

En México en el año 2003 se estableció de modo oficial el sistema de vigilancia de sarampión-rubeola, a partir de las enfermedades febriles exantemáticas con el fin de tener una eficiencia en el registro. Desde el año 2004 se aplica la vacuna SR a hombres y mujeres de 13 a 39 años con el fin de erradicar la rubéola y SRC. (43)

En general se considera que los casos de síndrome de rubéola congénita son poco frecuentes nuestro país. En los últimos años existe poca información sobre las consecuencias de la rubéola en mujeres embarazadas y sus productos.(44)

El SRC puede diagnosticarse por su tríada clásica de signos clínicos: catarata, cardiopatía y sordera. Las características clínicas se presentan en la (tabla 1).

Tabla 1 Manifestaciones de rubéola congénita

| |
|--|
| <i>Generales</i> |
| Pérdida del feto (aborto espontáneo y mortinatalidad) |
| Bajo peso al nacer |
| Micrognatia |
| <i>Aparato auditivo y sistema nervioso central</i> |
| Sordera neurosensorial: unilateral o bilateral |
| Sordera central |
| Retraso mental |
| Trastornos del habla |
| <i>Aparato cardiovascular</i> |
| Conducto arterioso persistente |
| Estenosis de la arteria pulmonar |
| Defectos del tabique ventricular |
| <i>Aparato visual</i> |
| Retinopatía |
| Catarata: perlada, densa, nuclear; bilateral en el 50% de los casos ^b |
| Microftalmía |
| <i>Manifestaciones neonatales transitorias^c</i> |
| Trombocitopenia, +/- púrpura |
| Hepatoesplenomegalia |
| Meningoencefalitis |
| Focos de radiotransparencia ósea |
| Adenopatías |
| <i>De aparición tardía o del desarrollo</i> |
| Neumonitis intersticial de aparición tardía, entre los 3 y los 12 meses |
| Diarrea crónica |
| Diabetes mellitus insulino-dependiente |

Sin embargo, muchos lactantes tienen sólo una de estas manifestaciones o la enfermedad puede manifestarse más tempranamente por signos neonatales, por lo que se recomienda confirmar el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio. Se puede aislar el virus de la rubéola durante los primeros 6-12 meses de vida, y a veces durante más tiempo, a partir de isopos nasofaríngeos, muestras de orina o líquido cefalorraquídeo o tejidos obtenidos en biopsias, autopsias o intervenciones quirúrgicas. La IgM específica de la rubéola se detecta fácilmente en los 6 primeros meses de vida, y en una proporción decreciente de casos hasta en el primer año de edad. Su presencia suele indicar una infección prenatal, más que posnatal. En el 95% de los niños con SRC se detecta la persistencia de IgG específica de la rubéola después de los 6 meses de vida (edad a la que por lo general las IgG de origen materno han desaparecido). Sin embargo, la presencia de IgG en un niño mayor de 6 meses puede indicar tanto una infección prenatal como postnatal. La probabilidad de que refleje una infección prenatal puede evaluarse comparando la prevalencia de IgG entre los casos de sospecha de SRC y los testigos sanos de edades comparables. Si se dispone de servicios de laboratorio avanzados, la identificación de IgG1 de baja avidéz puede indicar una infección prenatal. (42,44)

6.2.4. MICROCEFALIA Y HERPES La infección por herpes virus simple (VHS) forma parte también del grupo de infecciones durante la gestación TORCH'S que representa un problema serio de salud pública. Existen fundamentalmente dos tipos de herpes: HVS-1 y HVS-2. Ambos pueden afectar el área genital u oral y poseen concordancia antigénica en el 50% de su cadena de DNA por lo que existe reactividad cruzada entre ellos. La infección por VHS se puede adquirir en diferentes etapas; en útero, durante el parto o postnatal. La infección intrauterina es un evento raro, en particular las malformaciones congénitas como resultado de esta infección se encuentran en una incidencia anual $<0.01-0.33$ por

1000 nacimientos. La vía de transmisión aun no se conoce en su totalidad debido a que el VHS generalmente no produce viremia, sin embargo es posible que por infección ascendente a través del tracto genital se infecten las membranas fetales hasta llegar al feto. Solamente la primoinfección genital herpética sin presencia de anticuerpos de reacción cruzada a herpes de otra localización puede producir infección. Una gestante que posee anticuerpos contra el HVS-1 y padece una primoinfección genital por HVS-2, debido a la reactividad cruzada, no produce viremia suficiente para producir infección congénita. Obviamente, una recidiva tampoco la produce. En un bajo porcentaje (<2%) el producto se infecta en el útero. (45)

Clínicamente, la forma congénita en el primer trimestre cursa con aborto mientras que si es más avanzado cursa con prematuridad y secuelas graves como MC o hidrancia, coriorretinitis y microftalmía. (46)

Tabla 1.6. Manifestaciones de la infección congénita por herpes virus simple tipo 2

| Manifestación clínica | Porcentaje % |
|--|--------------|
| Retraso en el crecimiento intrauterino | 85% |
| Coriorretinitis, microftalmía | 57% |
| Microcefalia, convulsiones, daño cerebral difuso, calcificación intracraneales | 36% |
| Virus detectable en vesículas cutáneas | 93% |
| Infección por HVS-2 | 89% |

Si las manifestaciones se presentan en las primeras 24 horas siguientes se asegura que se trata de una infección intrauterina ya que el período de incubación es de 2-20 días, por lo que se descartaría la posibilidad que transmisión al paso por el canal de parto ya que las manifestaciones se presentarían después de dos semanas. Aun no se cuentan con medidas de prevención, sin embargo existe la posibilidad de dar tratamiento efectivo. (47)

El tratamiento de elección es el aciclovir.

6.2.5. OTROS AGENTES INFECCIOSOS ASOCIADOS A MICROCEFALIA.

Otros patógenos pueden transmitirse en menor frecuencia durante la gestación como la infección por *Treponema pallidum*, que produce sífilis congénita, con una incidencia anual de

0.1 por 1000 nacimientos y la infección por el virus varicela-zoster (VVZ) con una incidencia anual <0.01 por 1000 nacimientos.(45-47)

La afectación fetal del VVZ depende del momento en que contrae la madre la enfermedad. Si es en las primeras 15 semanas, hay un 2-10% de embriopatía que cursa con bajo peso al nacer, alteraciones oftálmicas, neurológicas (microcefalia), hipoplasias de extremidades, cicatrices cutáneas y retraso psicomotor. Si es posteriormente, el riesgo de afectación fetal es muy bajo salvo al final del tercer trimestre donde el 25-50% de los recién nacidos sufrirán una forma grave de varicela con una mortalidad del 30%, que clínicamente cursa con neumonitis, hepatitis y CID. Si la madre sufre la varicela durante los 5 días previos al parto o 10 días siguientes a él, la mortalidad neonatal es del 30%.

En cuanto a la sífilis, los infantes con diagnóstico de sífilis congénita tienen 30.5 veces más riesgo de tener MiC (IC 95%, 6.1-151.6) (22)

6.3. FACTORES DE RIESGO QUÍMICOS

6.3.1. ÁCIDO FÓLICO Y MICROCEFALIA En la literatura existen diversos reportes sobre la reducción del riesgo para presentar diversas malformaciones congénitas en hijos de madres que ingieren en período periconcepcional ácido fólico y/o multivitamínicos. Entre estas malformaciones se estima que los defectos conotruncales disminuyen en 25-50%, malformaciones por reducción de miembros en 50% y DTN 50-70% con una ingesta de 400mcg/día. (48-49). En la actualidad está demostrado que la administración de ácido fólico previene la ocurrencia del 50% de los DTN y hasta el 70% de las recurrencias existiendo antecedentes de DTN. (117)Otros estudios reportan una reducción de DTN de hasta el 90% (50-51). El ácido fólico participa en la proliferación celular de diversos tejidos en el feto, sin embargo el mecanismo por el cual el ácido fólico reduce estas malformaciones aun se desconoce. (52) Se ha observado que el suplemento con ácido fólico ha incrementado en los últimos 10 años de un 12% a un 38% (53).

6.3.2. EMBRIOFETOPARÍA ALCOHÓLICA. La embriofetopatía alcohólica (EFA) es reconocida como la causa más común de retraso mental, afecta a 1-7 por 1000 nacidos vivos y representa un problema serio de salud pública especialmente en África donde la prevalencia puede alcanzar los 65.7 casos por 1000 nacimientos. (54) Los individuos con EFA sufren alteraciones en la estructura del cerebro, incapacidades cognitivas y problemas en el comportamiento. Se ha reportado mediante el uso de estudios de imagen y autopsias MiC, además de otras alteraciones en ganglios basales, cuerpo

calloso, cerebelo e hipocampo, estas alteraciones contribuyen al déficit neurológico. (55) La gravedad de las manifestaciones es dosis dependiente. La EFA se asocia a alta dosis de exposición, se estima que concentraciones >150mg/dl al menos semanalmente por varias semanas en el primer trimestre, o una ingesta crónica de al menos 2g/kg/día de alcohol. Una unidad de alcohol equivale a 10g de alcohol, por ejemplo una copa de vino equivale a 0.5 unidades. (56) Según las manifestaciones del espectro del SAF puede clasificarse en:

- 1.- Síndrome alcohol fetal con exposición a alcohol confirmada
- 2.- Síndrome alcohol fetal sin exposición a alcohol confirmada
- 3.- Síndrome alcohol fetal parcial
- 4.- Defectos al nacimiento relacionados al alcohol
- 5.- Alteraciones en el neurodesarrollo relacionadas al alcohol.

Donde el cuadro más grave se observa en la EFA en este es posible observar características clínicas como fisuras palpebrales cortas, hipoplasia medio facial, filtrum corto y poco marcado, labio superior delgado, bajo peso al nacer para la edad gestacional (menos de la percentila 2.5).(57) El período de teratogénesis se correlaciona con picos en la reprogramación epigénética que básicamente ocurren durante la gametogénesis y período preimplantación para establecerse en su totalidad en etapa de blastocisto. El etanol interfiere con el metabolismo de un solo carbono, metilación del DNA, modificaciones de histonas y en los RNA no codificantes. (58)

En un estudio en el que se analizó por imagen los cerebros de niños y adultos con antecedentes de exposición prenatal a alcohol, se reporto MiC además desplazamiento del cuerpo calloso, aumento en la densidad de la materia gris en ambos hemisferios, asimetría en la materia gris de los lóbulos temporales(59).

6.3.3. TABAQUISMO DURANTE EL EMBARAZO Y MICROCEFALIA El consumo de tabaco en países en vía de desarrollo ha ido en aumento desde 1970, mientras que se ha mantenido estable o ha disminuido en países desarrollados. Por lo tanto la prevalencia de tabaquismo durante el embarazo varía según el país. En EUA se estima que el 11% de las mujeres embarazadas fuman. (60) Argentina y Uruguay son los países con las mayores proporciones de mujeres fumadoras con un rango de 26-33%. (61) En México se estima que el 8% de las mujeres embarazadas fuman o están expuestas al humo del tabaco. (62) En Suecia se estima que el 25% de las mujeres embarazadas fuman y el 1% de estos productos presentará alguna malformación congénita. El tabaquismo durante el embarazo se ha asociado a parto

pretérmino y bajo peso al nacer, bajo peso para la edad gestacional, MiC, perímetro cefálico pequeño para la edad gestacional, Apgar bajo a los 5 minutos, aborto y mortinato. (63) El retraso del crecimiento intrauterino puede ser atribuido a varios factores incluyendo las propiedades vasoconstrictoras de la nicotina, elevación de los niveles de carboxihemoglobina y de catecolaminas, hipoxia tisular fetal, reducción de la liberación de elementos nutricionales fetales, elevación de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea fetal. Otro defecto reportado es el menor volumen pulmonar al nacimiento. Durante el tercer trimestre la nicotina disminuye la tasa cardíaca y reduce los movimientos fetales. Ambos signos pueden ser consecuencia de la hipoxia fetal. Debido a esto se han implementado programas específicos que promueven la prevención e informan sobre el tabaquismo durante el embarazo, sin embargo solo el 30-50% de las madres fumadoras interrumpen el uso del tabaco durante el embarazo. (64)

6.3.4. DROGAS ASOCIADAS A MICROCEFALIA. En EUA se estima que el 3% de las mujeres embarazadas ingieren medicamentos y suplementos que son teratógenos para el producto.

6.3.5. ANTICONVULSIVANTES DURANTE EL EMBARAZO. El uso de fármacos anticonvulsivantes (AC) durante el embarazo es causa común de MCM. El riesgo se incrementa dos veces más que en la población general para presentar malformaciones mayores. Otros trabajos reportan un riesgo de 4-9% de presentar MCM (65). Estas incluyen DTN, hendiduras orofaciales, alteraciones digitales, retraso en el crecimiento, retraso en el desarrollo, MC o embriofetopatía por anticonvulsivantes (EFAC). Estos defectos son dependientes de dosis y el tratamiento con monoterapia o la combinación de estos. Se estima que en EUA y el Reino Unido 1 en 200 a 1 en 250 de las mujeres embarazadas ingieren AC (0.4-0.5%), para prevenir crisis convulsivas principalmente, ya que también estos fármacos se utilizan en el tratamiento de trastorno bipolar, o migraña. El período de mayor susceptibilidad es el período de la organogénesis, día 18-60 después de la concepción, sin embargo el cerebro es susceptible durante todo el embarazo. La prevalencia general al nacimiento de MCM en madres que tomaron fenitoína, ácido válproico o fenobarbital es del 6-12%. (66) Sin embargo

se ha reportado un riesgo del 8.2% para la carbamazepina, 1.0% lamotrigina, fenitoína 10.7% y ácido válproico 20.3% para presentar MCM. Siendo el ácido válproico el AC más teratogénico. (67) El mecanismo por el cual los AC tienen efectos neurotóxicos aun se desconocen. En modelos animales se ha observado que la exposición embrionaria a AC causa inhibición de los canales de sodio voltaje dependiente, potencia a los inhibidores GABAérgicos y bloquea la excitación neuronal vía glutamato en las neuronas en desarrollo provocando apoptosis del cerebro en desarrollo. (68) Dentro de los AC el uso de ácido válproico reporta una mayor asociación a espina bífida (OR= 12.7, IC 95% 7.7-20.7), defectos del septo atrial (OR= 2.5 IC 95% 2.9-8.1), paladar hendido (OR= 5.2 IC95% 2.8-9.9), hipospadias (OR 4.8 IC 95% 2.9-8.1), polidactilia (OR 2.2 IC 1-4.5), craniosinostosis (OR= 6.8 IC 95% 1.8-18.8) (69) No existen criterios diagnósticos para el EFAC y existe sobre posición entre la características clínicas y las MCM provocadas por los distintos AC por lo que se engloban en EFAC.

6.3.6. ANTIHIPERTENSIVOS DURANTE EL EMBARAZO La presión sanguínea materna se modifica fisiológicamente durante el embarazo, durante las primeras semanas la tensión sanguínea (TS) baja para posteriormente subir gradualmente. Factores ambientales y fisiológicos pueden provocar hipertensión arterial (HTA) durante el embarazo. La HTA durante el embarazo es común, 1 de 10 mujeres embarazadas presentará HTA en algún punto de la gestación, la preeclampsia complica el 2-8% de las gestaciones. Por lo tanto el rol de los Antihipertensivos (AH) es crucial. (70) El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se ha asociado a un aumento el riesgo de presentar MCM (OR= 2.71 IC 95% 1.72-4.27) en comparación con madres no expuestas a AH. (2) Sin embargo el riesgo exacto para MiC se desconoce.(71)

6.4. FACTORES FÍSICOS

6.4.1. FIEBRE DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO Existen pocos estudios de investigación sobre el efecto de la fiebre en el feto. Una de las razones es que no es posible realizar un estudio en el que se exponga a una mujer embarazada al calor y dar seguimiento unos meses después. Por lo tanto los datos que existen son resultado de estudios en modelos animales. (72) Otra razón es que es complicado separar la causa de la fiebre (agentes infecciosos) de la fiebre por sí sola. La mayoría de los estudios son inconclusos debido a una muestra insuficiente. En un meta-análisis realizado por Myla y colaboradores se estudio la evidencia disponible sobre los efectos teratogénicos de la fiebre durante el embarazo, en este meta-análisis se estudiaron 1,719 casos. El riesgo para DTN fue de RM=0.92 (IC 95% 1.61-2.29) este fue el resultado de la inclusión de 15 estudios, cuando se analizaron

de manera individual en 9 estudios de casos y controles el riesgo para DTN fue de $RM= 1.93$ (IC 95% 1.30-2.92). En este estudio concluyen que la hipertermia durante el embarazo se asocia a DTN y probablemente sea teratógeno. (73) En este y otros estudios la causa más frecuente de fiebre fue la infección por influenza, resfriado común y sus complicaciones como amigdalitis y herpes orofacial, $RM=2.3$ (1.8-2.9), el riesgo de MCM se redujo con el uso de antipiréticos $RM=1.6$ (IC 95% 0.9-2.9). (74) Sin embargo la conclusión en la mayoría de los estudios es que los datos no son concluyentes y se necesitan investigaciones posteriores.

6.5. FACTORES DE RIESGO REPRODUCTIVOS

6.5.1. EDAD MATERNA. En la literatura se ha reportado repetidamente la asociación entre diversas malformaciones congénitas y la edad materna en los extremos de la vida reproductiva, considerando como grupo de mayor riesgo a las madres menores de 19 años y mayores de 35 años de edad. En madres menores de 19 años puede relacionarse especialmente a MC producidas por disrupción, además de ser factor de riesgo para bajo peso de nacimiento y prematuridad, esto en relación a hábitos alimenticios no sanos, el uso alcohol y drogas. (75-76) Por otra parte en madres mayores de 35 años el riesgo de tener un hijo con malformaciones congénitas, especialmente anomalías de origen cromosómico es considerablemente mayor. En la búsqueda bibliográfica realizada para el presente trabajo se identificaron varios estudios al respecto. En uno de ellos se analizó la prevalencia de diversas malformaciones en relación con la edad de los progenitores, no se encontró asociación estadísticamente significativa. (77) Sin embargo en un estudio de casos y controles, se observó la edad materna de 13-19 años confería un riesgo para tener un producto con MiC $OR= 1.5$ (IC 95% 1.1-2.0) y la edad materna de 35-44 años era un factor de riesgo para MiC con otras malformaciones $OR= 1.7$ (1.2-2.5), y en MiC Aislada $OR= 1.8$ (0.9-3.4). (22)

6.5.2. EDAD PATERNA. En la literatura médica también se ha demostrado que existe asociación entre edad paterna avanzada y diversas malformaciones congénitas, principalmente alteraciones génicas como en el caso de síndrome de Apert, acrodroplasia, osteogénesis imperfecta y síndrome de Marfán, esto parece estar en relación con la gran cantidad de divisiones que ocurren en las células germinales durante la espermatogénesis. Esta asociación no se ha observado en MiC (75-77)

6.5.3. CONSANGUINIDAD. El papel de la consanguinidad en la etiología de las MCM es bien conocido, especialmente en aquellas con modo de herencia autosómica recesiva. Esta asociación se ha

identificado en poblaciones donde las uniones consanguíneas son comunes, como parte cultural. Por ejemplo en comunidades de Arabia, Turquía, Irán e Israel.(78) El riesgo es mayor mientras más cercano es el parentesco. En un estudio realizado en una comunidad de Jerusalén, se estudiaron 561 RN de los cuales 253 (45%) fueron producto de matrimonios consanguíneos, la incidencia de MCM fue de 8.7% en primos hermanos, comparado con el 2.6% de matrimonios no consanguíneos. (79) En otro estudio realizado en la Republica de Irán se analizó de manera prospectiva a 3529 neonatos por un año, 109 presentaron malformaciones congénitas (3.09/1000). La tasa de malformaciones congénitas fue de 2.0% en neonatos producto de matrimonios no consanguíneo contra 7.0% de malformados producto de matrimonios consanguíneos. Las malformaciones más comunes reportados afectaban el sistema genitourinario (32.1%), musculo esquelético (22.0%) y cardiovascular (14.7%) (80). Por otra parte la incidencia de enfermedades autosómicas recesivas es mayor entre matrimonios consanguíneos, por ejemplo la talasemia, anemia de células falciformes y la deficiencia de glucosa 6 fosfato, dentro de estas enfermedades se incluye la MiC autosómica recesiva.(81) Teebi menciona que una gran cantidad de nuevos síndromes y sus variantes se han descrito en la población de Kuwait y esto es resultado de matrimonios consanguíneos. (82)

6.5.4. PERÍODO INTERGENESICO El período intergenésico (PI) se define como el tiempo que transcurre entre la fecha del último parto y la fecha de última regla de la siguiente gesta (83). Algunos estudios demuestran que un PI corto (menor o igual de 6 meses) o prolongado confiere mayor riesgo para presentar diversas MC como los DTN. En el estudio de Todoroff se analizó el riesgo para tener un producto con DTN en madres con un aborto espontáneo previo, terminación electiva del embarazo o PI menor o igual a 6 meses, en este se observó un mayor riesgo para tener un producto con DTN, RM =1.5 (IC 95% 0.93-2.4) en madres con un PI menor a 6 meses en comparación con aquellas que tenían más de 12 meses de PI. (84) Sin embargo no hay estudios en los que se haya analizado la asociación entre PI y MiC.

6.5.5. GEMELARIDAD En algunos estudios ha quedado demostrado que la incidencia de MC entre gemelos es significativamente mayor que en gestas con un solo producto. (85-86) Los estudios de MC en gemelos facilita el estudio de manera separada entre los factores hereditarios y ambientales de las MC ya que comparten el mismo ambiente uterino permite conocer el componente hereditario con estudios de concordancia. Los gemelos monocigotos (30%) son idénticos genéticamente, los

gemelos dicigotos (70%) originados de dos óvulos diferentes son como cualquier hermano. (87) En un estudio realizado por Sípek en que se analizó la incidencia de MC entre embarazos con un solo producto y embarazos gemelares se observó una incidencia de MC de 436.03/10,000 vs 598.38/10,000 en partos gemelares. La incidencia de MC en SNC fue de 9.45/10,000 vs 17.20/10,000 en gemelos, todas las incidencias comparadas de las distintas MC fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$) (88) Se han descrito casos de MiC congénita no síndromica secundaria a disrupción vascular en embarazos múltiples. Se sabe por sentido común que los fetos producto de embarazos múltiples son más pequeños como consecuencia de compartir el espacio de la cavidad uterina dos o más fetos y rebasar la capacidad continente del órgano reproductor femenino, esto puede condicionar la disrupción vascular y dar lugar a MC. (89)

6.5.6. CAMBIO DE PATERNIDAD El cambio en la paternidad (CP) durante la edad reproductiva de una mujer es un evento común en países en desarrollo. El CP puede tener tres efectos potenciales en la reproducción y en la evolución perinatal. Estos incluyen: 1) restablecimiento de la adaptación materna y tolerancia inmune de los antígenos paternos nuevos, 2) distribución genética entre la nueva pareja y 3) cambio del entorno y comportamiento social. En cuanto a CP y las MC es bien conocida la asociación que existe entre los factores genéticos y las MC, por ejemplo un feto que porta dos copias de la variante T de la enzima 6,12-metilentetrahidrofoloreductasa (C677T, genotipo TT) tiene un mayor riesgo de presentar DTN. Por lo tanto es posible que si una mujer que tiene un producto con una MC, el CP reduzca el riesgo de recurrencia de la misma MC. (90) Sin embargo esta reducción no se ha observado para distintas MC. (91) Por otra parte se ha observado que el CP aumenta el riesgo de diversas MC como la gastrosquisis en la que factores inmunes son parte importante de la patogénesis, confiriendo mayor riesgo para presentar esta MC. (91). Actualmente no se ha realizado estudios que investiguen la asociación entre CP y MiC.

6.5.7. ESCOLARIDAD Y NIVEL SOCIOECONÓMICO Ambas variables están íntimamente relacionadas ya que en nivel educativo puede predecir el nivel socioeconómico alcanzado. En un estudio realizado por Stoler-Poria, se observó que los casos con MiC tenía menos años de estudio (13.8+/- 1.5) vs los controles (16.9+/- 2.7) $P = < 0.05$.

En otro estudio de casos y controles en que se analizó la escolaridad se observó que las madres con menos de 13 años de educación formal tienen un mayor riesgo de tener un producto con MiC asilada, RM:1.8 (IC 95% 1.1-3.0) y MiC con otras malformaciones 1.4 (IC 95% 1.1-1.9). (22)

6.6. ENFERMEDADES MATERNAS DURANTE EL EMBARAZO

6.6.1. DESNUTRICIÓN Y OBESIDAD DURANTE EL EMBARAZO. El embarazo constituye una de las etapas de mayor vulnerabilidad nutricional en la vida de la mujer. Existe importante actividad anabólica que determina el aumento de las necesidades nutricionales con relación al período preconcepcional. La desnutrición materna pregestacional o durante el embarazo se asocia un mayor riesgo de morbi-mortalidad infantil y MC especialmente DTN por deficiencia de ácido fólico. El riesgo relativo de RCIU es 70% mayor en gestantes de bajo peso con relación a gestantes de peso normal. A mayor grado de déficit nutricional materno mayor es el riesgo de desnutrición intrauterina. El peso al nacer menor a 3000 g repercute también negativamente en el crecimiento y desarrollo las primeras etapas de la vida con mayor riesgo de desnutrición y mortalidad infantil. En un estudio realizado en la Ciudad de México en 1998 se determinó que el 12.9% de las mujeres que habitan en la zona metropolitana en edad fértil son desnutridas. (92) En un estudio realizado por Christoph Korenke, se analizó la deficiencia de Vit B 12 en madres embarazadas, en el que se observó que síntomas neurológicos como regresión en el desarrollo, MiC, desordenes adquiridos del movimiento, temblor, convulsiones y una combinación de anemia megaloblástica y falla en el desarrollo psicomotor son secundarios a deficiencia de Vit B12 durante el embarazo, la cual el feto obtiene a través de la madre. En otro estudio se observó que la inadecuada ganancia de peso durante el embarazo confería un aumento en el riesgo para tener un producto con MiC aislada OR=1.5 (IC 95% 1.0-2.2) y de MiC con otras malformaciones OR= 1.4 (1.1-1.9).(93)

La obesidad también aumenta el riesgo de MC mayores en especial los DTN. Estudios epidemiológicos que han controlado el efecto de otros factores de riesgo indican un riesgo relativo 40-60% mayor con un IMC sobre 25. Estudios de caso-control apoyan estos hallazgos y sugieren un riesgo de la misma magnitud. Ello ha llevado sugerir que las mujeres obesas requieren una cantidad mayor de ácido fólico. Sin embargo estudio en los que las mujeres tiene IMC entre 29.1-66.6 Kg/M² no se ha observado una asociación significativa con MiC aislada o con otras malformaciones. (93)

6.6.2. DIABETES GESTACIONAL. La diabetes mellitus (DM) afecta del 3-10% de las mujeres embarazadas, y se reporta una frecuencia de malformaciones congénitas en un 5.5-10%. Estos defectos contribuyen en un 40% en la mortalidad neonatal.(94) Esta es una enfermedad con riesgo conocido para varios defectos congénitos, especialmente SNC, que tiene una prevalencia diez veces mayor en madres

diabéticas en comparación con hijos de madres no diabéticas, entre las MC se encuentra el síndrome de regresión caudal, anencefalia, MiC, holoprosencefalia y DTN. Las malformaciones cardíacas se asocian a diabetes materna cinco veces más que en los hijos de madres no diabéticas.(95) El proceso embriológico que lleva a la formación de las malformaciones congénitas probablemente ocurra entre la sexta y octava semana de gestación. Según modelos experimentales la hiperglucemia, cetonas y radicales libres están involucrados en la génesis de las malformaciones congénitas. (96) El control glucémico juega un papel crucial ya que este puede reducir las MC. Debido al mayor riesgo de MC es indispensable realizar estudios bioquímicos y ultrasonográficos así como una evaluación detallada de las estructuras cardíacas en mujeres con (DM). En cuanto al tratamiento de la DM durante el embarazo las sulfonilureas no se han asociado a malformaciones congénitas en hijos de madres sin embargo las biguanidas sí se han asociado a MC, en general el uso de hipoglucemiantes orales no se recomienda durante el embarazo. Es importante una dieta rica en ácido fólico así como suplemento de ácido fólico con 4 a 5mg diarios antes de la concepción y durante las primeras 12 semanas de gestación. (97)

Riesgo relativo de malformación congénita en hijos de madres diabéticas

| Malformación | Riesgo relativo |
|---|------------------------|
| Regresión caudal | 211 |
| Situs inverso | 42 |
| Artrogriposis | 28 |
| Alteraciones espinales y vertebrales | 23 |
| Uretero duplicado | 23 |
| Genitales ambiguos | 11 |
| Microcefalia | 10 |
| Hidronefrosis | 7 |
| Anencefalia | 6 |
| Agnesia renal bilateral | 5 |

Oxford Desk Reference Clinical Genetics (2003)

6.6.3. EPILEPSIA La epilepsia afecta a una de cada trescientas mujeres en edad reproductiva. El riesgo para malformaciones es moderado, la más frecuente es MiC. No está claro si es la enfermedad o los medicamentos con los que se trata, los responsables de las anomalías del hijo, por lo que se debe tener cuidado al elegir el tratamiento (68)

6.6.4. FENILCETONURIA La fenilcetonuria es un error innato del metabolismo de la fenilalanina con herencia autosómica recesiva, es causada por una deficiencia en la fenilalanina hidroxilasa que es codificada en el gen *PAH*. Debido a que actualmente existe un tratamiento más efectivo para esta enfermedad más mujeres sobreviven a la niñez y alcanzan la edad reproductiva. La fenilcetonuria no tratada se asocia a un cuadro clínico con alteraciones fenotípicas que influyen retraso en el crecimiento, convulsiones, retraso en el desarrollo global y retraso mental. El síndrome de fenilcetonuria materno es causado por niveles elevados de fenilalanina durante el embarazo y se presenta con malformaciones fetales graves especialmente MiC, malformaciones cardíacas y retraso mental. (98) En un estudio realizado en la Universidad de Texas en el que se estudiaron 572 embarazos en 382 mujeres se encontró microcefalia en 137 (33%) de los hijos, además de cardiopatía congénita en 32 (7.7%). (99) Cifras similares se han reportado en otros estudios con microcefalia en 27% y cardiopatía congénita (7%).(100) Mujeres tratadas preconcepción con restricción de fenilalanina en la dieta tiene hijos sin MC, de ahí la importancia de mantener niveles óptimos de fenilalanina.(99-101) Frecuencia de aborto espontáneo y alteraciones en hijos de madres con fenilcetonuria sin tratar (fenilalanina en sangre >1200 µmol/L (101)

Tabla 1.7 Manifestaciones en productos de madres con fenilcetonuria

| Complicación | Frecuencia (%) de embarazos afectados | Frecuencia (%) en la población general |
|--|---------------------------------------|--|
| Aborto espontáneo | 24 | 20 |
| Retraso mental | 92 | 5 |
| Microcefalia | 73 | 4.8 |
| Cardiopatía congénita | 12 | 0.8 |
| Retraso en el crecimiento intrauterino | 40 | 9.6 |

Referencia 103

6.6.5. COMPLICACIONES QUIRURGICAS. En un estudio realizado por Nándor Ács, se estudio la asociación entre apendicitis tratada con apendicectomía durante el embarazo y MiC. En este estudio se presentan dos casos con MiC primaria en los que las madres presentaron un episodio de apendicitis una de ellas a las 14ª SDG y se le realizó la intervención quirúrgica hasta la 30ª SDG. En el otro caso a la madre se le diagnostico apendicitis a las 16ª SDG y se le realizó la intervención quirúrgica a las 24ª SDG. En este estudio concluyen que el período crítico para el desarrollo de MiC primaria es entre la 10ª -20ª SDG, por lo tanto no se puede excluir totalmente que los agentes microbianos e

inflamatorios producidos por la apendicitis en estas mujeres provocara MiC primaria en sus productos.(102)

7.1 MICROCEFALIA AISLADA SÍNDROMICA. La MiC aislada síndromica o microcefalia primaria hereditaria (MCPH) es una condición en la que el crecimiento del cerebro fetal se reduce de manera importante, con una arquitectura normal del cerebro y sin alteraciones en otros sistemas. Los genes que participan en la neurogenesis son la causa que determina la MCPH. La MCPH puede ser causada por la mutación homocigota en al menos 8 genes de los cuales solo 5 se han identificado. Mutaciones que condicionan la pérdida de función en estos genes asociados reduce el tamaño del cerebro en aproximadamente 2/3 de su volumen normal sin producir alteraciones en la organización del cerebro. (102)

Tabla 1.8 Incidencia de microcefalia primaria hereditaria (MCPH autosómica recesiva y etnicidad)

| MCPH | Gen | LOCI | INCIDENCIA ^a | POBLACIÓN ^b |
|--------------------|----------------------|---------|-------------------------|------------------------|
| MCPH1 | <i>Microcephalin</i> | 8p23.1 | 4% | Norte de Pakistan |
| MCPH2 | No identificado | 19q13 | 10% | Norte de Pakistan |
| MCPH3 | <i>CDK5RAP2</i> | 9q34 | 4% | Norte de Pakistan |
| MCPH4 | No identificado | 15q14 | No determinada | Moroccan |
| MCPH5 | <i>ASPM</i> | 1q31.3 | 50% | Norte de Pakistan |
| MCPH6 | <i>CENPJ</i> | 13q12.2 | No determinada | Brasil |
| MCPH7 | <i>STIL</i> | 15p | 2% | India |
| Desconocido | | | 30% | Norte de Pakistan |

^a Incidencia en población Pakistani

^b Etnia donde se han reportado individuos afectados

Current Opinion in Neurobiology 2004, 14:112–117

Los genes involucrados comparte una función en común, la codificación para proteínas que forman el centrosoma, condensación cromosómica, uso mitótico, microtúbulos y reparación del ADN por rupturas del doble cadena (RDC) resaltando la importancia de la mitosis a durante en la neurogenesis. (103)

El PC en la MCPH generalmente se ubica entre la -4 a -12 DE, con una arquitectura cortical normal lo que sugiere que la MiC es consecuencia de una reducción en el número ya sea de divisiones de las células neuroprogenitoras o un incremento de la apoptosis durante la neurogenesis. (104) Este PC no varía a lo largo de la vida sino que se mantiene en la misma DE durante el crecimiento. A diferencia de la MiC secundaria en que la MiC es progresiva y el PC no incrementa con el crecimiento, sin embargo el peso y talla si.

Los criterios diagnósticos de la MCPH son:

- i) MiC congénita con un PC < 3 DE por debajo de la media corregido por edad y sexo.
- ii) Retraso mental sin otras manifestaciones neurológicas como espasticidad o deterioro cognitivo.
- iii) Peso y talla normal, fenotipo, análisis cromosómico y estudios de imagen sin alteraciones. Excepto para pacientes con mutaciones en *MCPH1* en los que puede encontrarse talla baja y heterotopias periventriculares por RM de cráneo (103,104, 27)

Los pacientes con MCPH presentan retraso mental de leve a grave sin otras manifestaciones neurológicas. No existe evidencia clínica de diferencia entre las familias con MCPH y los distintos loci involucrados. La resonancia magnética es una herramienta útil en el diagnóstico debido a que se identifica en este estudio de imagen la afección particularmente de los lóbulos frontales de la corteza cerebral. El diagnóstico prenatal es complejo debido a que en el ultrasonido prenatal es posible no observar el crecimiento lento del cerebro hasta finales del segundo trimestre. En algunas familias en las que existe el antecedente de MCPH, el ultrasonido es útil para diagnosticar MiC grave en etapas tempranas permitiendo la interrupción del embarazo.

Tabla 1.9 Media del PC en desviaciones estándar según el tipo de Microcefalia Primaria Hereditaria

| Microcefalia Primaria Hereditaria | Media del PC en DE (rango) |
|-----------------------------------|----------------------------|
| MCPH1 | -8.5 (-7 a -10) |
| MCPH2 | -6.5(-4 a -9) |
| MCPH3 | -7 |
| MCPH5 | -7.5(-4 a -11) |
| MCPH desconocidos | -5.5 (-4 a -9) |

7.2 MICROCEFALIA AISLADA NO SÍNDROMICA. La incidencia de MiC aislada se ha estimado en 1/6,000-10,000 nacimientos, sin embargo es común que se presente en asociación con otras malformaciones. En literatura biomédica se mencionan que la incidencia de MiC aislada es de 1.6-8.5/1,000 en RNV. (105)Descartar una gran gamma de etiologías para determinar que la MiC es aislada y no síndromica (MANS) es complejo. Las causas etiológicas para la MiC asilada no síndromica se desconocen. (106) En un estudio realizado por Leanne Dahlgren en el 2001 en el que se realizo diagnóstico prenatal en búsqueda de MiC aislada y determinar la etiología, se

estudiaron 21 casos, en los que en 12/21 (57%) tuvieron un diagnóstico etiológico definitivo de la MiC, en 6/21 (28%) se realizó un diagnóstico posible, sin embargo en 3/21 (15%) casos no se identificó una etiología específica de la MiC. (107) Otro estudio reportó cifras similares con 18% de casos en los que no se identificó la etiología específica. (108)

7.3 MICROCEFALIA ASOCIADA A OTRAS MALFORMACIONES MAYORES

7.3.1 MICROCEFALIA SÍNDROMICA: En la gran mayoría de los casos la MiC forma parte de otras entidades sindrómicas. La MiC sindrómica se asocia a más de 300 síndromes genéticos, cromosómicos o esporádicos. El 4.6% de los casos con MiC presentarán al menos otra malformación mayor. (109)

Tabla 1.10 Síndrome clínicos relacionados con microcefalia

| SÍNDROME | CARACTERÍSTICAS CLÍNICIAS | GEN Y LOCUS |
|-------------------------------------|---|----------------------------|
| Angelman | Ataxia de base amplia, macrostomia, prognatia, RM de moderado a grave, protrusión lingual. | del 15q11-13 materna (75%) |
| Ataxia Telangiectasia | Ataxia oculomotora, apraxia, telangiectasia oculocutánea, rearreglos del cromosoma 7 | ATM |
| Benzodiacepinas | Puente nasal deprimido, nariz corta, fisuras palpebrales cortas, epicanto, mandíbula pequeña, paladar hendido | Exposición in útero |
| Carbamazepina | Retraso en el crecimiento, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, nariz corta, uñas hipoplásicas, EB, MiC | Exposición in útero |
| Cohen | Obesidad de inicio en la infancia, RM, puente nasal amplio, orejas grandes, distrofia corioretiniana, manos y pies pequeños | COH1, 8q22-23 |
| Cornelia de Lange | RCIU, sinofris, nariz pequeña, narinas antevertidas, filtrum largo y plano, labio superior delgado, defectos radiales, RM grave | NIBPL, 5p13.1 |
| Digito-renal-cerebral | Falanges distales ausentes en manos y pies, displasia quística y otras alteraciones renales. | AR (222760) |
| DOOR | Sordera neurosensorial, oncodistrofia, osteodistrofia con ausencia de falanges distales, RM, elevación de 2-oxoglutarato | AR (220500) |
| Dubowitz | RCIU, talla baja, fisuras palpebrales cortas, ptosis, telecanto, alteraciones palatinas, micrognatia | AR (223370) |
| Drayer | Hipertelorismo, blefarofimosis, pabellones auriculares de baja implantación, braquidactilia, talla baja, RPM | AR |
| Disqueratosis congénita | MiC grave, RM, hipoplasia cerebelar, distrofia ungueal, falla de médula ósea, alteraciones en la pigmentación de la piel | AD, AR, Ligada al X. |
| Diseritropoyesis, microcefalia-RCIU | RCIU, falla en el crecimiento postnatal, disfunción hepática leve a moderada, ictericia neonatal, microcitosis | AR, LXR |
| Eritrodactilia-Sordera | Displasia ectodérmica, eritrodactilia, paladar hendido submucoso, anomalía de Mondini causa de sordera neurosensorial. | AD (220600) |
| Embriofetopatía alcohólica | RCIU, retraso psicomotor, fisuras palpebrales cortas, hipoplasia maxilar, nariz corta, labio superior delgado. | Exposición in utero |
| Embriopatía por tolueno | Alteraciones en el patrón del implantación del cabello, diámetro bitemporal estrecho, ojos profundos, nariz pequeña, micrognatia, uñas pequeñas, hipotonpia, hiperreflexia, MiC. | Exposición en útero. |
| Ellis | Microcefalia, orejas pequeñas, hoyelos preauriculares, fisuras palpebrales cortas, piel redundante en nuca, cardiopatía, defectos en la segmentación pulmonar, agenesia renal unilateral, hidranciafalia. | AR (601355) |
| Elmer | Anomalía de Aenfeld, anomalía de Rieger, embriotoxón posterior, RM moderado, lentigos en | AR |

| | | |
|---|--|----------------------|
| | espalda, habitus marfanoide, | |
| Fanconi | Talla baja, defectos radiales, alteraciones en la pigmentación de la piel, anemia aplásica, leucemia | AR, FANCA-G |
| Filippi | Baja peso al nacimiento, retraso mental grave, frente prominente, sindactilia entre el 3-4 dedo en manos y 2-4 dedo en pies. | AR (272440) |
| Frydman | Talla baja, microcefalia límite, blefarofimosis, ptosis, telacanto, fisuras palpebrales cortas, sindactilia del 2-3 dedo del pie. | AR (210745) |
| German | Reducción de movimientos intrauterino, dolicocefalia, cara larga, fisuras palpebrales antimongoloides, orejas y nariz grandes. | AR |
| Giuffer | Sinostosis radio-cubital, MiC, clinodactilia del 5to dedo, retraso mental leve. | AD |
| Golabi | MiC postnatal, retraso en el crecimiento, cara triangular, epicanto, telecanto, convulsiones, CIA. | LXR |
| Herpes prenatal | 5% del herpes se adquiere en útero, lesiones variables en SNC, MiC, hidrancia. | Exposición en útero |
| Hirschprung-microcefalia-retraso mental | Nariz prominente, ojos grandes profundos, agenesia de cuerpo caloso, retraso en el desarrollo psicomotor, coloboma nasal inferior, MiC | AD, del 2q22-23 |
| HIV infección prenatal | Falla en el crecimiento postnatal, microcefalia secundaria a infección crónica e infección al CNS | Exposición en útero |
| Hidantoína | Nariz pequeña, puente nasal amplio, telecanto, ptosis, RCIU, hipoplasia digital distal, MiC rara vez | Exposición en útero |
| Hipogonadismo-talla baja- obesidad | RM, talla baja, micropene, hipotonía, frente estrecha, desviación cubital de manos, malformaciones menores en dedos- | LXR |
| Hiperfenilanimemia materna | RCIU, retraso mental, cardiopatía congénita, MiC en el 80% de los casos | Exposición en útero |
| Hipertermia | Hipertermia sostenida más de 39° C, MiC en el 10% de los casos, microftalmia, contracturas, micrognatia. | Hipertermia en útero |
| Ippel | Microcefalia postnatal, retraso mental leve a moderado, retinitis pigmentaria de inicio en la infancia, catarata congénita | AR |
| Ives | RCIU, muerte perinatal, contractura o fusión de los huesos de los codos, acortamiento de antebrazo con hueso | AR (251230) |
| Jaffer | Talla baja, retraso en el desarrollo psicomotor, hipertelorismo, mandíbula prominente, paladar alto y arqueado, pectus carinatum, laxitud articular, prolapso mitral, escoliosis | Desconocido |
| Janssen | Higroma quístico, letal, fusión palpebral, hipertelorismo, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, micrognatia, displasia renal, útero bicorneo, clitoromegalia. | AR |
| Johanson Blizzard | Defecto en la piel del cráneo, alas nasales hipoplásicas, | AR (243800) |

| | | |
|---|---|----------------------|
| | microodontia, disfunción pancreática, RCIU, talla baja, malformaciones anorectales, retraso mental leve | |
| Jorgenson | Asimetría facial, blefarofimosis, ptosis, malformaciones menores digitales | Desconocido |
| Kabuki | Retraso psicomotor variable, hipotonía, ptosis, paladar alto y hendido, cardiopatía, almohadillas digitales. | (147920) |
| Kelly | Retraso mental grave, nariz prominente, mandíbula pequeña, acortamiento de 4º y 5º metacarpiano, MiC | AR o LX |
| Langer Giedion | Retraso mental leve a grave, orejas grandes protruyentes, nariz bulbosa con filtrum largo y plano, epíffisis distales conicas, exostosis de huesos largos | del 8q |
| Microcefalia-sodera | Talla baja, retraso mental, sordera, convulsiones, espasticidad, células inmaduras en la corteza cerebral. | LXR |
| Microcefalia, ceguera cortical y polidactilia | Retraso en el crecimiento, infecciones recurrentes, micrognatia, polidactilia postaxial, ceguera cortical, frente prominente, nariz corta | AR (218010) |
| Microcefalia-artrogriposis letal | Polihidramnios y muerte neonatal, frente prominente, ala nasal hipoplásica, hipoplasia tenar | AR |
| Microcefalia-digital-inteligencia normal | Inteligencia normal, fisuras palpebrales cortas, hipoplasia del pulgar variable, pies pequeños, sindactilia interdigital, diastasis entre el 1º y 2º dedo | AD (602585) |
| Microcefalia-inteligencia normal | Talla baja, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, dientes espaciados, paladar alto, sin inmunodeficiencias | AR(251260) |
| Microcefalia retinopatía no pigmentaria | Inicio de la MiC no claro, retraso en el desarrollo psicomotor, nistagmus, discos ópticos pálidos, disminución de la agudeza visual en la infancia | AR |
| Mutchinick-facie característica | Retraso en el crecimiento, braquicefalia, frente huidiza, hipertelorismo, fotofobia, boca amplia, pulgares hiperconvexos. | AR |
| Nijmegen | Alteraciones en el crecimiento, retraso mental leve, frente huidiza, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, manchas café con leche, inmunodeficiencia, rupturas cromosómicas del cromosoma 7 y 14 | AR |
| Okamoto | Microcefalia, hidronefrosis, hipoplasia malar, puente nasal deprimido, paladar hendido, cardiopatía congénita | Desconocido |
| Oto-palato-digital II | Hipoplasia mandibular, paladar hendió, hipoplasia malar, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, ausencia de tibia y carpo. | LXR (311300) |
| Poland y microcefalia | Posible asociación de anomalía de Poland y microcefalia, hipoplasia pectoral | Desconocido |
| Prader Willi | Ojos almendrados, obesidad en la infancia, hipotonía, manos y pies pequeños, talla baja, hipogonadismo | del 15q11-13 paterna |
| Pierre Robin-Proptosis | Dolicocefalia, frente hirsuta, pabellones auriculares rotados hacia atrás. | Desconocido. |

| | | |
|----------------------|--|--|
| Pseudo TORCH | Retraso mental grave, convulsiones, calcificación ganglionar supratentorial, hepatoesplenomegalia, encefalitis, MiC, rash petequial. | AR (251290) |
| Rett | Típicamente afecta a niñas después de un primer año vida normal con un arresto a los 18 meses del PC, espasmos infantiles, hiper/hipoventilación | LXD (312750) |
| Rubéola | RCIU, coriorretinitis, sordera, catarata congénita, microftalmia, estenosis vascular periférica. | Exposición en útero |
| Rubisntein-Taybi | RM, talla baja, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, nariz con punta hacia abajo, pulgares anchos y angulados | CREB, 16p13.3 |
| Seckel | RCIU grave, falla en el crecimiento proporcionada, retraso mental grave, nariz prominente, dislocación de cabeza del radio. | AR (210600) |
| Smith-Lemli-Optiz | Falla en el crecimiento postnatal, retraso mental, frente estrecha, ptosis, epicanto, micrognatia, malformaciones genitales internas, polidactilia postaxial. | AR (270400) <i>DHCR7</i> , 11q12-13 |
| Smith-Magenis | Talla baja, cara amplia y cuadrada, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, ojos profundos, comportamiento autolesivo, mejillas plenas | del 17p11.2 |
| Toxoplasmosis | RCIU, retraso en el crecimiento, hidrocefalia, microcefalia, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis, sordera. | Exposición en útero |
| Varicela | RCIU variable, convulsiones, atrofia cortical, coriorretinitis, alta mortalidad si la infección ocurre entre la 8ª y 20ª SDG | Exposición en útero |
| Velo-cardio-facial | Retrognatia, nariz prominente, paladar hendido, discos ópticos pequeños, talla baja, retraso leve a moderado, cardiopatía congénita, especialmente contotruncales. | del 22q11.2 |
| Vitamina A prenatal | Aborto espontaneo, microtia, microftalmía, anoftalmía, cardiopatía congénita, reducción de extremidades, hipoplasia del timo, hipoplasia mandibular, hidrocefalia | Exposición en útero |
| Warfarina prenatal | Retraso en el crecimiento importante, nariz pequeña con puente nasal deprimido, hipoplasia nasal leve, dedos cortos, MiC y otros defectos del SNC. | Exposición en útero |
| Williams | MiC leve y retraso en el crecimiento, fisuras palpebrales pequeñas, plenitud periorbitaria, narinas antevertidas, estenosis supraavicular aórtica, amigables. | del 7q11.2 |
| Xeroderma Pigmentoso | Hipersensibilidad cutánea y carcinomas tempranos, alteraciones neurológicas progresivas, defectos en la reparación del ADN, alteraciones corneales. | AR (278800) <i>ERCC5</i> 10q11 |

Referencia 111

7.3.2 MICROCEFALIA Y CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS. Existe evidencia en la literatura sobre la asociación entre las cardiopatías congénitas (CC) y la MiC especialmente la coartación de la aorta y la hipoplasia del arco aórtico con microcefalia. El 29% de los pacientes con cardiopatía congénita presentan una o más malformaciones en SNC. (4) De los pacientes con CC el 7% presenta MiC (110) Esta asociación se observó de primera instancia en aquellos pacientes que requerían de cirugía cardiaca debido a la cardiopatía congénita, sin embargo algunos pacientes presentaban MiC antes de la intervención quirúrgica, por lo tanto se ha centrado la atención en esta asociación.(2) En un estudio realizado en Washington-Baltimore se observó aumento en la tasa de MiC con CC.(111) La coexistencia simultánea entre más de una CC y MiC es común. Esto lleva a plantear la pregunta si es que las múltiples malformaciones cardíacas incrementan el riesgo de presentar MiC, actualmente esto se desconoce y existen varias hipótesis. En un estudio retrospectivo realizado por Barbu, se analizó la asociación entre CC y MiC, se observó asociación estadísticamente significativa para MiC y Tetralogía de Fallot (OR=2.6; IC95% 1.1-6.3; P=0.007), coartación de la aorta/hipoplasia del arco aórtico, (RM =2.8%, IC 95% 1.5-5.1; P=<0.001). La MiC se observó con más frecuencia en CC que afectaban el corazón izquierdo (18/118 [15.3%]) vs CC de corazón derecho (7/80 [8.8%]); P=0.2).En otro estudio realizado por A Glusser donde se investigó la asociación entre corazón hipoplásico izquierdo y otras malformaciones se observó que el 27% de los pacientes a los que se les realizó autopsia presentaron microencefalia. (112)Los resultados reportados en este estudio son consistentes con los resultados que se obtienen de estudios fetales con Doppler. Existen cambios hemodinámicos en la circulación fetal cerebral de los casos con CC que se han demostrado

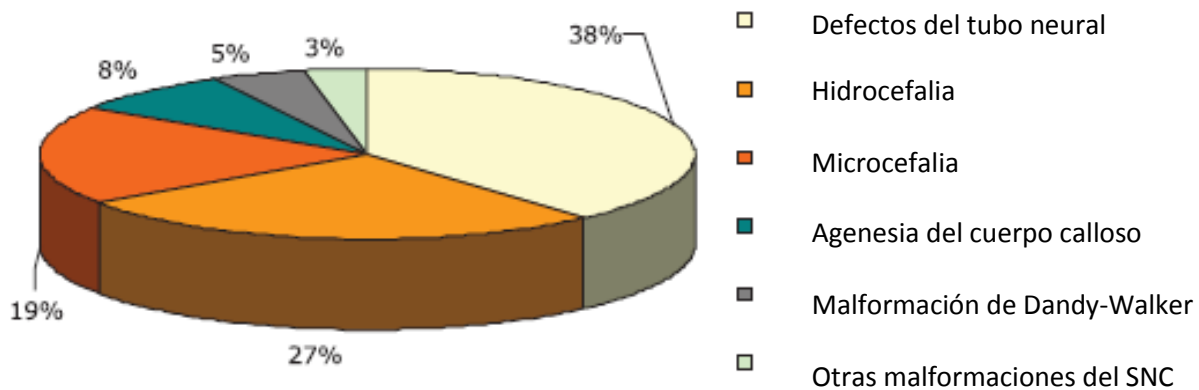
por velocimetría con Doppler. En estos estudios se observa un incremento en el flujo sanguíneo del cráneo y se cree que es debido a la reducción en el aporte de oxígeno, secundario a la mezcla de sangre no oxigenada con oxigenada por la cardiopatía, se hipotetiza que esta es la fisiopatología de la MiC en los pacientes con CC.(113-114)

En el RYEMCE se reportó la asociación entre MiC y CC con un observado de 21 y esperado de 5.94 un RR de 3.5. este dato se obtuvo del ECLAMC en el 2005 de 589,452 nacimientos. (21)

También se ha reportado en el ICBDSR la asociación entre MiC, labio c/s paladar hendido y cardiopatía congénita con un observado de 4 y esperado de 0.1 RR 30.8. (21)

7.3.3 MICROCEFALIA Y OTRAS MALFORMACIONES DEL SNC. Las malformaciones del SNC son la segunda MC más común, los DTN ocupan el primer lugar en frecuencia, luego hidrocefalia y en tercer lugar la microcefalia. (115) Estudios de MiC y la asociación de otras malformaciones en SNC reportan que el 17.8% de los casos de MiC presentan otras MC mayores en SNC, contra un 0.3% de los controles. (22)

Figura 1.11 Frecuencia de malformaciones congénitas del SNC



En el ICBD SR no se reporta la asociación entre MiC y otros defectos del SNC. (20) En un estudio reportado por el ECLAMC se analizaron 12.735 nacimientos de los cuales 37 presentaron alguna malformación del SNC, de estos 20 correspondieron a DTN. 12 casos presentaron MiC y esta se presentó en todos los casos con encefalocele. Sin embargo no se menciona que esta asociación haya sido estadísticamente significativa.(115)

8. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Resulta poco comprensible la ausencia de estudios epidemiológicos sobre MiC en nuestro país, si se considera que la primera causa de MC son las malformaciones del SNC y que la MiC ocupa el tercer lugar dentro de estas malformaciones.

Los trabajos publicados sobre los factores de riesgo asociados a MiC son pocos y algunos no son concluyentes por lo que no se ha podido esclarecer la relación que tienen muchos de ellos con esta malformación.

Aun cuando se han realizado varios estudios respecto la MiC y los posibles factores asociados, la información disponible no es de estudios realizados en población mexicana, esto es de gran importancia debido a que los factores ambientales y culturales son distintos así como las variantes genéticas.

Por otra parte existen factores que han sido estudiados sin demostrar asociación con la MiC como la edad materna y edad paterna avanzada entre otras pero estos datos como se menciona anteriormente no son resultado de estudios en nuestra población, por lo que este estudio sería de gran utilidad para tener estos datos y además para compararse con otras poblaciones.

La MiC se acompaña de retraso mental hasta en el 33% de los casos y en la mayoría de la veces no compromete la vida del RN, por lo que los problemas relacionados a esta malformación, los distintos tipos de discapacidad y el elevado costo de su tratamiento son un problema serio de salud pública.

Por lo tanto conocer los factores de riesgo asociados proporcionaría medidas de prevención y reduciría los costos en el tratamiento.

Conocer la frecuencia y factores de riesgo asociados a MiC será de gran importancia en el área sanitaria nacional. Conocer la prevalencia nos permitirá estimar la magnitud del problema y considerarse prioridad entre los problemas de salud.

La etiología de la MiC es muy amplia y en la mayoría de los casos no es posible determinar con seguridad la causa, por lo que al analizar variables como enfermedades agudas o crónicas en la madre, exposición a factores físicos, biológicos y químicos entre otras aportara información valiosa sobre la posible etiología de la MiC.

8.1 JUSTIFICACIÓN

8.1.1 La MiC representa un problema serio de salud pública, en relación a la incapacidad producto del retraso mental y otras manifestaciones como la epilepsia que presenta un paciente con MiC y la dependencia a sus familiares. Si bien la prevalencia e incidencia varía ampliamente en distintos países, etnias y poblaciones esta entidad involucra la intervención de equipos multidisciplinarios en su seguimiento y tratamiento (pediatra, neurólogo, psiquiatría y genetista) debido a que compromete varias esferas del desarrollo humano-social y fisiológico.

8.1.2. Los estudios en México son escasos y no se enfocan al estudio de la MiC como tal, sino a otras malformaciones relacionadas como los DTN, la mayoría de los datos existentes al respecto están basados en poblaciones extranjeras, sobre todo en la raza caucásica (Europa y Estados Unidos). Por lo que identificar la magnitud, trascendencia y vulnerabilidad así como determinar los factores relacionados en el entorno es fundamental y prioridad para las políticas de intervención en salud pública.

8.1.3. Si bien se han identificado algunos factores de riesgo asociados con la MiC, aun no se conoce en su totalidad los factores que participan en el desarrollo de la MiC. Por lo tanto conocer estos factores de riesgo permitiría entender mejor los mecanismos fisiopatológicos, el complejo causa-efecto y brindar un mejor asesoramiento genético a los progenitores y al

entorno interesado con conocimientos basados en la población mexicana, así como campañas de salud pública a encontrar conclusiones similares en otros estudios similares al presente realizado.

8.2 HIPOTESIS

La presencia de MiC aislada o MiC con otras MC mayores en los recién nacidos vivos mexicanos se asocia a algunos factores de riesgo genéticos, familiares, socio-demográficos, ambientales y reproductivos, los cuales son diferentes a los estudios reportados en otras poblaciones.

8.3. OBJETIVOS

8.3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los posibles factores de riesgo asociados a MiC aislada y MiC con otras malformaciones congénitas mayores, en una muestra de recién nacidos de la población mexicana entre el período de enero del 1978 a diciembre del año 2009.

8.3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer las características epidemiológicas de la MiC aislada y MiC con otras malformaciones mayores en una muestra de recién nacidos vivos mexicanos entre enero de 1978 a diciembre del 2009 como:

- i) Prevalencia de MiC aislada y con otras MC mayores al nacimiento
- ii) Prevalencia por sexo en MiC aislada y MiC con MC mayores
- iii) Variación estacional
- iv) Prevalencia por región
- v) Prevalencia por altitud sobre el nivel del mar
- vi) Tendencia en el tiempo

Determinar las características antropométricas de los casos con los casos con MiC aislada y MiC con MC mayores en una muestra de recién nacidos vivos mexicanos entre enero de 1978 a diciembre del 2009 de las siguientes variables:

- i) Peso
- ii) Talla
- iii) PC
- iv) MiC aislada o acompaña de otras MC mayores

Determinar las características reproductivas de los progenitores de los casos con MiC aislada y MiC con MC mayores en una muestra de recién nacidos vivos mexicanos entre enero de 1978 a diciembre del 2009 de las siguientes variables

- i) Edad materna
- ii) Edad paterna
- iii) Nivel socioeconómico
- iv) Cambio de paternidad

Determinar las características periconcepcionales en las madres de los casos con MiC aislada y MiC con MC mayores en una muestra de recién nacidos vivos mexicanos entre enero de 1978 a diciembre del 2009 de las siguientes variables

- i) Uso de anticonceptivos y si continuo el uso durante la gestación
- ii) Metrorragia durante el primer trimestre
- iii) Exposición a agentes físicos (traumatismos, hipertermia, radiación, etc.) y en que trimestre ocurrió
- iv) Exposición a agentes biológicos

Determinar las características y antecedentes familiares en los casos de MiC aislada y MiC con otras MC mayores entre enero de 1978 a diciembre del 2009 de las siguientes variables:

- i) Consanguinidad
- ii) Otros familiares con MiC aislada o asociado a otras MC
- iii) Otros familiares con otras malformaciones

MALFORMACIÓN CONGÉNITA: toda alteración morfológica externa o clínicamente diagnosticable con un grado de certeza aceptable en los primeros tres días de haberse producido el parto o cesárea de todo RN.

RECIÉN NACIDO MALFORMADO: todo RN vivo o muerto que presente malformaciones externas y/o internas, mayores o menores, detectable durante el tiempo de permanencia del RN en el hospital.

MALFORMACIÓN MENOR: Hallazgo morfológico anormal que no tiene consecuencias médicas o estéticas serias

MALFORMACIÓN MAYOR: anomalía estructural que por las consecuencias fisiológicas o estructurales compromete la vida del individuo, requiriendo tratamiento médico quirúrgico para restituir la salud del paciente.

MALFORMACIÓN AISLADA: recién nacido con una sola malformación congénita mayor.

MALFORMADO MÚLTIPLE: recién nacido con dos o más MC mayores que forman parte de un cuadro en el que no se reconoce un patrón malformativo.

PATRÓN MALFORMATIVO: presencia de distintas MC que en conjunto sugieren una relación patogénica. Incluye síndromes, asociaciones y secuencias.

SÍNDROME: presencia de un patrón de malformaciones conocido, resultado de diversos errores en la morfogénesis teniendo en la mayoría de los casos una misma etiología. Ej: Síndrome de Down.

ASOCIACIÓN: conjunto de malformaciones que describen un patrón reconocido, no considerado como un síndrome pero que tienden a asociarse entre sí con una frecuencia superior de la que se esperaría por azar. Ej: Asociación de CHARGE.

SECUENCIA: grupo de MC que son resultado de una cascada de eventos procedentes de una alteración primaria. Ej: Secuencia de Potter.

MICROCEFALIA: Cráneo congénitamente pequeño, definido como una circunferencia occipito-frontal (COF) 2DE por debajo de las curvas de distribución para edad y sexo. Se excluye MiC asociada a anencefalia o encefalocele. (ICBDSR)

8.5 MÉTODO: Se analizaron las fichas de recolección de datos de recién nacidos del RYVEMCE que contenían el código 7421 (Microcefalia) como única malformación o en relación a otras MC mayores. Se recolectó la información de cada ficha para MiC específicamente el PC y tipo de cráneo, datos epidemiológicos y antropométricos del caso, datos de características reproductivas de sus progenitores, antecedentes familiares y antecedentes de exposición a teratógenos.

8.5.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA: Se analizó la información colectada en la base de datos del RYVEMCE durante el período comprendido entre enero de 1978 a diciembre del 2009. Durante estos 31 años participaron 48 hospitales de distintas entidades federativas.

8.5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Se incluyeron todos aquellos casos con MiC aislada y MiC con otras malformaciones mayores. También se incluyeron los correspondientes RN controles de los casos con MIC aislada y MiC con otras malformaciones mayores.

8.5.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN Se excluyeron a todos los RN muertos con MiC aislada o MiC asociada a otras malformaciones mayores y se excluyeron a los RN no pareados por sexo o lugar de nacimiento.

8.6 ANALISIS ESTADÍSTICO: Para el análisis de la muestra se incluyeron solos RNV y sus respectivos controles.

En el análisis de las variables estudiadas se utilizaron pruebas paramétricas como en el caso de las variables cuantitativas continuas y discretas se utilizaran medidas de tendencia central y la t de student para comparar los promedios de muestras independientes.

Además de utilizar pruebas no paramétricas como Chi cuadrada para las variables cualitativas nominales con medidas de tendencia central, con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Paras las variables independientes se realizó una comparación entre los datos obtenidos entre casos y controles, se calculó la razón de momios (RM), con intervalos de confianza del 95%.

En todas las pruebas se estableció un valor de significancia estadística del 5%.

9.- RESULTADOS

9.1. PREVALENCIA AL NACIMIENTO

Se diagnosticaron 185 recién nacidos vivos con MiC correspondiendo de un total de 1,116,898 nacimientos, dando una prevalencia global de 1.66/10,000 RNV.

De la muestra obtenida, 80 (43.24%) correspondieron a MiC asilada y 105 casos (56.74%) a MiC con otras malformaciones mayores (MCM), dando una prevalencia de 0.72/10,000 RNV para MiC asilada y 0.94/10,000 RNV para MiC con otras MCM respectivamente.

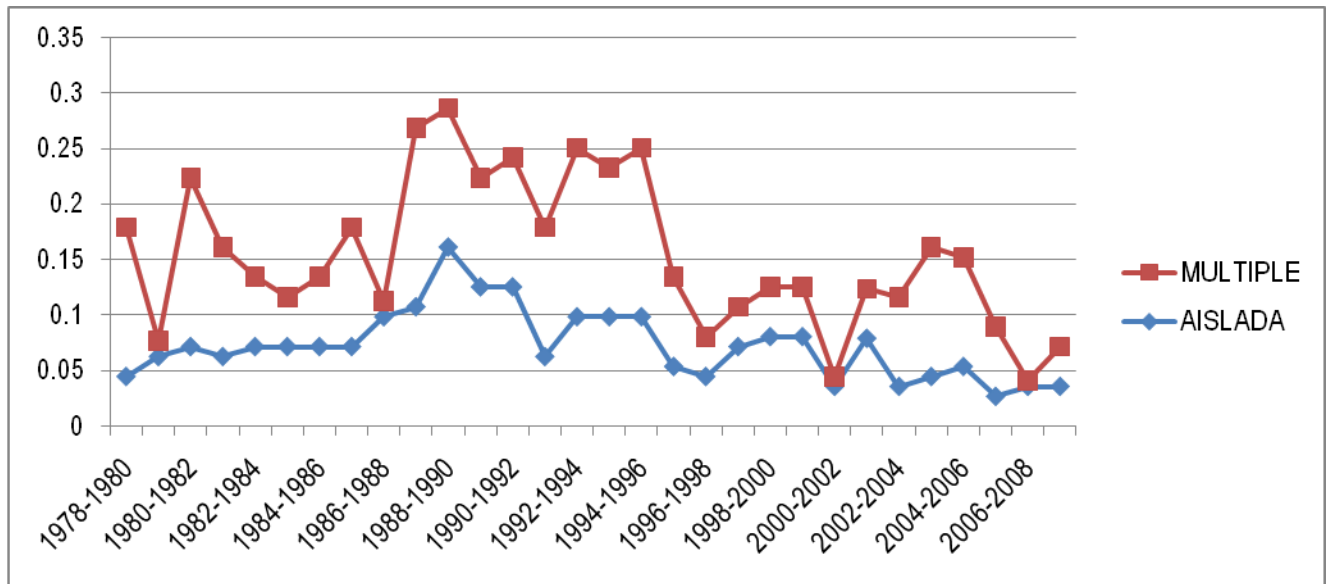
Al comparar el número de nacimientos de cada sexo vs el número de casos de MiC según el sexo se observó que el ser de sexo femenino confería mayor riesgo para presentar MiC RM: 1.49 (IC 95% 1.10-2.02) $P=0.009$. En la tabla 9.1 se describe el número de nacimientos por sexos y las respectivas prevalencias.

TABLA 9.1 PREVALENCIA X 10,000 DE MICROCEFALIA AISLADA Y MULTIPLE AL NACIMIENTO

| NACIMIENTOS | 571134 | | 545578 | | 186 | | 1116898 | |
|--------------|-----------|---------|----------|---------|-----------|---------|---------|---------|
| | MASCULINO | | FEMENINO | | INTERSEXO | | Total | |
| MICROCEFALIA | n | Px10000 | n | Px10000 | n | Px10000 | n | Px10000 |
| AISLADA | 33 | 0.58 | 47 | 0.86 | 0 | 0.00 | 80 | 0.72 |
| MULTIPLE | 42 | 0.74 | 60 | 1.10 | 3 | 161.29 | 105 | 0.94 |
| TOTAL | 75 | 1.31 | 107 | 1.96 | 3 | 161.29 | 185 | 1.66 |

TENDENCIA EN EL TIEMPO.

TABLA 9.2 PREVALENCIA DE MICROCEFALIA POR TRIENIOS MÓVILES



9.2. PREVALENCIA POR SEXO

En cuanto a la frecuencia de MiC aislada por sexo el 58.75% (47/80) correspondió al sexo femenino y el 41.25% (33/80) al sexo masculino. Respecto a la MiC con otras MCM el 57.84% (60/105) correspondió al sexo femenino y el 40.54% (42/105) al sexo masculino, el restante 2.86% (3/105) correspondió a sexo indeterminado. La proporción de sexo M:F para MiC aislada fue de 1:1.42, en el caso de MiC con otras MCM la proporción fue igual 1:1.42. Se observó un mayor número de casos de MiC tanto aislada como con otras MCM en el sexo femenino al compararse con el sexo masculino con una DES con un OR 2.03, (IC 95%= 1.31-3.15, P=0.001) En la tabla 9.3 se describe los casos de MiC por sexo.

TABLA 9.3 MICROCEFALIA POR SEXO

| | MASCULINO | | FEMENINO | | INTERSEXO | | Total | |
|------------------|-----------|-------|----------|-------|-----------|------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| AISLADOS | 33 | 41.25 | 47 | 58.75 | 0 | 0.00 | 80 | 100.00 |
| MÚLTIPLES | 42 | 40.00 | 60 | 57.14 | 3 | 2.86 | 105 | 100.00 |

| | | | | | | | | |
|--------------|----|-------|-----|-------|---|------|-----|--------|
| TOTAL | 75 | 40.54 | 107 | 57.84 | 3 | 1.62 | 185 | 100.00 |
|--------------|----|-------|-----|-------|---|------|-----|--------|

9.3. MEDIDAS ANTROPOMETRICAS

En la variable de medidas antropométricas se analizaron peso, talla y perímetro cefálico, se obtuvieron las medias y se compararon mediante la prueba t de student.

PESO: La media de peso en los casos de MiC aislada fue de 2405gr vs 3098gr de los controles, En cuanto a los casos de MiC con MCM la media de peso fue de 2340gr vs 2992gr de los controles. En la tabla 9.4 se resume la variable de peso. Al comparar el grupo de casos tanto de MiC aislada como de MiC con otras MCM y sus respectivos controles se observó DES $P < 0.0001$

| | TABLA 9.4 | | PESO | |
|------------------------|------------------------|----------------|------------------------|----------------|
| | MiC AISLADA | CONTROL | MiC con MCM | CONTROL |
| NUMERODE CASOS | 80 | 160 | 103 | 208 |
| PROMEDIO +/- DE | 2405±734 | 3098±491 | 2340±588 | 2992±567 |
| MEDIANA | 2450 | 3100 | 2300 | 3000 |
| P25-P75 | 1825-2900 | 2800-3400 | 2000-2700 | 2800-3300 |

TALLA: La media de talla en los casos de MiC aislada fue de 49.39cm vs 49.85cm de los controles. En los casos de MiC con MCM la media de la talla fue de 45.49cm vs 49.33cm de los controles. En la tabla 9.5 se resumen la variable de talla. Al comparar el grupo de casos tanto de MiC aislada como de MiC con otras MCM y sus respectivos controles se observó DES $P < 0.0001$

| TABLA 9.5 | | TALLA | | |
|------------------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|
| | MiC AISLADA | CONTROL | MiC con MCM | CONTROL |
| NUMERODE CASOS | 80 | 157 | 100 | 205 |
| PROMEDIO +/- DE | 46.39±4.59 | 49.85±2.79 | 45.49±4.12 | 49.33±3.26 |
| MEDIANA | 47 | 50 | 46 | 50 |
| P25-P75 | 45-49 | 48.50-51 | 43-48 | 49-51 |

PERIMETRO CEFÁLICO: La media del PC en los de MiC aislada fue de 29.46cm vs 34.20cm de los controles.

En los casos de MiC con MCM se observó que la media fue de 29.17cm vs 34.00cm de los controles. En la tabla 9.6 resume la variable de PC. Al comparar el grupo de casos tanto de MiC aislada como de MiC con otras MCM y sus respectivos controles se observó DES $P < 0.0001$

| TABLA 9.6 | | PERIMETRO CEFÁLICO | | |
|------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|----------------|
| | MiC AISLADA | CONTROL | MiC con MCM | CONTROL |
| NUMERODE CASOS | 80 | 156 | 95 | 199 |
| PROMEDIO +/- DE | 29.46±3.29 | 34.20±1.50 | 29.17±2.82 | 34.12±1.82 |
| MEDIANA | 30 | 34 | 30 | 34 |
| P25-P75 | 28-31 | 33.25-35 | 28-31 | 33-35 |

9.4. EDAD DE LOS PROGENITORES

EDAD MATERNA: En cuanto a edad materna la mayor parte, 27.50% (22/80) de los casos con MiC aislada correspondía a edades entre 20-24 años, igual que en los controles, con una media de 25.53 años para MiC aislada y 24.10 para sus controles. En el caso de MiC con otras MCM el 31.73% (33/105) de los casos correspondía a edades entre 25-29 años a diferencia de los controles, la mayor proporción de las madres tenía edades entre 20-24 años. Con una media de 26.57 años para MiC con otras MCM y 24.80 en los controles. Se observó una tendencia hacia la asociación entre madres mayores de >30 años vs <30 en el caso de MiC aislada con un RM: 0.55 (IC 95% 0.28-1.06) $P=0.053$. Para el resto de grupo etario no se observó asociación. En la tabla 9.7 se describe de manera detallada los porcentajes de cada grupo etario

EDAD PATERNA: La media de edad paterna en los casos de MiC aislada fue de 28.88 años comparado con 27.00 en los controles. En MiC con otras MCM la media fue de 29.75 años vs 28.17 en los respectivos controles. No se observó DES para ninguna de las comparaciones.

TABLA 9.7 FRECUENCIA DE MICROCEFALIA AISLADA, MULTIPLE Y SUS CONTROLES POR QUINQUENIO DE EDAD MATERNA 78-09

| EDAD MATERNA | AISLADO | | CONTROL AISLADO | | MULTIPLE | | CONTROL MULTIPLE | |
|-----------------|---------|--------|--------------------|--------|----------|--------|---------------------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| <20 | 19 | 23.75 | 40 | 25.00 | 16 | 15.38 | 45 | 21.53 |
| 20-24 | 22 | 27.50 | 55 | 34.38 | 27 | 25.96 | 71 | 33.97 |
| 25-29 | 14 | 17.50 | 33 | 20.63 | 33 | 31.73 | 47 | 22.49 |
| 30-34 | 14 | 17.50 | 21 | 13.13 | 8 | 7.69 | 23 | 11.00 |
| 35-39 | 10 | 12.50 | 10 | 6.25 | 16 | 15.38 | 19 | 9.09 |
| 40+ | 1 | 1.25 | 1 | 0.63 | 4 | 3.85 | 4 | 1.91 |
| Total | 80 | 100.00 | 160 | 100.00 | 104 | 100.00 | 209 | 100.00 |

NOTA EN MALFORMADOS MULTIPLES SE PERDIÓ UN CASO PORQUE NO SE TUVO LA EDAD MATERNA.

9.5. NIVEL SOCIECONÓMICO

En la variable de nivel socioeconómico la mayoría de los progenitores de los casos con MiC aislada 53.8% (43/80) tenían nivel socioeconómico (NSE) de 2-3.99 al igual que el grupo control en el que el 49.4% (79/160) tenían el nivel 2-3.99. Respecto a los con casos con MiC y otras MCM también el NSE de 2-3.99 fue el más frecuente 55.2% (52/105) al igual que en el grupo control 55.2% (116/210) en el nivel 2-3.99. En la tabla 9.8. Se observa que ambos grupos comparten porcentajes similares en el NSE 2-3.99.

En esta variable no se encontró DES entre el grupo de MiC aislada y controles con los distintos grupos de NSE, sin embargo en el grupo de MiC con otras MCM comparado con el grupo control se observó que el NSE menor de 2 confiere riesgo para tener un producto con MiC y otras MCM (RM= 4.14, IC 95% 1.47-12.64), $P=0.003$ comparado con sus controles.

TABLA 9.8 NIVEL SOCIO-ECONÓMICO

| | AISLADO | | CONTROL AISLADO | | MULTIPLE | | CONTROL MULTIPLE | |
|---------------|---------|-------|-----------------|-------|----------|-------|------------------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 0-1.99 | 8 | 10.0 | 12 | 7.5 | 13 | 12.4 | 7 | 3.3 |
| 2-3.99 | 43 | 53.8 | 79 | 49.4 | 52 | 49.5 | 116 | 55.2 |
| 4-5.99 | 23 | 28.8 | 62 | 38.8 | 27 | 25.7 | 72 | 34.3 |
| 6-8 | 2 | 2.5 | 7 | 4.4 | 11 | 10.5 | 13 | 6.2 |
| N.E. | 4 | 5.0 | 0 | 0.0 | 2 | 1.9 | 2 | 1.0 |
| TOTAL | 80 | 100.0 | 160 | 100.0 | 105 | 100.0 | 210 | 100.0 |

9.6. PREVALENCIA POR REGIÓN

Al analizar la variabilidad regional se observó una mayor prevalencia de MiC aislada en la región centro (Hidalgo, México, Morelos, Puebla, Querétaro, Tlaxcala y D.F.) con 0.82 casos por 10,000 RN y la menor prevalencia en la región del sur-sureste (Campeche, Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Quintana Roo, Tabasco, Veracruz, Yucatán) con 0.55 casos por 10,000 RN. En la tabla 9.9 se describen los nacimientos por región y la prevalencias, así como los IC 95%.

TABLA 9.9 PREVALENCIA POR 10,000 DE MICROCEFALIA AISLADA Y MULTIPLE POR REGIÓN

| REGIÓN | n | NACIMIENTOS | PX10000 | IC 95% |
|------------------------------|------------|----------------|-------------|------------------|
| MICROCEFALIA AISALDA | | | | |
| CENTRO OCCIDENTE | 17 | 210753 | 0.81 | 0.47-1.29 |
| CENTRO | 38 | 466148 | 0.82 | 0.57-1.19 |
| SUR - SURESTE | 11 | 201121 | 0.55 | 0.27-0.97 |
| NORESTE | 12 | 213528 | 0.56 | 0.29-0.98 |
| NOROESTE | 2 | 25348 | 0.79 | 0.09-2.85 |
| Total | 80 | 1116898 | 0.72 | 0.56-0.89 |
| MICROCEFALIA MULTIPLE | | | | |
| CENTRO OCCIDENTE | 21 | 210753 | 1.00 | 0.61-1.52 |
| CENTRO | 46 | 466148 | 0.99 | 0.72-1.31 |
| SUR - SURESTE | 18 | 201121 | 0.89 | 0.53-1.41 |
| NORESTE | 16 | 213528 | 0.75 | 0.42-1.21 |
| NOROESTE | 4 | 25348 | 1.58 | 0.43-4.04 |
| Total | 105 | 1116898 | 0.94 | 0.77-1.13 |

9.7. PREVALENCIA POR ALTITUD

Se observó mayor prevalencia de nacimiento a altitudes de 1500-1999 metros sobre el nivel del mar en el caso de MiC aislada. E cambios la mayor prevalencia para MiC con MCM se observó a altitudes de 0-499 metros sobre el nivel del mar (SNM).

Se analizó si existía DES en cuanto a las distintas altitudes tanto en MiC aislada como en MiC con otras MCM comparado con controles generales de la base de datos del RYVEMCE debido a que los controles propios de cada caso habían nacido a la misma altitud, sin embargo no se encontró asociación.

Los controles utilizados fueron para una altitud <1499mts, 8362 y para una altitud >1500mt, 12803.

En la tabla 9.10 se describe detalladamente el número de nacimientos por altitud y las prevalencias con sus respectivos IC 95%.

TABLA 9.10 PREVALENCIA POR 10,000 DE MICROCEFALIA AISLADA Y MULTIPLE POR ALTITUD SNM

| ALTITUD | n | NACIMIENTOS | PX10000 | IC 95% |
|-----------------------------------|-----|-------------|---------|-----------|
| MICROCEFALIA AISALDA | | | | |
| 0-499 | 7 | 100778 | 0.69 | 0.27-1.43 |
| 1000-1499 | 16 | 309320 | 0.52 | 0.29-0.84 |
| 1500-1999 | 16 | 188770 | 0.85 | 0.48-1.37 |
| 2000-2499 | 41 | 511970 | 0.80 | 0.57-1.08 |
| Total | 80 | 1116898 | 0.72 | 0.56-0.89 |
| MICROCEFALIA CON OTRAS MMC | | | | |
| 0-499 | 14 | 100778 | 1.39 | 0.76-2.33 |
| 1000-1499 | 21 | 309320 | 0.68 | 0.42-1.03 |
| 1500-1999 | 20 | 188770 | 1.06 | 0.65-1.63 |
| 2000-2499 | 50 | 511970 | 0.98 | 0.72-1.28 |
| Total | 105 | 1116898 | 0.94 | 0.77-1.13 |

MCM: malformaciones congénitas múltiples

9.8 METRORRAGIA

Al analizar la variable de metrorragia en MiC aislada, la mayoría 91.25% (73/80) de la madres no presentaron sangrado durante el embarazo al igual que los controles 91.88% (147/160).

En el caso de MiC con MCM el 89.52% (94/105) vs 90.00% (189/210) de los controles no presentaron sagrado transvaginal, al comparar la frecuencia de los distintos grupos no se obtuvieron DES. En el resto de los trimestres no se observó DES. En la tabla 9.11 Se describe con detalle la frecuencia de metrorragia por trimestre.

TABLA 9.11 FRECUENCIA DE MICROCEFALIA POR PRESENCIA DE METRORRAGIA

| METRORRAGIA | MICROCEFALIA AISLADA | | CONTROLES | | MICROCEFALIA MULTIPLE | | CONTROLES | |
|------------------|----------------------|--------|-----------|--------|-----------------------|--------|-----------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| N.E. | 3 | 3.75 | 0 | 0.00 | 4 | 3.81 | 3 | 1.43 |
| SI | 1 | 1.25 | 8 | 5.00 | 6 | 5.71 | 14 | 6.67 |
| NO | 73 | 91.25 | 147 | 91.88 | 94 | 89.52 | 189 | 90.00 |
| SEGUNDO T | 1 | 1.25 | 2 | 1.25 | 1 | 0.95 | 3 | 1.43 |
| TERCER T | 2 | 2.50 | 3 | 1.88 | 0 | 0.00 | 1 | 0.48 |
| TOTAL | 80 | 100.00 | 160 | 100.00 | 105 | 100.00 | 210 | 100.00 |

T:TRIMESTRE

9.9 PARIDAD

En el grupo de MiC aislada el 48.75% (39/80) correspondió a madres primíparas, mientras que el grupo control 37.50% (60/160) era primíparas. Al comparar a madres primíparas de hijos con MiC vs los controles se observó tendencia a la significancia $RM= 1.62$ (IC 95% 0.90-2.90) $P=0.07$

En el grupo de MiC con otras MCM el 38.10% (40/105) correspondió a primíparas vs 34.76% (73/210) del grupo control. En el caso de madres múltiparas el 61.90% (65/105) correspondió al grupo de casos vs 64.76% (136/210) del grupo control, en un caso de este grupo no se especificó esta información. En ambos grupos no se observó DES. En la tabla 9.12 se describen los porcentajes muy similares entre los grupos de MiC con MCM y el grupo control.

TABLA 9.12 FRECUENCIA DE MICROCEFALIA POR PARIDAD

| PARIDAD | MICROCEFALIA AISLADA | | CONTROLES | | MICROCEFALIA MULTIPLE | | CONTROLES | |
|--------------|----------------------|---------------|------------|---------------|-----------------------|---------------|------------|---------------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| PRIMIPARA | 39 | 48.75 | 60 | 37.50 | 40 | 38.10 | 73 | 34.76 |
| MULTIPARA | 40 | 50.00 | 100 | 62.50 | 65 | 61.90 | 136 | 64.76 |
| N.E. | 1 | 1.25 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.48 |
| TOTAL | 80 | 100.00 | 160 | 100.00 | 105 | 100.00 | 210 | 100.00 |

9.10 CAMBIO DE PATERNIDAD

Para analizar cambio de paternidad (CP) se incluyeron únicamente a madres multíparas. En el caso de MiC aislada el 10% (4/40) vs 13% (13/100) reportaron CP sin DES. En el caso de MiC con MCM se reportó en el 15.38% (10/65) vs 8.82 (12/136), sin DES. Si bien no se observó DES en cada grupo si existe una tendencia a una mayor frecuencia de CP en las madres de hijos con MiC aislada y MCM con RM= 2.16 (IC 95% 0.92-5.01) $P=0.07$. En la tabla 9.13 se menciona la frecuencia de CP.

TABLA 9.13 FRECUENCIA DE CAMBIO DE PATERNIDAD EN MADRES MULTIPARAS

| CAMBIO DE PATERNIDAD | MICROCEFALIA AISLADA | | CONTROLES | | MICROCEFALIA MULTIPLE | | CONTROLES | |
|----------------------|----------------------|--------|-----------|--------|-----------------------|--------|-----------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| NO | 36 | 90.00 | 87 | 87.00 | 55 | 84.62 | 124 | 91.18 |
| SI | 4 | 10.00 | 13 | 13.00 | 10 | 15.38 | 12 | 8.82 |
| TOTAL | 40 | 100.00 | 100 | 100.00 | 65 | 100.00 | 136 | 100.00 |

9.11 USO DE ANTICONCEPTIVOS

La frecuencia de uso de anticonceptivos tanto en MiC aislada como en MiC con otras MCM fue similar como se observa en la tabla..

Por lo que no se observó en nuestra muestra que el uso de anticonceptivos sea factor de riesgo para MiC.

TABLA 9.14 FRECUENCIA DE MICROCEFALIA POR USO DE ANTICONCEPTIVOS

| ANTICONCEPTIVOS | MICROCEFALIA AISLADA | | CONTROLES | | MICROCEFALIA MULTIPLE | | CONTROLES | |
|------------------------|----------------------|---------------|------------|---------------|-----------------------|---------------|------------|---------------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| SIN DATO | 21 | 26.25 | 42 | 26.25 | 31 | 29.52 | 70 | 33.33 |
| N.E. | 2 | 2.50 | 0 | 0.00 | 4 | 3.81 | 4 | 1.90 |
| NO USO | 37 | 46.25 | 74 | 46.25 | 50 | 47.62 | 102 | 48.57 |
| SI USO SIN ESPECIFICAR | 0 | 0.00 | 4 | 2.50 | 1 | 0.95 | 4 | 1.90 |
| ORALES | 8 | 10.00 | 13 | 8.13 | 5 | 4.76 | 9 | 4.29 |
| INYECTABLES | 5 | 6.25 | 8 | 5.00 | 4 | 3.81 | 4 | 1.90 |
| DIU | 5 | 6.25 | 11 | 6.88 | 8 | 7.62 | 13 | 6.19 |
| ORALES + INYECTABLES | 0 | 0.00 | 2 | 1.25 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| ORALES + DIU | 1 | 1.25 | 5 | 3.13 | 2 | 1.90 | 2 | 0.95 |
| INYECTABLES + DIU | 0 | 0.00 | 1 | 0.63 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| O + I + D | 1 | 1.25 | | 0.00 | 0 | 0.00 | 2 | 0.95 |
| TOTAL | 80 | 100.00 | 160 | 100.00 | 105 | 100.00 | 210 | 100.00 |

9.12 CONSANGUINIDAD

Se documentó consanguinidad en los casos de MiC aislada en el 6.25% (5/80) vs el 0% (0/160) en el grupo control, se observó una DES con un RM= ∞ (IC 95% 2.52- ∞) $P=0.003$. De los 5 casos de MiC aislada que refirieron consanguinidad, uno correspondió a primos hermanos, un caso a primos un grado aparte y 3 casos a parentesco de tasa de consanguinidad no especificada (según el código de tasa y tipo de consanguinidad).

En el grupo de MiC con MCM el 2.87% (3/105) informó antecedentes de consanguinidad vs el 0.48% (1/210) en el grupo control, no se encontró DES con un RM= 6.24 (IC 95% 0.54-329.27) $P= 0.20$

Sin embargo al comparar el grupo de MiC en conjunto vs sus controles se obtuvo una RM= 16.67 (IC 95% 2.19-741.96) $P= 0.001$. Los 3 casos de consanguinidad en MiC con MCM correspondieron: un caso a primos hermanos, un caso a primos dos grados aparte y un caso a parentesco de tasa de consanguinidad no especificada.

TABLA 9.15 FRECUENCIA DE CONSANGUINIDAD EN MICROCEFALIA

| CONSANGUINIDAD | MICROCEFALIA AISLADA | | CONTROLES | | MICROCEFALIA MULTIPLE | | CONTROLES | |
|----------------|----------------------|---------------|------------|---------------|-----------------------|---------------|------------|---------------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| N.E. | 4 | 5.00 | 4 | 2.50 | 3 | 2.86 | 3 | 1.42 |
| NO | 71 | 88.75 | 156 | 97.50 | 99 | 94.29 | 206 | 98.10 |
| SI | 5 | 6.25 | 0 | 0.0 | 3 | 2.87 | 1 | 0.48 |
| TOTAL | 80 | 100.00 | 160 | 100.00 | 105 | 100.00 | 210 | 100.00 |

NE: No especificado

9.13 ENFERMEDADES AGUDAS Y MiC AISLADA

En grupo de MiC aislada se compararon las distintas categorías con los respectivos controles sin reportarse en alguno DES. Se reportó exposición a enfermedades agudas en el 26.2% (21/80). En la categoría otra enfermedad o más de una se reporto: IVU en el 3.75% de los casos de MiC aislada (3/80) vs 5.62% (9/160) del grupo control sin DES. Infección de vías respiratorias superiores (IVRS) en el 3.75% (3/80) de los casos con MiC aislada al igual que en grupo control, con (3/80) casos correspondiendo al 1.87%, hipotensión, epigastralgia y epistaxis en una ocasión en MiC aislada. En el grupo control un caso de HAS y dos casos de colecistectomía. En la tabla 9.16 se describen las proporciones de exposición.

TABLA 9.16 FRECUENCIA DE EXPOSICION A ENFERMEDADES AGUDAS EN MIC AISLADA

| | CASO | | CONTROL | |
|---|------|------|---------|-----|
| | n | % | n | % |
| N.E. | 3 | 3.8 | 0 | 0 |
| NINGUNA | 56 | 70 | 120 | 75 |
| INFLUENZA O GRIPE | 5 | 6.3 | 3 | 1.9 |
| OTRA ENFERMEDAD AGUDA O MAS DE UNA | 9 | 11.3 | 16 | 10 |
| CONTACTO CON AGENTE INFECCIOSO | 2 | 2.5 | 2 | 1.3 |
| SEGUNDO TRIMESTRE | 3 | 3.8 | 9 | 5.6 |
| TERCER TRIMESTRE | 2 | 2.5 | 10 | 6.3 |
| Total | 80 | 100 | 160 | 100 |

N.E.: no especificado

ENFERMEDADES AGUDAS Y MiC CON OTRAS MCM

En este grupo se observó que en el 43.8% (46/105) de los casos, las madres padecieron enfermedades agudas vs 25.2% (53/210) el grupo control, al comparar ambos grupos se observó que él no tener exposición a enfermedades agudas es factor protector para MiC con otras MCM, con un RM=2.5 (IC 95% 1.48 – 4.32), $P > 0.001$ ($P = 0.0003$). Se reportó gripe en 10.5% (11/105) en los casos vs 2.9% (6/210); al comparar el grupo que tuvo gripe vs el grupo que no la presentó se observó DES con RM=4.2 (IC 95% 1.36 – 14.24) $P = 0.007$. El grupo de otra enfermedad aguda o más de una correspondió al 13.3% (14/105), y dentro de este grupo se observó: IVRS 3.80% (4/105), IVU 4.76% (5/105), un caso de odontalgia, cefalea, hiperémesis, rash cutáneo, un caso de IVU con faringoamigdalitis cada uno con 0.95% (1/105). En el grupo control el grupo de otra enfermedad aguda o más de una, 1.42% (3/201) correspondieron a amigdalitis, 1.90% (4/210) a vaginitis, IVU 2.3% (5/210), y un caso de pb. Luxación de cadera y un caso de absceso gingival + gripe. Sin DES entre las patologías reportadas en ambos grupos. En la tabla 9.17 se describen las proporciones de exposición a enfermedades agudas.

TABLA 9.17 FRECUENCIA DE EXPOSICION A ENFERMEDADES AGUDAS EN MIC CON OTRAS MCM

| | CASO | | CONTROL | |
|------------------------------------|------------|--------------|------------|------------|
| | n | % | n | % |
| N.E. | 6 | 5.7 | 2 | 1 |
| NINGUNA | 53 | 50.5 | 155 | 73.8 |
| HEPATITIS | 0 | 0.0 | 1 | 0.5 |
| INFLUENZA O GRIPE | 11 | 10.5 | 6 | 2.9 |
| OTRA ENFERMEDAD AGUDA O MAS DE UNA | 14 | 13.3 | 15 | 7.1 |
| CONTACTO CON AGENTE INFECCIOSO | 2 | 1.9 | 2 | 1 |
| SEGUNDO TRIMESTRE | 13 | 12.4 | 16 | 7.6 |
| TERCER TRIMESTRE | 6 | 5.7 | 13 | 6.2 |
| Total | 105 | 100.0 | 210 | 100 |

N.E.: no especificado

9. 14 ENFERMEDADES CRÓNICAS EN MiC AISLADA

Se observó enfermedad crónica en el 7.5% (6/80) de los casos vs 3.12% (5/160) de los controles, no se observó DES. El resto de subgrupos mostraron una frecuencia similar sin DES. Observar tabla 9.18 para observar proporción exposición a enfermedad crónica.

TABLA 9.18 ENFERMEDADES CRÓNICAS Y MiC AISLADA

| | CASO | | CONTROL | |
|---|------|------|---------|------|
| | n | % | n | % |
| N.E. | 3 | 3.8 | 0 | 0 |
| NINGUNA | 70 | 87.5 | 155 | 96.9 |
| ASMA BRONQUIAL | 1 | 1.3 | 0 | 0 |
| DIABETES | 3 | 3.8 | 2 | 1.3 |
| INSUFICIENCIA CARDIACA- ENF CARDIACA CRONICA | 1 | 1.3 | 1 | 0.6 |
| OTRA ENFERMEDAD O MAS DE UNA | 1 | 1.3 | 1 | 0.6 |
| TERCER TRIMESTRE | 1 | 1.3 | 1 | 0.6 |
| Total | 80 | 100 | 160 | 100 |

ENFERMEDADES CRÓNICAS Y MiC CON OTRAS MCM

En el grupo de casos se reportó enfermedad crónica en el 8.57% (9/105) vs 3.33% (7/210) del grupo control, al comparar los grupos se observó tendencia a la significancia con RM= 2.82 (IC 95% 0.90 – 9.10) $P=0.07$.

En el grupo de otras enfermedades o más de una el grupo de casos correspondió a un caso de obesidad mórbida y epilepsia, en el grupo control un caso disnea de medianos esfuerzos, un caso a epilepsia y un caso a hipertensión. En el resto de subgrupos no se observó DES.

TABLA 9.19 ENFERMEDADES CRÓNICAS Y MiC CON OTRAS MCM

| | CASO | | CONTROL | |
|------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | n | % | n | % |
| N.E. | 5 | 4.8 | 3 | 1.4 |
| NINGUNA | 91 | 86.7 | 200 | 95.2 |
| DIABETES | 3 | 2.9 | 1 | 0.5 |
| ENFERMEDAD RENAL CRONICA | 0 | 0 | 1 | 0.5 |
| OTRA ENFERMEDAD O MAS DE UNA | 2 | 1.9 | 3 | 1.4 |
| SEGUNDO TRIMESTRE | 1 | 1 | 1 | 0.5 |
| TERCER TRIMESTRE | 3 | 2.9 | 1 | 0.5 |
| Total | 105 | 100 | 210 | 100 |

9.15 AGENTES FÍSICOS Y MIC AISLADA

En la variable de agentes físicos se observó que el 15.0% (12/80) correspondió al grupo de MiC aislada vs 5.6% (9/210) en el grupo control; al comparar ambos grupos se observó tendencia a la significancia con un RM: 2.39 (IC 95% 0.91-6.28) $P=0.07$. El resto de los grupos no mostró DES.

En ambos grupos, el subgrupo de segundo trimestre y tercer trimestre correspondieron a US obstétrico.

TABLA 9.20 EXPOSICIÓN A AGENTES FÍSICOS EN MIC AISLADA

| | CASO | | CONTROL | |
|--------------------------|-----------|------------|------------|------------|
| | n | % | n | % |
| N.E. | 4 | 5 | 149 | 93.1 |
| NINGUNO | 64 | 80 | 0 | 0 |
| RADIOGRAFIA ABDOMINAL | 1 | 1.3 | 1 | 0.6 |
| RADIOTERAPIA | 1 | 1.3 | 0 | 0 |
| SEGUNDO TRIMESTRE | 3 | 3.8 | 3 | 1.9 |
| TERCER TRIMESTRE | 2 | 2.5 | 6 | 3.8 |
| OTRO FACTOR O MAS DE UNO | 5 | 6.3 | 0 | 0 |
| Total | 80 | 100 | 160 | 100 |

N.E.: no especificado

AGENTES FÍSICOS Y MIC CON OTRAS MCM

En la categoría de agentes físicos y MiC con otras MCM se observó que el 5.71% (6/105) de los casos reportaron contacto con agentes físicos vs 8.57% (18/210) del grupo control sin observarse DES.

En ambos grupos, el subgrupo de segundo y tercer trimestre correspondió a ultrasonidos obstétricos. Sin DES entre los distintos grupos.

TABLA 9.21 EXPOSICIÓN A AGENTES FÍSICOS EN MIC CON OTRAS MCM

| | CASO | | CONTROL | |
|------------------------------------|------|------|---------|------|
| | n | % | n | % |
| N.E. | 5 | 4.8 | 3 | 1.4 |
| NINGUNO | 94 | 89.5 | 188 | 89.5 |
| RADIOGRAFIA DENTAL | 0 | 0 | 2 | 1 |
| RADIOGRAFIA ABDOMINOPELVICA | 0 | 0 | 2 | 1 |
| RADIOTERAPIA | 0 | 0 | 2 | 1 |
| SEGUNDO TRIMESTRE | 3 | 2.9 | 6 | 2.9 |
| TERCER TRIMESTRE | 1 | 1 | 6 | 2.9 |
| OTRO FACTOR O MAS DE UNO | 2 | 1.9 | 1 | 0.5 |
| Total | 105 | 100 | 210 | 100 |

NE: no especificado

9.16 AGENTES QUÍMICOS Y MiC AISLADA

En la categoría de agentes químicos y MiC aislada se presentó enfermedad en el 16.25%(13/80) de los casos vs 20.0% (32/160) sin DES. En el grupo de casos se observó 5 casos exposición a anticonvulsivos (6.1%) y ninguno en el grupo control. En los subgrupos de segundo y tercer trimestre correspondieron a ingesta de multivitaminicos de inicio en el segundo o tercer trimestre.

TABLA 9.22 FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN A AGENTES QUIMICOS Y MIC AISLADA

| | CASO | | CONTROL | |
|-------------------|-----------|--------------|------------|--------------|
| | n | % | n | % |
| N.E | 3 | 3.7 | 2 | 1.3 |
| NINGUNO | 64 | 80.0 | 126 | 78.8 |
| ANTIBIOTICO | 1 | 1.3 | 3 | 1.9 |
| HORMONAS | 0 | 0.0 | 4 | 2.5 |
| ANTIEMETICOS | 0 | 0.0 | 3 | 1.9 |
| TRANQUILIZANTES | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 |
| ANTICONVULSIVOS | 5 | 6.1 | 0 | 0.0 |
| SEGUNDO TRIMESTRE | 3 | 3.8 | 9 | 5.6 |
| TERCER TRIMESTRE | 2 | 2.5 | 12 | 7.5 |
| VITAMINAS | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 |
| Total | 80 | 100.0 | 160 | 100.0 |

MIC CON OTRAS MCM Y AGENTES QUÍMICOS

En el caso de MiC con otras MCM y exposición a agentes químicos se observó que en grupo de casos el 19.04% (20/105) vs el grupo control con 18.09% (38/210) en la cual no se observó DES.

En los casos el grupo de otro factor o más de 5.7% (6/105) de ellos a la ingesta de analgésico (5 aspirina /1 naproxeno), 1 hipoglicemiantes, un caso antihipertensivos, 1 caso la ingesta de más de 2 antibióticos y en un caso prednisona + cloranfenicol.

En el grupo control se reportó un caso en el grupo de otro factor o más de uno y este correspondió a la ingesta de ambroxol. En los controles el grupo de antibióticos 2.3% (5/ 210) correspondieron a ampicilina, 2 casos a antibiótico para IVU no especificado.

TABLA 9.23 EXPOSICIÓN A AGENTS QUIMICOS Y MIC CON OTRAS MCM

| | CASO | | CONTROL | |
|----------------------------------|------|-------|---------|-------|
| | n | % | n | % |
| N.E | 4 | 3.8 | 3 | 1.3 |
| NINGUNO | 81 | 77.1 | 169 | 78.8 |
| ANTIBIOTICO | 0 | 0.0 | 7 | 3.3 |
| HORMONAS | 2 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| ANTIEMETICOS | 0 | 0.0 | 2 | 1.0 |
| TRANQUILIZANTES | 0 | 0.0 | 1 | 0.5 |
| SEGUNDO TRIMESTRE | 3 | 9.5 | 16 | 7.6 |
| TERCER TRIMESTRE | 5 | 4.8 | 12 | 7.5 |
| OTRO FACTOR O MASD DE UNO | 10 | 9.5 | 1 | 0.5 |
| Total | 80 | 100.0 | 160 | 100.0 |

9.17 ESTACIÓN DE CONCEPCIÓN Y MICROCEFALIA

Para analizar esta variable se tomó en cuenta la fecha última regla (FUM) y se compararon con el grupo de controles generales del RYVEMCE, debido a que el control de cada caso, es el siguiente recién nacido sano, por lo tanto no es posible comparar la estación.

En el caso de MiC asilada se obtuvo información del 72.5% (58/80) de los casos, el restante 27.5% no se analizó debido a que no se obtuvo la FUM. En el grupo de MiC con múltiples malformaciones se obtuvo información del 40% (42/105) resto no se encontró el dato en la ficha.

Al comparar las distintas estaciones con el grupo control no se encontraron DES.

TABLA 9.24 ESTACION DE NACIMIENTO Y MICROCEFALIA

| ESTACION | MiC AISLADA | | MiC MULTIPLE | | CONTROLES RYVEMCE | |
|--------------|-------------|------------|--------------|------------|-------------------|------------|
| | n | % | n | % | n | % |
| | PRIMAVERA | 15 | 22.4 | 14 | 26.2 | 4573 |
| VERANO | 18 | 26.8 | 12 | 21.4 | 4466 | 25 |
| OTOÑO | 19 | 28.4 | 19 | 26.2 | 4663 | 26 |
| INVIERNO | 15 | 22.4 | 15 | 26.2 | 4197 | 23.4 |
| TOTAL | 67 | 100 | 60 | 100 | 17899 | 100 |

9.18 ASOCIACIONES PREFERENCIALES

Para determinar las asociaciones preferenciales se comparó el número de casos observados (O) con el número de casos esperados (E). Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de probabilidad de Poisson, tomando como diferencia estadísticamente significativa (ES) un valor $p < 0.05$. En cuanto a los patrones preferenciales se encontraron 17 diadas de las cuales solo 6 ocurrieron en más de una ocasión (Tabla 9.25), y 11 tríadas de las cuales solo 3 ocurrieron en más de una ocasión (Tabla 9.26) todas las anteriores con asociación estadísticamente significativa. Además, 2 tétradas que ocurrieron solo en una ocasión por lo que no se analizaron (2.85%).

TABLA 9.25 PATRONES PREFERENCIALES DE MIC FORMANDO DIADAS

| DIADAS | O | E | O/E | VALOR p |
|-----------------------|-------|-------|-------|-----------|
| MIELOMENINGOCELE | 38.10 | 7.8 | 4.88 | <0.005 |
| LPH | 28.60 | 10.10 | 2.83 | <0.005 |
| MICROFTALMIA | 19.00 | 3.30 | 5.76 | <0.005 |
| PH | 19.00 | 5.30 | 3.58 | <0.005 |
| CIV | 19.00 | 0.70 | 27.14 | <0.005 |
| FISTULA RECTO VAGINAL | 19.00 | 0.91 | 20.88 | <0.005 |

O: observado — E: esperado

TABLA 9.26 PATRONES PREFERENCIALES DE MIC FORMANDO TRIADAS

| TRIADAS | O | E | O/E | VALOR p |
|-----------------------------------|-------|--------------------|-----------|-----------|
| CATARATA+ CARDIOPATIA | 0.019 | 9.7 ⁻⁰⁵ | 194623.63 | <0.005 |
| MIELOMENINGOCELE+ ANO IMPERFORADO | 0.019 | 0.0010 | 17934.06 | <0.005 |
| GENITALES AMBIGUOS+ RMS | 0.019 | 0.0005 | 33329.22 | <0.005 |

RMS: reducción de miembro superior

10. DISCUSIÓN

Las malformaciones del SNC ocupan el segundo lugar en frecuencia de todas las malformaciones congénitas. De estas, la MiC se encuentra en tercer lugar (19%) después de los defectos de cierre del tubo neural (38%) y la hidrocefalia (27%) (22).

La etiología de la MiC es multifactorial, existiendo una determinada predisposición genética en interacción con diversos factores ambientales, los cuales juegan un papel muy importante. En el presente trabajo se analizaron, posibles factores de riesgo asociados a MiC y las prevalencias tanto de MiC aislada o asociada a otras MCM, como por sexo.

Prevalencia al nacimiento: En cuanto a la prevalencia global, (Tabla 9.1), se diagnosticaron 185 recién nacidos vivos con MiC correspondiendo a un total de 1,116,898 nacimientos, dando una prevalencia de 1.66/10,000 RNV, similar a lo reportado en España con 1.83/10,000 RNV. Brasil, Chile y Argentina participan en conjunto en el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) donde se reportó en el período del 2002-2006 una prevalencia de 3.91/10,000 RV.(20) La variación en las prevalencias puede explicarse en medida a la cantidad de RNV estudiados al nacimiento, a los hospitales que participan, al nivel económico del país, es decir entre mayor desarrollo económico mayor acceso a la población a servicios médicos y por lo tanto realizar el diagnóstico al nacimiento.

De la muestra obtenida, 80 (43.24%) correspondieron a MiC aislada y 105 casos (56.74%) a MiC con otras malformaciones mayores (MCM), dando una prevalencia de 0.72/10,000 RNV para MiC aislada y 0.94/10,000 RNV para MiC con otras MCM respectivamente. En cuanto a la MiC aislada las prevalencias pueden variar según la población que se estudia, por ejemplo en la población de Yorkshire en Gran Bretaña la prevalencia es de 1/100,000 mientras que en el Norte de Pakistán es de 1/10,000. (123). Sin embargo estimar la prevalencia de MiC con otras MCM es complejo debido a que esta malformación forma parte de al menos 400 síndromes. (40)

Prevalencia por sexo: Respecto a la frecuencia de MiC aislada por sexo el 58.75% (47/80) correspondió al sexo femenino y el 41.25% (33/80) al sexo masculino (Tabla 9.3). La proporción de sexo M:F para MiC aislada fue de 1:1.42. En relación a MiC asociada a otras MCM la proporción fue igual 1:1.42. Se observó un mayor número de casos de MiC tanto aislada como con otras MCM en el sexo femenino con una DES con un RM: 2.03, (IC 95% 1.31-3.15, $P=0.001$). En un estudio realizado en Hungría por Szabón et al se observó

también una mayor frecuencia de MiC primaria en mujeres vs hombres (8 mujeres: 2 hombres) de 185,486 RN, sin embargo no se observó diferencia significativa, probablemente por el tamaño de la muestra. (23) Otro estudio también realizado en Hungría por Abdel-Salam et al., el 57.8% de los casos correspondía al sexo femenino con MiC aislada, en la discusión de este artículo mencionan que es necesario hacer mas estudio para determinar si fue un resultado por azar o efectivamente la MiC aislada es más frecuente en el sexo femenino. (3) Otro estudio realizado por Mónica Rittler et al., en el que se analizó la razón por sexo de más de 50 malformaciones congénitas no se observó diferencia significativa en cuanto a la razón de sexo y MiC (80 varones vs 125 mujeres) con una proporción de 1.09:1.79 (IC 95% 0.42-0.88), este estudio no separó MiC aislada de MiC asociada a otras MCM (24). Por último en un estudio realizado en Japón por Komai, Kishimoto y Ozaki el 65.03% (93/143) correspondió al sexo masculino y el 34.96% (50/143) correspondió al sexo femenino sin DES (116). Por la heterogeneidad observada en la prevalencia por sexo, es difícil concluir que el sexo del embrión represente un factor de riesgo para MiC.

Medidas antropométricas: Al comparar las categorías de peso, talla y PC entre los grupos de MiC aislada y MiC asociada a otras MCM con sus controles se observó una DES con una $P = <0.0001$. (Tabla 9.4, 9.5 y 9.6). Las medidas antropométricas son un reflejo de estado de salud general del producto por lo que es de esperarse que el peso, talla y claramente el PC se encuentren afectados. Aunque estos parámetros varían según la población que se analice las diferencias son claras. El peso, talla y PC fue menor en los casos de MiC asociada a otras MCM comparado con el grupo de MiC aislada, por ejemplo el peso promedio en MiC aislada fue de 2405 ± 734 comparado con 2340 ± 588 , la talla promedio en MiC aislada fue de 46.39 ± 4.59 comparado con 45.49 ± 4.12 y el PC en MiC aislada fue de 29.46 ± 3.29 comparado con 29.17 ± 2.82 , sin embargo no se observó DES. En el estudio realizado por Abdel-Salam y Czeizel la media de peso en los casos fue de 2,649gr comparado con el grupo control que tenía una media de 3,258gr, en este estudio no se hace distinción entre MiC aislada y MiC asociada a otras MCM ni se analizó talla y PC (3)

Edad de los progenitores: Respecto a la edad materna en nuestro estudio se observó una tendencia inversa a una asociación con edad materna mayor a 30 en el caso de MiC aislada con un RM: 0.55 (IC 95% 0.28-1.06) $P=0.053$ (Tabla 9.7). En un estudio de casos y controles, realizado por Krauss et al., se observó que la edad materna de 13-19 años confería un mayor riesgo para tener un producto con MiC aislada RM: 1.5 (IC 95% 1.1-2.0). (22) En otro estudio realizado en Polonia por Materna-Kiryluk et al., en el que se estudió la relación entre edad materna con distintas malformaciones congénitas analizaron 60 casos con MiC, en esta muestra la edad materna promedio fue de 24 años similar a nuestro trabajo y a esta edad se presentó la mayor

prevalencia de MiC aislada (0.79/10,000), sin reportarse DES. (75) Al igual que en el estudio realizado por Komai, Kishimoto y Ozaki en el que la edad promedio de las madres de la población general fue de 29.70 vs con la edad de las madres con hijo con MiC aislada de 29.65 (116).

La edad paterna promedio en nuestro trabajo fue de 28.88 años en MiC aislada y de 28.17 en MiC con MCM sin encontrarse DES. En el estudio de por Abdel-Salam et al., reportan una edad paterna promedio de 28.9 para MiC aislada igual que en nuestro trabajo. (3) En el estudio de Materna-Kiryluk et al., ya anteriormente mencionado para edad materna, analizan la edad paterna, reportándose una mayor prevalencia al nacimiento de MiC aislada entre los 35-39 años con una PN de 1.09/10,000, sin encontrar DES entre los grupos etarios, similar a nuestro trabajo. (75)

Nivel socioeconómico: No se encontró DES entre el grupo de MiC aislada y controles para las distintas categorías de NSE. Sin embargo en el grupo de MiC asociada a otras MCM, la comparación con el grupo control se observó que el NSE más bajo, confiere un mayor riesgo para tener un producto malformado múltiple de este tipo (RM: 4.14, IC 95% 1.47-12.64), $P=0.003$ (Tabla 9.8). En un estudio realizado por Stoler-Poria, se observó que los casos con MiC tenía menos años de estudio (13.8+/- 1.5) vs los controles (16.9+/- 2.7) $P= <0.05$.

En el estudio realizado por Krauss et al., en que se analizó la escolaridad se observó que las madres con menos de 13 años de educación formal tienen un mayor riesgo de tener un producto con MiC aislada, RM:1.8 (IC 95% 1.1-3.0) y MiC con otras malformaciones 1.4 (IC 95% 1.1-1.9). (22)

Variación regional: Al respecto se observó una mayor prevalencia de MiC aislada en la región centro (Hidalgo, México, Morelos, Puebla, Querétaro, Tlaxcala y D.F.) con 0.82 casos por 10,000 RN y la menor en la región del sur-sureste (Campeche, Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Quintana Roo, Tabasco, Veracruz, Yucatán) con 0.55 casos por 10,000 RN (Tabla 9.9). Debido a que no existen otros estudios similares realizados en nuestro país no es posible realizar una comparación al respecto, pero sugiere un posible efecto étnico como responsable de esta variación.

Altitud: Como se muestra en la tabla. Aunque en ciertas altitudes la prevalencia fue mayor esta no alcanzo DES.(Tabla 9.10)

Paridad: En el grupo de MiC aislada el 48.75% (39/80) correspondió a madres primíparas, mientras que el grupo control la proporción fue del 37.50% (60/160). En el grupo de MiC con otras MCM el 38.10%

(40/105) correspondió a primíparas y de 34.76% (73/210) en el grupo control. Al comparar a madres primíparas de hijos con MiC con los controles se observó una tendencia a mayor riesgo en primíparas, lo cual podría estar en relación con edad materna joven, RM: 1.62 (IC 95% 0.90-2.90) $P=0.07$ (Tabla 9.12). Datos similares se han reportado otros estudios en lo que se concluye que las madres primíparas tienen mayor riesgo de tener un producto malformado en general, como en el estudio realizado por Perveen y Tytan en el que estudiaron 5776 nacimientos en los que el 55.26% de los productos malformados correspondía a madres primíparas. (117). En el grupo de madres multíparas no se observó DES entre casos y controles concordante con lo reportado en la literatura.

Cambio de paternidad: El cambio en la paternidad (CP) durante la edad reproductiva de una mujer es un evento común en países en desarrollo. El CP puede tener tres efectos potenciales en la reproducción y en la evolución perinatal. Estos incluyen: 1) restablecimiento de la adaptación materna y tolerancia inmune de los antígenos paternos nuevos, 2) distribución genética de la nueva pareja y 3) cambio del entorno y comportamiento social. En nuestra muestra, el grupo de MiC aislada se observó CP en el 10% (4/40) vs 13% (13/100) sin DES. En el caso de MiC con MCM se reportó en el 15.38% (10/65) vs 8.82 (12/136), sin DES. Si bien no se observó DES en cada grupo si existe una tendencia a una mayor frecuencia de CP en las madres de hijos con MiC con RM: 2.16 (IC 95% 0.92-5.01) $P=0.07$. (Tabla 9.13)

Anticonceptivos: La frecuencia de uso de anticonceptivos tanto en MiC aislada como en MiC con otras MCM fue similar a los controles. Por lo que no se observó en nuestra muestra que el uso de anticonceptivos sea factor de riesgo para MiC (Tabla 9.14). En un estudio realizado por Waller et al, estudiaron si la ingesta de anticonceptivos se relacionaba a MC mayores, los resultados que obtuvieron determinaron que el utilizar anticonceptivos orales durante los primeros 3 meses de la gestación era factor de riesgo para gastrosquisis y MC cardíacas pero no para MiC. (98) En otro estudio realizado por Ahn HK et al, se estudiaron 136 embarazos con exposición periconcepcional a anticonceptivos orales (ACO) en el que el 3.2% de los nacimientos del grupo control presentó MC mayores comparado con el 3.6% del grupo control sin encontrarse DES. (118)

Consanguinidad: De los 5 casos de MiC aislada que refirieron consanguinidad, uno correspondió a primos hermanos, un caso a primos un grado aparte y 3 casos a parentesco de tasa de consanguinidad no

especificada. Al analizar en conjunto la frecuencia de consanguinidad en MiC aislada mas MiC con MCM en comparación con los controles se observó DES con una RM: 16.67 (IC 95% 2.19-741.96) $P= 0.001$. Los 3 casos de consanguinidad en MiC con MCM correspondieron: un caso a primos hermanos, un caso a primos dos grados aparte y un caso a parentesco de tasa de consanguinidad no especificada (Tabla 9.15). En un estudio realizado por Bromiker et al, en una comunidad de Jerusalén, se estudiaron 561 RN de los cuales 253 (45%) fueron producto de matrimonios consanguíneos, la incidencia de MCM fue de 8.7% en primos hermanos, comparado con el 2.6% de matrimonios no consanguíneos. (79) En otro estudio realizado por Mosayebi et al, en la Republica de Irán se analizó de manera prospectiva a 3529 neonatos por un año, 109 presentaron malformaciones congénitas (3.09/1000). La tasa de malformaciones congénitas fue de 2.0% en neonatos producto de matrimonios no consanguíneo contra 7.0% de malformados producto de matrimonios consanguíneos. Las malformaciones más comunes reportados afectaban el sistema genitourinario (32.1%), musculo esquelético (22.0%) y cardiovascular (14.7%) (83). Por otra parte la incidencia de enfermedades autosomicas recesivas es mayor en matrimonios consanguíneos, por ejemplo la talasemia, anemia de células falciformes y la deficiencia de glucosa 6 fosfato, dentro de estas enfermedades se incluye la MiC autosómica recesiva.(80) Teebi menciona que una gran cantidad de nuevos síndromes y sus variantes se han descrito en la población de Kuwait y esto es resultado de matrimonios consanguíneos. (82)

Enfermedades agudas: En el grupo de MiC aislada se compararon las distintas categorías con los respectivos controles sin reportarse en alguno DES. Se observó exposición a enfermedades agudas en el 26.2% (21/80). En la categoría otra enfermedad o más de una se reporto: IVU en el 3.75% de los casos de MiC aislada (3/80) vs 5.62% (9/160) del grupo control sin DES. Infección de vías respiratorias superiores (IVRS) en el 3.75% (3/80) de los casos con MiC aislada al igual que en grupo control, con (3/80) casos correspondiendo al 1.87%, hipotensión, epigastralgia y epistaxis en una ocasión en MiC aislada. En el grupo control un caso de HAS y dos casos de colecistectomía (Tabla 9.16 y 9.17). Nuestros resultados fueron similares a lo reportado en el estudio de Abdel-Salam et al, en el que ellos concluyen que las infecciones agudas no son factor de riesgo para MiC aislada, ellos agregan además que en su estudio el uso de clotrimazol tuvo un efecto protector. (3). Se reportó gripe en 10.5% (11/105) en los casos vs 2.9% (6/210); al comparar el grupo que tuvo gripe vs el grupo que no la presentó se observó DES con RM: 4.2 (IC 95%1.36 – 14.24) $P=0.007$. En este caso, se discute ampliamente en la literatura sobre el efecto directo del patógeno sobre el producto y otros factores que intervienen como la fiebre que puede acompañar la infección. En un estudio realizado por Li et al, estudiaron a 363 infantes con DTN observaron que el riesgo para madres con fiebre o resfriado durante el embarazo fue de RM: 4.86, IC 95% 1.33-17.78) sin embargo en este estudio no se analizo MiC. (119) En un

meta-análisis realizado por Moretti et al, se estudio la evidencia disponible sobre los efectos teratogénicos de la fiebre durante el embarazo, en este meta-análisis se estudiaron 1,719 casos. El riesgo para DTN fue de RM: 0.92 (IC 95% 1.61-2.29) este fue el resultado de la inclusión de 15 estudios, cuando se analizaron de manera individual, el riesgo para DTN fue de RM: 1.93 (IC 95% 1.30-2.92). En este estudio concluyen que la hipertermia durante el embarazo se asocia a DTN y probablemente sea teratógeno. (73) En este y otros estudios la causa más frecuente de fiebre fue la infección por influenza, resfriado común y sus complicaciones como amigdalitis y herpes orofacial, RM: 2.3 (1.8-2.9), el riesgo de MCM se redujo con el uso de antipiréticos RM: 1.6 (IC 95% 0.9-2.9). (72) Sin embargo la conclusión en la mayoría de los estudios es que los datos no son concluyentes y se necesitan investigaciones posteriores.

Enfermedad crónica: Se observaron en el 7.5% (6/80) de los casos de MiC aislada vs 3.12% (5/160) de los controles, no mostrando estas proporciones DES. El resto de subgrupos mostraron una frecuencia similar sin DES. En el grupo de casos con MiC y otras MCM se reportó enfermedad crónica en el 8.57% (9/105) vs 3.33% (7/210) del grupo control, al comparar los grupos se observó tendencia a la significancia con RM: 2.82 (IC 95% 0.90 – 9.10) $P=0.07$. Se reportó 6 casos de diabetes en el grupo de MiC (3.59%) vs 3 casos del grupo control (0.83%), con una tendencia a la DES RM: 4.28 (IC 95% 0.89-26.73) $P=0.06$ (Tabla 9.18 y 9.19). En un estudio realizado por Arteaga et al, en el que se analizó diabetes gestacional y defectos al nacimiento se reportó un RM: 10.0 (IC= 3.8-24.9) para MiC. (94)

En relación con diabetes gestacional existe gran evidencia de su asociación como posible factor de riesgo para MC, especialmente SNC, que tiene una prevalencia diez veces mayor en madres diabéticas en comparación con hijos de madres no diabéticas. Entre las MC más frecuentemente observadas, se mencionan el síndrome de regresión caudal, la anencefalia, MiC, holoprosencefalia y DTN. Las malformaciones cardíacas se presentan relacionadas a la diabetes materna cinco veces más que en los hijos de madres no diabéticas. (96) El proceso embriológico que lleva a la formación de las malformaciones congénitas probablemente ocurra entre la sexta y octava semana de gestación. Según modelos experimentales la hiperglucemia, cetonas y radicales libres están involucrados en la génesis de las malformaciones congénitas. (97)

Agentes físicos: Se documentó exposición en el 15.0% (12/80) en el grupo de MiC aislada y el 5.6% (9/210) en el grupo control; al comparar ambos grupos se observó tendencia a la significancia con un RM: 2.39 (IC 95% 0.91-6.28) $P=0.07$. En el grupo de MiC asociado a otras MCM se observó que el 5.71% (6/105) de los casos reportaron contacto con agentes físicos comparado con 8.57% (18/210) del grupo control sin

observarse DES. (Tabla 9.20 y 9.21) En un estudio realizado por Markowska y colegas en el que se estudia la fertilidad y la evolución del embarazo en mujeres que reciben tratamiento oncológico se menciona que altas dosis de radiación predispone a productos con bajo peso al nacimiento, sin embargo no incrementa el riesgo para malformaciones congénitas. (121) En ambos grupos, el subgrupo de segundo trimestre y tercer trimestre correspondieron a US obstétrico.

Agentes químicos: En la categoría de agentes químicos no hubo DES entre el grupo de MiC aislada y el grupo control de igual manera que en el grupo de MiC con otras MCM y el grupo control (Tabla 9.22 y 9.23). En el grupo de casos se observó 5 casos exposición a anticonvulsivos (6.1%) y ninguno en el grupo control. Existe una gran cantidad de evidencia que asocia el uso de anticonvulsivantes durante el embarazo como factor de riesgo para MiC. Almgren y colegas realizaron un estudio sobre la exposición in útero y el efecto que tiene en el perímetro cefálico en RN, en este estudio se concluye que el uso de carbamazepina y ácido válproico como monoterapia reduce el PC y el riesgo aumenta de manera significativa con politerapia RM: 2.85, IC 95%1.74-4.78) (120)

Variación estacional: La época del año se ha reportado como factor de riesgo para múltiples malformaciones, la explicación no se conoce del todo pero se hipotetiza que se debe a teratógenos que actúan en la población según la estación o a la disponibilidad de algunos alimentos naturales en ciertas épocas del año condicionando cambio de la dieta, que podrían interactuar con la predisposición genética y favorecer la presentación de ciertas MC. Se ha identificado como factor de riesgo para DTN abiertos (1.03/1000, RR:1.33), cardiopatías (5.22/1000, RR:1.39), labio hendido y paladar hendido (0.39/1000, RR1.67), cuando la concepción ocurre en invierno (28). Existen estudios que reportan lo contrario como en el realizado por E. Castilla en el que no encuentran relación entre la variación estacional y malformaciones congénitas.(29) Sin embargo no hay estudios que reporten variación estacional asociada a un mayor riesgo para desarrollar MiC. Al comparar las distintas estaciones con el grupo control no se encontraron DES, este resultado es similar a lo publicado en la literatura.

Asociaciones preferenciales: Los patrones preferenciales de asociación de la MiC con otra malformaciones congénita mayores formando diadas, en el presente estudio son similares a las reportadas (Tabla 9.25 y 9.26) tales como: a malformaciones de SNC, labio hendido con paladar hendido (LHP) y cardiopatías congénitas diversas. La relación entre MCM del SNC como en el caso de DTN y microcefalia se observan con gran frecuencia y se relaciona con defectos en la migración neuronal por lo tanto ambas MCM son producto de

una misma alteración, formando parte de una secuencia. En cuando a las cardiopatías se postula que provocan hipoxia durante el desarrollo fetal y como consecuencia un pobre aporte de nutrientes y oxígeno al encéfalo condicionando MiC. La presencia de LPH con MiC es relevante debido a su íntima relación en el desarrollo embriológico. Recientemente se ha demostrado que los pacientes con LPH presentan alteraciones cognitivas y estas son secundarias a la afección cerebral. En el caso de tríadas catarata, cardiopatía y MiC se han descrito en la embriopatía por rubeola sin embargo en ninguno de los casos existe antecedente de vacunación o exantema durante el embarazo. La tríada MiC, mielomeningocele y ano imperforado se ha descrito previamente y es probable se trate de defectos de la línea media, que tienen íntima relación durante el desarrollo embriológico. En el estudio realizado por Krauss et al, en los casos de MiC asociado a otras MCM se observó que el 17.8% (64/360) de los casos presentó otra MCM en SNC comparado con el 0.3% (12/3600), MiC y cardiopatía congénita se observó en el 17.5% (63/360) comparado con el 1.6% (58/3600), MiC y alteraciones musculoesqueléticas en el 20.3% (73/360) comparado con el 1.7%(61/3600). En este estudio se observó que el 50.0% (180/360) de los casos tenía otra MCM coexistente con la MiC comparado con el 5.8% (209/3600) en el grupo control, acentuando que la MiC es una manifestación muy frecuente en el producto con múltiples MCM (3)

11. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de MiC fue similar a lo reportado en otros países que comparten un componente étnico con México como España y Sudamérica.
2. La prevalencia al nacimiento fue mayor en el sexo femenino tanto en MiC aislada como en MiC asociada a otras MCM.
3. Se observó DES en la categoría de medidas antropométricas respecto a los casos y controles de MiC como era de esperarse.
4. En nuestro estudio resultaron factores de riesgo el nivel socioeconómico bajo, la consanguinidad, las enfermedades agudas específicamente el resfriado común y las enfermedades crónicas como diabetes mellitus. Los factores físicos y químicos mostraron tendencia a la significancia.
5. Respecto a la variación regional se observó mayor prevalencia de MiC aislada en regiones del centro del país y mayor prevalencia de MiC con otras MCM en el noroeste del país.
6. En nuestro estudio los factores de edad materna, edad paterna, cambio de paternidad, paridad, anticonceptivos y altitud no son factores de riesgo para MiC aislada o asociada a otras MCM.
7. Los patrones preferenciales de asociación de la MiC con otras malformaciones congénitas mayores formando diadas, en el presente estudio son similares a las reportadas tales como: a malformaciones de SNC, labio hendido con paladar hendido (LHP) y cardiopatías congénitas diversas.

Nuestro estudio permitió reafirmar lo ya reportado en la literatura. Además de proponer factores de riesgo propios de nuestra localización geográfica como lo fue en la variable de regionalidad. Nuestro estudio además analizó los patrones preferenciales asociados a MiC, y que hasta nuestro saber ningún otros estudio se ha realizado respecto a este tema. Esto reafirma también que registros como el RYVEMCE y otras replicas de este en otros países permite proponer y estudiar los factores de riesgo asociados a distintas malformaciones congénitas, que en este caso se prestó principal atención a la MiC. Es necesario continuar el estudio del la MiC por medio de este registro, para ampliar el conocimiento sobre esta etiología.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Waternberg N, Silver S, Lerman-Sagie T., Significance of Microcephaly Among Children With Developmental Disabilities, *J Of Child Neurol*, 2002 Feb;17(2):117-22
2. Pichon B, Vankerckhove S, Bourrouillou G, Duprez L, Abramowicz MJ., Translocation breakpoint disrupts the ASPM gene in a patient with primary microcephaly, *Eur J Hum Genet.* 2004 May;12(5):419-21.
3. Abdel-Salam GM, Halász AA, Czeizel AE. , Association of epilepsy with different groups of microcephaly, *Dev Med Child Neurol.* 2000 Nov;42(11):760-7
4. Opitz JM, Holt MC.Microcephaly: general considerations and aids to nosology, *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1990;10(2):175-204.
5. Baxter PS, Rigby AS, Rotsaert MH, Wright I., Acquired Microcephaly: Causes, Patterns, Motor and IQ Effects, and Associated growth changes, *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):590-5. Epub 2009 Jul 27.
6. Thornton GK, Woods CG, Primary microcephaly: do all roads lead to Rome?, *Trends Genet.* 2009 Nov;25(11):501-10. Epub 2009 Oct 21.
7. Tang BL., Molecular genetic determinants of human brain size, *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Jul 7;345(3):911-6. Epub 2006 May 15.
8. Rakic P. Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology, *Nat Rev Neurosci.* 2009 Oct;10(10):724-35.
9. O'Driscoll M, Jackson AP, Jeggo PA., Microcephalin: a causal link between impaired damage response signalling and microcephaly. *Cell Cycle.* 2006 Oct;5(20):2339-44. Epub 2006 Oct 16.
10. Ryan TJ, Grant SG., The origin and evolution of synapses, *Nat Rev Neurosci.* 2009 Oct;10(10):701-12. Epub 2009 Sep 9.
11. Collins MO, Husi H, Yu L, Brandon JM, Anderson CN, Blackstock WP, Choudhary JS, Grant SG., Molecular characterization and comparison of the components and multiprotein complexes in the postsynaptic proteome, *J Neurochem.* 2006 Apr;97 Suppl 1:16-23
12. Roger E. Steveson, Judith G. Hall, Human Malformations and Related Anomalies, 2nd edition, 2006. Pag 469-499
13. Langman Embriología Médica. T.W. Sadler Ph.D. 7ed. 1996. Editorial Médica Panamericana/Williams & Wilkins.
14. Histología Texto y Atlas. Ross-Romrell-Kaye. 3a ed. 1997. Editorial Médica Panamericana.
15. Toi A, Chitayat D, Blaser S., Abnormalities of the foetal cerebral cortex, *Prenat Diagn.* 2009 Apr;29(4):355-71.
16. Gonzalez-Quevedo R, Lee Y, Poss KD, Wilkinson DG., Neuronal Regulation of the Spatial Patterning of Neurogenesis., *Dev Cell.* 2010 Jan 19;18(1):136-47.
17. McManus MF, Golden JA., Neuronal migration in developmental disorders. *J Child Neurol.* 2005 Apr;20(4):280-6.
18. Abdel Razeq AA, Kandell AY, Elsorogy LG, Elmongy A, Basett AA., Disorders of Cortical Formation: MR Imaging Features, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jan;30(1):4-11. Epub 2008 Aug
19. Richard Snell M.D., Clinical Neuroanatomy for Medical Students Ph.D. 4ed. 1997. Lippincott-Raven.

20. Pierpaolo Mastroiacovo, The centre of International Clearinghouse for birth defects surveillance and research, with data for 2006, (ICBDRS)
21. RYVEMCE
22. Krauss MJ Microcephaly: An epidemiologic analysis, **A Journal of Obstetrics and Gynecology** - Volume 188, Issue 6 (June 2003)
23. Szabó N, Pap C, Kóbor J, Svékus A, Túri S, Sztriha L. Primary microcephaly in Hungary: epidemiology and clinical features., Acta Paediatr. 2010 May;99(5):690-3. Epub 2010 Jan 7
24. Rittler M, López-Camelo J, Castilla EE., Sex Ratio and Associated Risk Factors for 50 Congenital Types: Clues for Causal Heterogeneity, Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2004 Jan;70(1):13
25. Cox J, Jackson AP, Bond J, Woods CG., What primary microcephaly can tell us about brain growth, Trends Mol Med. 2006 Aug;12(8):358-66. Epub 2006 Jul 10.
26. O'Driscoll M, Jackson AP, Jeggo PA, Microcephalin, A Causal Link Between Impaired Damage Response Signalling and Microcephaly, Cell Cycle. 2006 Oct;5(20):2339-44. Epub 2006 Oct 16.
27. Woods CG, Bond J, Enard W., Autosomal Recessive Primary Microcephaly (MCPH): A Review of Clinical, Molecular, and Evolutionary Findings, Am J Hum Genet. 2005 May;76(5):717-28. Epub 2005 Mar 31.
28. de la Vega A, López-Cepero R., Seasonal variations in the incidence of some congenital anomalies in Puerto Rico based on the timing of conception., P R Health Sci J. 2009 Jun;28(2):121-5
29. Castilla EE, Orioli IM, Lugarinho R, Dutra GP, Lopez-Camelo JS, Campana HE, Spagnolo A, Mastroiacovo P. Monthly **and seasonal variations** in the frequency of **congenital** anomalies. Int J Epidemiol. 1990 Jun;19(2):399-404.
30. Carlos O Sangrador, Gloria O de Luna, La existencia en la gestante de inmunidad previa a CMV, no evita la infección congénita ni el riesgo a hipoacuidia en el recién nacido. Evid Pediatr. 2006; 2: 48
31. Tsutsui Y., Effects of cytomegalovirus infection on embryogenesis and brain development. Congenit Anom (Kyoto). 2009 Jun;49(2):47-55. Review.
32. Ruiz GN, Picazo GL, Quintana OL, Citomegalovirus y embarazo, Ginecología y Obstetricia Clínica 2004;5(3):156-169
33. Sangrador OC, de Luna OG, La existencia en la gestante de inmunidad previa a citomegalovirus, no evita la infección congénita ni el riesgo de hipoacusia en el recién nacido, Evid Pediatr. 2006; 2: 48
34. Distéfano LA , González AC , Pardón F, Sarubi AM, Canero VC, Diagnóstico de la infección congénita por citomegalovirus en muestras de sangre seca de recién nacidos en la tarjeta de Guthrie. Una técnica promisorio, Arch Argent Pediatr 2008; 106(2):132-137
35. Rodríguez GM, de León JM , Astudillo DJ, Hasbún HJ, Parra CM., Infección congénita por citomegalovirus: nuevos aspectos terapéuticos, Rev Chil Onstet Ginecol 2008; 73(6): 402 – 405
36. Martin S., Congenital toxoplasmosis, Neonatal Netw 2001; 20:23-30
37. Mombro M, Perathoner C, Leone A, Buttafuoco, Zotti C, Lievre MA, Fabris C., Congenital toxoplasmosis: assessment of risk to newborns in confirmed and uncertain maternal infection. Eur J Pediatr 2003;162 (10):703-6
38. Monatora SG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004; 363: 1965-76
39. Gilbert RE, Peckham CS, Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen?, J Med Screen, 2002;(9):135-41
40. Helen V, Jane A, Judith G. Hall, Oxford Desk Reference Clinical Genetics 2003, 634

41. F. T. Cutts, S. E. Robertson, J.-L. Díaz-Ortega y R. Samuel, Lucha contra la rubéola y el síndrome de rubéola congénita (SRC) en los países en desarrollo; primera parte: la carga de morbilidad debida a SRC, *Bulletin of the WorldHealth Organization – Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1997;75(1), 55–68
42. Robertson SE, Fearherston DA, Gadc-Dobo M, Hersh BS, Rubeolla and congenital rubeolla síndrome update., *Rev Panam Salud Publica*. 2003 Nov;14(5):306-15 Review
43. Ortega JD, Reyes CM, Martínez MP, Incidencia y patrones de transmisión de rubeola en México, *Salud Publica Mex* 2007;49:337-344
44. Solorzano SF, López KA, Alvarez MM, Miranda NM, Gadea AT, Vazquez RG., Síndrome de rubeola congénita atendidos en un hospital pediátrico, *Gac Méd Méx* 2001 Mar-Apr;137(2):105-9
45. Bale JF Jr, *Fetal Infections and Brain Development*, *Clin Perinatol*, Sep;36(3): 639–53
46. T. Hoppen, Eis-Hübinger AM, Schild RL, Enders G, Hansman M, Rister M, Bartmann P., Intrauterine Herpes-Simplex-Virus-Infektion, *Klin Padiatr* 2001;213(3):63-68
47. Schultz AR, Larrañaga LC, Wu HE, Suárez GM., Infección congénita por virus Herpes simplex, *Rev. Chil, Padiatr* (1); 44-47, 1991
48. Botto LD, Olney RS, Erickson JD., Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004 Feb 15;125C(1):12-21.
49. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J., Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders., *Int J Epidemiol*. 2010 Apr;39 Suppl 1:i110-21.
50. Carl J, Hill DA., Preconception counseling: make it part of the annual exam, *J Fam Pract* 2009 Jun;58(6):307-14.
51. Czeizel AE., Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities., *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009 Apr;85(4):260-8.
52. Kondo A, Shimosuga Y, Shibata K, Kurachi O, Ichiko S, Inoue H, Tada K, Yamada M, Kaseki N, Kusanishi H, Yamada Y, Yamamoto S., Folic acid reduces the risk of neural tube defects: awareness and folate intake among pregnant women in 2006, *Hinyokika Kiyo* 2008, Aug;54(8):537-42.
53. Stevenson RE, Seaver LH, Collins JS, Dean JH, Neural tube defects and associated anomalies in South Carolina, *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004 Sep;70(9):554–8
54. May PA, Gossage JP, Marais AS, Hendricks LS, Snell CL, Tabachnick BG, Stellavato C, Buckley DG, Brooke LE, Viljoen DL., Maternal risk factor for fetal alcohol syndrome and partial fetal alcohol syndrome in South Africa: a thrid study, *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 May;32(5):738-53
55. Niccols A., Fetal alcohol syndrome and the developing socio-emotional brain, *Brain Cogn*. 2007 Oct;65(1):135-42.
56. Brown KL, Calizo LH, Stanton ME., Dose-dependent deficits in dual interstimulus interval classical eyeblink conditioning tasks following neonatal binge alcohol exposure in rats., *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 Feb;32(2):277-93.
57. Manning MA, Eugene Hoyme H., Fetal alcohol spectrum disorders: a practical clinical approach to diagnosis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(2):230-8.
58. Haycock PC., Fetal Alcohol Spectrum Disorders: The Epigenetic Perspective, *Biol Reprod*. 2009 Oct;81(8):607-17

59. Riley EP, McGee CL, Sowell ER., Teratogenic effects of alcohol: a decade of brain imaging. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2004 May 15;127C(1):35-41
60. Cnattingius S., The epidemiology of smoking during pregnancy: Smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes, Nicotine Tob Res. 2004 Apr;6 Suppl 2:S125-40.
61. Althabe F Colomar M, Gibbons L, Belizan JM, Buekens P., Tabaquismo durante el embarazo en Argentina y Uruguay. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2008;68: 48-54
62. Sánchez ZL, Tellez RM, Hernandez AM., Efecto del tabaquismo durante el embarazo sobre la antropometría al nacimiento., *Salud Pública de México* 2004;46-52
63. Kallén K., The impact of maternal smoking during pregnancy of delivery outcome, *Eur J Public Health.* 2001 Sep;11(3):329-33
64. Aguirre V, Tabaquismo durante el embarazo: Efectos en la salud respiratoria infantil, *Rev Chil Enf Respir* 2007; 23: 173-178
65. Morrow J, Rusell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrinson PJ, Craig J., Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Feb;77(2):193-198
66. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi, Isojärvi J., Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring, *Neurology.* 2005 Jun 14;64(11):1874-1878
67. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjan LA, Liporace JD, Loring DW, Mawer G, Pennell PB, Smith JC, Wolff MC; NEAD Study Group., In utero antiepileptic drug exposure, *Neurology.* 2006 Aug 8;67:407-12
68. Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C, Antiepileptic Drugs and Apoptosis in the Developing Brain, *Ann N.Y. Acad. Sci.* 2003 May;993:103-14; discussion 123-4
69. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT; EUROCAT Antiepileptic Study Working Group., Valproic acid monotherapy in pregnancy and major Congenital Malformations, *N Engl J Med.* 2010 Jun 10;362(23):2185-93
70. Abalos E, Duley L, Steun DW, Henderson-Smart DJ, Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD002252. Review
71. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Giedon PS, Hall K, Ray WA., Major Congenital Malformations after First Trimestre Exposure to ACE inhibitors, *N Engl J Med.* 2006 Jun 8;354(23):2443-51.
72. Harvey MA, Mc Rorie MM, Smith DW., Suggested limits to the use of the hot tub and sauna by pregnant women, *Can Med Assoc J.* 1981 Jul 1;125(1):50-3
73. 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 Mar;16(2):216-9.
74. Czeizel AE, Puhó EH, Acs N, Bánhidó F. High fever-related maternal diseases as possible causes of multiple congenital abnormalities: a population-based case-control study, Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2007 Jul;79(7):544-51.
75. Materna-Kiryluk A, Wiśniewska K, Badura-Stronka M, Mejnartowicz J, Wieckowska B, Balcar-Boroń A, Czerwionka-Szaflarska M, Gajewska E, Godula-Stuglik U, Krawczyński M, Limon J, Rusin J, Sawulicka-Oleszczuk H, Szwalkiewicz-Warowicka E, Walczak M, Latos-Bieleńska A., Parental age as risk factor for isolated malformations in a Polish population, Paediatr Perinat Epidemiol. 2009 Jan;23(1):29-40.
76. Nazer HJ., Prevención primaria de los defectos congénitos, *Rev Méd Chile* 2004, 132: 501-508

77. Green RF, Devine O, Crider KS, Olney RS, Archer N, Olshan AF, Shapira SK; National Birth Defects Prevention Study., Association of paternal age and risk for major congenital anomalies from the National Birth Defects Prevention Study, 1997 to 2004. Ann Epidemiol. 2010 Mar;20(3):241-9. Epub 2010 Jan 6.
78. Tunçbilek E., Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turke, Turk J Pediatr. 2001 Oct-Dec;43(4):277-9.
79. Bromiker R, Glam-Baruch M, Gofin R, Hammerman C, Amitai Y, Association of parental consanguinity with congenital malformations among Arab newborns in Jerusalem, Clin Genet. 2004 Jul;66(1):63-6.
80. Mosayebi Z, Movahedian AH., Pattern of congenital malformations in consanguineous versus nonconsanguineous marriages in Kashan, Islamic Republic of Iran, East Mediterr Health J. 2007 Jul-Aug;13(4):868-75.
81. Al-Gazali L, Ali BR., Mutations of a country: a mutation review of single gene disorders in the United Arab Emirates (UAE)., Hum Mutat. 2010 May;31(5):505-20.
82. Teebi AS., Autosomal recessive disorders among Arabs: an overview from Kuwait, J Med Genet. 1994 Mar;31(3):224-33
83. Conde-Agudelo A, Belizán JM., Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross, BMJ. 2000 Nov 18;321(7271):1255-9.
84. Todoroff K, Shaw GM., Prior spontaneous abortion, prior elective termination, interpregnancy interval, and risk of neural tube defects., Am J Epidemiol. 2000 Mar 1;151(5):505-11.
85. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, Botting B, Cocchi G, Goujard J, Marinacci C, Merlob P, Métneki J, Mutchinick O, Ritvanen A, Rosano A. Congenital malformations in twins: an international study, Am J Med Genet. 1999 Mar 12;83(2):117-24.
86. Gupta P, Faridi MM, Dev G., Malformations in Twins: Effect of Chorionicity and Zygosity, Indian Pediatr. 2010 Apr;47(4):343-4.
87. **Layde PM, Erickson DJ, Falek A, McCarthy BJ, Congenital Malformation in Twins, Am J Hum Genet 32:69-78, 1980**
88. **Sípek A, et al**, [Birth defects incidence in children from single and twin pregnancies in the Czech Republic--current data], Ceska Gynekol. 2009 Oct;74(5):369-82.
89. **Helen E. Hughes, Murray Miskin**, Congenital Microcephaly Due to Vascular Disruption: In Utero Documentation, Pediatrics. 1986; 78: 85-87.
90. Jun Zhang and Geeta Patel, Partner change and perinatal outcomes: a systematic review, Paediatric and Perinatal Epidemiology, 21 (Suppl. 1), 46–57
91. Chambers CD, Chen BH, Kalla K, Jernigan L, Jones K., Novel risk factor in gastroschisis: Change of paternity. Am J Med Genet Part A 143A:653-659. 2007
92. González-Cossio T, et al, Longitud y peso al nacer: el papel de la nutrición materna, salud pública de México / vol.40, no.2, marzo-abril de 1998
93. G. Christoph Korenke Æ Donald H. Hunneman, Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature, Eur J Pediatr (2004) 163: 196–201
94. Arteaga J, Luna L, Mutchinick OM., Diabetes, pregnancy and birth defects, Rev Invest Clin. 2008 Mar-Apr;60(2):107-14.
95. Nazer HJ, Prevención primaria de los defectos congénitos, Rev Méd Chile 2004; 132: 501-508

96. Nazer HJ, Ramírez R. Congenital malformations in the offspring of diabetic mothers, Rev Med Chil. 2000 Sep;128(9):1045-52.
97. Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Allen VM, Blight C, Gagnon A, Johnson JA, Langlois S, Summers A, Wyatt P, Farine D, Armson BA, Crane J, Delisle ME, Keenan-Lindsay L, Morin V, Schneider CE, Van Aerde J, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada., Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. J Obstet Gynaecol Can. 2007 Nov;29(11):927-44
98. Bouchlariotou S, Tsikouras P, Maroulis G. Undiagnosed maternal phenylketonuria: own clinical experience and literature review, J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 Oct;22(10):943-8.
99. Rouse B, Azen C., Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. J Pediatr. 2004 Feb;144(2):235-9
100. F. Maillot, P. Cook, M. Lilburn, P. J., A practical approach to maternal phenylketonuria management, J Inherit Metab Dis (2007) 30:198–201
101. Koch R, Hanley W, et al, Maternal phenylketonuria: an international study, Mol Genet Metab. 2000 Sep-Oct;71(1-2):233-9.
102. Acs N, Bánhidly F, Czeizel AE., Microcephaly in Two Children Born to Mothers with Complicated Appendicitis or Late Appendectomy during Pregnancy, Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009 Jul;85(7):655-6.
103. Nicholas AK, Swanson EA, Cox JJ, Karbani G, Malik S, Springell K, Hampshire D, Ahmed M, Bond J, Di Benedetto D, Fichera M, Romano C, Dobyns WB, Woods CG., The molecular landscape of ASPM mutations in primary microcephaly, J. Med. Genet. 2009;46;249-253.
104. Jackson AP, Jeggo PA., Microcephalin: A Causal Link Between Impaired Damage Response Signalling and Microcephaly, Cell Cycle 5:20, 2339-2344, 15 October 2006
105. Rivera JR, Corona-Rivera E, Romero-Velarde E, Hernandez-Rocha J, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A. Report and review of the fetal brain disruption sequence. Eur J Pediatr 2001;160:664-7
106. Andrew E. Czeizel, Case-Control Etiologic Study of Microcephaly, Epidemiology. 2000 Sep;11(5):571-5.
107. Dahlgren L, Wilson RD., Prenatally Diagnosed Microcephaly: A Review of Etiologies, Fetal Diagn Ther 2001;16:323–326
108. Stoler-Poria S, Lev D, Schweiger A, Lerman-Sagie T, Malinger G., Developmental Outcome of Isolated Fetal Microcephaly, Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Aug;36(2):154-8.
109. Judith Hall, Human Malformations
110. Hadzagić-Catibusić F, Maksić H, Uzicanin S, Heljić S, Zubcević S, Merhemić Z, Cengić A, Kulenović E., Congenital malformations of the central nervous system: clinical approach, Bosn J Basic Med Sci. 2008 Nov;8(4):356-60.
111. Wilkins I, Colon M, Cruz M, Qato R, Damlich J., Discussion: 'Microcephaly associated with congenital heart defect' by Barbu et al, Am J Obstet Gynecol 2009;201:43.e7-12
112. Wilkins I, Colon M, Cruz M, Qato R, Damlich J., Microcephaly associated with congenital heart defect: Barbu et al, Am J Obstet Gynecol 2009;118-19.
113. Glaser TA, Rorke LB, Weinberg PM, Clancy RR., Congenital Brain Anomalies Associated With the Hypoplastic Left Heart Syndrome, Pediatrics. 1990 Jun;85(6):984-90.

114. Barbu D, Mert I, Kruger M, Bahado-Singh RO., Evidence of fetal central nervous system injury in isolated congenital heart defects: microcephaly at birth, *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:43.e1-7.
115. Nazer HJ, Lucía Ciguentes O, Mariela Rodríguez C, Mildred Rojas N, Malformaciones del sistema nervioso central en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y maternidades chilenas participantes en el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), *Rev. méd. Chile* v.129 n.10 Santiago oct. 2001
116. Taku Komai, Ken'ichi Kishimoto and Yasunosuke Ozaki, Genetic Study of Microcephaly Based on Japanese Material*
117. Perveen F, Tyab SFrequency and pattern of distribution of congenital anomalies in the newborn and associated maternal risk factors. *J, Coll Physicians Surg Pak.* 2007 Jun;17(6):340-3.
118. Ahn HK, Choi JS, Han JY, Kim MH, Chung JH, Ryu HM, Kim MY, Yang JH, Koong MK, Nava-Ocampo AA, Koren G*Epidemiology.* 2010 Mar;21(2):232-9. Use of oral contraceptives in pregnancy and major structural birth defects in offspring..The Korean Motherisk Program, Cheil Hospital and Women's Health-care Center, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea, Pregnancy outcome after exposure to oral contraceptives during the periconceptual period. *Hum Exp Toxicol.* 2008 Apr;27(4):307-13. *Hum Exp Toxicol.* 2008 Apr;27(4):307-13.
119. Li Z, Ren A, Liu J, Pei L, Zhang L, Guo Z, Li Z...Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: a population-based case-control study in Northern China *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007 Apr;79(4):295-300.
120. Almgren M, Källén B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero--influence on head circumference in newborns. *Seizure.* 2009 Dec;18(10):672-5. Epub 2009 Oct 13
121. Markowska A, Pawałowska M, Markowska J, Litwiniuk M, Madry R, Dilmaghani-Tabriz D. [Influence of oncological treatment on fertility of women and pregnancy outcome]. *Ginekol Pol.* 2010 Jun;81(6):446-51.
122. Abuelo D, Microcephaly Syndromes, *Semin Pediatr Neurol*, 2007 14:118-127

